

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

19(5)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2023



**Кардиальные биомаркеры на фоне химиотерапии
множественной миеломы**

**Кальциноз артерий молочной железы и каротидный
атеросклероз**

**Периоперационное повреждение миокарда у пациентов
с ишемической болезнью сердца**

**Исходы инфаркта миокарда у пациентов, получающих
пероральные антикоагулянты**

Echocardiographic Characteristics in Type 2 Myocardial Infarction

Фармакогенетика и фармакокинетика ривароксабана

**Фибрилляция предсердий в амбулаторной практике: клиническая
характеристика и исходы**

Взаимосвязь субклинического атеросклероза и остеопороза

"Эффект белого халата" у пациентов с артериальной гипертензией

Ежедневный завтрак как прогностический маркер

Представлен в Scopus, Web of Science, DOAJ, Ulrich's Periodicals Directory, Cyberleninka
и Российском индексе научного цитирования (включен в ядро РИНЦ) Science Index (8%)



www.rpcardio.online

РФК

Кординик®

ВАЗОДИЛАТАТОР С ДВОЙНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ



- ♥ Снижает количество приступов стенокардии
- ♥ Оказывает кардиопротективное действие

- ♥ Устраняет спазм коронарных артерий
- ♥ Улучшает прогноз ИБС

Никорандил включен в рекомендации «Стабильная ишемическая болезнь сердца» МЗ РФ

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



Российское
кардиологическое общество

Национальный медицинский
исследовательский центр
терапии и профилактической
медицины

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов • Выходит с 2005 г.

Основатели журнала — д.м.н., профессор, академик РАН Рафаэль Гегамович Оганов и д.м.н., профессор Виталий Аркадьевич Рогов

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ 2023; т.19, №5 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2023; v.19, N 5

Журнал зарегистрирован 30.12.2004 и перерегистрирован

Роскомнадзором 16.01.2023 (ПИ № ФС 77-82859)

Учредитель — ФГБУ "НМИЦ ТПМ" МЗ РФ

Установочный тираж: 5000. Периодичность: 6 раз в год

Подписные индексы.

Объединенный каталог "Пресса России" — 81306:

– "УРАЛ ПРЕСС"

– интернет-каталог агентства "Книга-Сервис",

– каталоги стран СНГ

Перепечатка материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала допускается только с письменного разрешения учредителя

Журнал с открытым доступом/Open Access

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных журналов и изданий ВАК

Представлен в Scopus, Web of Science, DOAJ, Ulrich's Periodicals Directory, Cyberleninka и Российском индексе научного цитирования (включен в ядро РИНЦ) Science Index (8%)

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ за 2022 г. — 0,749

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайте журнала www.rpcardio.online и на сайте Научной Электронной Библиотеки www.elibrary.ru

Адрес редакции:

101990, Москва, Петроверигский пер., 10, каб. 330

Тел. +7 (499) 553-68-10. E-mail: otsec@sticom.ru

Editorial office address:

Petroverigsky per. 10, room 330. Moscow 101990

Ph. +7 (499) 553-68-10. E-mail: otsec@sticom.ru

Отпечатано:

ООО "Издательство Проспект"

121471, г. Москва, ул. Рязановская, д. 51А, стр. 1

Издатель:

ООО "СИЛИЦЕЯ-ПОЛИГРАФ"

119049, г. Москва, ул. Шаболовка, 23-254

Тел.: +7 (495) 585 44 15 (размещение рекламы)

E-mail: vasilyev.rfc@yandex.ru

Директор по маркетингу и продажам

Васильева И.В.

Дизайн, верстка

Звездкина В.Ю.

Создание и поддержка сайта

NEICON (лаборатория Elpub)

На платформе PKP OJS

Marketing and Sales Manager

Vasilyeva I.V.

Design, desktop publishing

Zvezdkina V.Yu.

Web site is supported by

NEICON (Elpub lab)

Powered by PKP OJS

Лицензия на шрифты: 23071940 от 14 июля 2023 г.

Номер подписан в печать 2 ноября 2023 г. Цена свободная.

© РФК, 2005-2023

Главный редактор

Драпкина О.М. (Москва, Россия)

Заместители главного редактора

Марцевич С.Ю. (Москва, Россия)

Шалнова С.А. (Москва, Россия)

Ответственный секретарь

Бутина Е.К. (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

Аничков Д.А. (Москва, Россия)

Ахмеджанов Н.М. (Москва, Россия)

Бойцов С.А. (Москва, Россия)

Бурцев В.И. (Москва, Россия)

Васюк Ю.А. (Москва, Россия)

Вардас П. (Ираклион, Греция)

Гиляревский С.Р. (Москва, Россия)

Горбунов В.М. (Москва, Россия)

Дошчидин В.Л. (Москва)

Ежов М.В. (Москва, Россия)

Задонченко В.С. (Москва, Россия)

Закирова А.Н. (Уфа, Россия)

Калинина А.М. (Москва, Россия)

Кобалава Ж.Д. (Москва, Россия)

Конради А.О. (Санкт-Петербург, Россия)

Концевая А.В. (Москва, Россия)

Курбанов Р.Д. (Ташкент, Узбекистан)

Кутишенко Н.П. (Москва, Россия)

Лишута А.С. (Москва, Россия)

Лопатин Ю.М. (Волгоград, Россия)

Лукьянов М.М. (Москва, Россия)

Мартынов А.И. (Москва, Россия)

Матюшин Г.В. (Красноярск, Россия)

Метельская В.А. (Москва, Россия)

Митковская Н.П. (Минск, Беларусь)

Напалков Д.А. (Москва, Россия)

Небиеридзе Д.В. (Москва, Россия)

Олейников В.Э. (Пенза, Россия)

Подзолков В.И. (Москва, Россия)

Пуска П. (Хельсинки, Финляндия)

Раджеш Раджан (Индия)

Савенков М.П. (Москва, Россия)

Смирнова М.И. (Москва, Россия)

Сычев Д.А. (Москва, Россия)

Ткачева О.Н. (Москва, Россия)

Шалаев С.В. (Тюмень, Россия)

Шостак Н.А. (Москва, Россия)

Якусевич В.В. (Ярославль, Россия)

Якушин С.С. (Рязань, Россия)

Научный редактор

Скрипка А.И. (Москва, Россия)

Editor-in-Chief

Drapkina O.M. (Moscow, Russia)

Deputies Editor-in-Chief

Martsevich S.Yu. (Moscow, Russia)

Shalnova S.A. (Moscow, Russia)

Executive Editor

Butina E.K. (Moscow, Russia)

Editorial Board

Anichkov D.A. (Moscow, Russia)

Akhmedzhanov N.M. (Moscow, Russia)

Boytsov S.A. (Moscow, Russia)

Burtsev V.I. (Moscow, Russia)

Vasyuk Yu.A. (Moscow, Russia)

Vardas P. (Heraklion, Greece)

Gilyarevskiy S.R. (Moscow, Russia)

Gorbunov V.M. (Moscow, Russia)

Doshchitsin V.L. (Moscow, Russia)

Ezhov M.V. (Moscow, Russia)

Zadionchenko V.S. (Moscow, Russia)

Zakirova A.N. (Ufa, Russia)

Kalinina A.M. (Moscow, Russia)

Kobalava Z.D. (Moscow, Russia)

Konradi A.O. (St-Petersburg, Russia)

Kontsevaya A.V. (Moscow, Russia)

Kurbanov R.D. (Tashkent, Uzbekistan)

Kutishenko N.P. (Moscow, Russia)

Lishuta A.S. (Moscow, Russia)

Lopatin Yu.M. (Volgograd, Russia)

Loukianov M.M. (Moscow, Russia)

Martynov A.I. (Moscow, Russia)

Matyushin G.V. (Krasnoyarsk, Russia)

Metelskaya V.A. (Moscow, Russia)

Mitkovskaya N.P. (Minsk, Belarus)

Napalkov D.A. (Moscow, Russia)

Nebieridze D.V. (Moscow, Russia)

Oleynikov V.E. (Penza, Russia)

Podzolkov V.I. (Moscow, Russia)

Puska P. (Helsinki, Finland)

Rajesh Rajan (India)

Savenkov M.P. (Moscow, Russia)

Smirnova M.I. (Moscow, Russia)

Sychev D.A. (Moscow, Russia)

Tkacheva O.N. (Moscow, Russia)

Shalaev S.V. (Tyumen, Russia)

Shostak N.A. (Moscow, Russia)

Yakusevich V.V. (Yaroslavl, Russia)

Yakushin S.S. (Ryazan, Russia)

Scientific Editor

Skripka A.I. (Moscow, Russia)

С Правилами публикации авторских материалов в журнале "Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии" можно ознакомиться на сайте www.rpcardio.online (раздел "Для авторов"). Все статьи, поступающие в редакцию для публикации, проверяются на плагиат

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гендерно-возрастные особенности дислипидемии в популяции Нижегородского региона

Боровкова Н. Ю., Курашин В. К., Токарева А. С., Бакка Т. Е., Першина Н. К., Тимошенко Е. С., Некрасов А. А., Овчинникова Е. А., Савицкая Н. Н., Миронов М. А., Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Концевая А. В.418

Динамика биомаркеров дисфункции и повреждения миокарда на фоне химиотерапии множественной миеломы: трудности интерпретации лабораторных данных

Фомина Е. В., Кардовская С. А., Буданова Д. А., Маркин П. А., Апполонова С. А., Лишута А. С., Беленков Ю. Н., Ильгисонис И. С.425

Ассоциация кальциноза артерий молочной железы и атеросклероза сонных артерий — маркера сердечно-сосудистого риска

Бочкарева Е. В., Бутина Е. К., Байрамкулова Н. Х., Ким И. В., Молчанова О. В., Филичкина Е. М., Яровая Е. Б., Метельская В. А., Драпкина О. М.435

Периоперационное повреждение миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца при плановых хирургических вмешательствах на артериях нижних конечностей

Кудаев Ю. А., Воробьева А. В., Лоховинина Н. Л., Абесадзе И. Т., Алугшвили М. З., Титенков И. В., Чернявский М. А., Панов А. В.444

Госпитальные исходы инфаркта миокарда у пациентов, постоянно получающих прямые пероральные антикоагулянты

Чашин М. Г., Горшков А. Ю., Драпкина О. М.452

Прогностическое значение эхокардиографических показателей у пациентов с инфарктом миокарда 2 типа: сравнение с инфарктом миокарда 1 типа

Хоанг Ч. Х., Майсков В. В., Сафарова А. Ф., Мерай И. А., Кобалава Ж. Д.461

Фармакогенетика и фармакокинетика ривароксана у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек

Шаталова Н. А., Сычев Д. А., Мирзаев К. Б., Кочетков А. И., Эбзеева Е. Ю., Дашабылова В. Б., Бочков П. О., Тучкова С. Н., Глаголев С. В.470

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Нефропротективный эффект atorvastatina в дозе 80 мг у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при инвазивной стратегии лечения

Гаврилко А. Д., Межонов Е. М., Шалаев С. В., Крашенинин Д. В.479

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

Gender and age features of dyslipidemia in the population of the Nizhny Novgorod region

Borovkova N. Yu., Kurashin V. K., Tokareva A. S., Bakka T. E., Pershina N. K., Timoshchenko E. S., Nekrasov A. A., Ovchinnikova E. A., Mironov M. A., Savickaya N. N., Balanova Yu. A., Imaeva A. E., Koncevaya A. V.418

Changes of myocardial dysfunction and injury biomarkers over chemotherapy for multiple myeloma: difficulties in laboratory data interpretation

Fomina E. V., Kardovskaya S. A., Budanova D. A., Markin P. A., Appolonova S. A., Lishuta A. S., Belenkov Yu. N., Ilgisonis I. S.425

Association of breast arterial calcification and carotid atherosclerosis as a marker of cardiovascular risk

Bochkareva E. V., Butina E. K., Bayramkulova N. Kh., Kim I. V., Molchanova O. V., Filichkina E. M., Yarovaya E. B., Metelskaya V. A., Drapkina O. M.435

Perioperative myocardial injury in patients with coronary artery disease during elective lower limb surgery

Kudaev Yu. A., Vorobyova A. V., Lokhovina N. L., Abesadze I. T., Alugishvili M. Z., Titenkov I. V., Chernyavsky M. A., Panov A. V.444

Inhospital outcomes of myocardial infarction in patients receiving direct oral anticoagulants

Chashchin M. G., Gorshkov A. Yu., Drapkina O. M.452

Prognostic Significance of Echocardiographic Characteristics in Patients with Type 2 Myocardial Infarction: comparison with Type 1 Myocardial Infarction

Hoang T. H., Maiskov V. V., Merai I. A., Safarova A. F., Kobalava Z. D.461

Pharmacogenetics and pharmacokinetics of rivaroxaban in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease

Shatalova N. A., Sychev D. A., Mirzoev K. B., Kochetkov A. I., Ebzееva E. Y., Dashabylova V. B., Bochkov P. O., Tuchkova S. N., Glagolev S. V.470

NOTES FROM PRACTICE

Nephroprotective effect of atorvastatin at a dose of 80 mg in patients with ST-segment elevation myocardial infarction with an invasive treatment strategy

Gavrilko A. D., Meznonov E. M., Shalaev S. V., Krashenin D. V.479

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Пациенты с фибрилляцией предсердий в реальной амбулаторной практике: клиническая характеристика и исходы за 10-летний период наблюдения (данные регистра РЕКВАЗА ФП — Ярославль)
Якусевич В. В., Якусевич В. Вл., Марцевич С. Ю., Лукьянов М. М., Драпкина О. М. 486

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Неиммуногенная стафилокиназа в лечении массивной тромбозмболии легочной артерии высокого риска в раннем послеоперационном периоде по поводу осколочного ранения бедра
Константинов С. Л., Стрябова Г. И., Басараб А. И., Кравчук В. Н., Кажанов И. В., Иванов С. В., Чефранова Ж. Ю., Маркин С. С. 495

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Взаимосвязь показателей субклинического атеросклероза и остеопороза и их прогностическая значимость (по данным проспективных исследований)
Скрипникова И. А., Колчина М. А., Косматова О. В., Цориев Т. Т., Исаякина О. Ю., Драпкина О. М. 502

"Эффект белого халата" у пациентов с артериальной гипертензией
Андреева Г. Ф., Горбунов В. М., Антипушина Д. Н., Платонова Е. В. 508

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Эффективность азилсартана медоксомила у пациентов с артериальной гипертензией и стабильной ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа
Кочергина А. М., Барбараш О. Л. 520

СМЕЖНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ

Ежедневный завтрак: станет ли пропуск утреннего приема пищи новым прогностическим маркером?
Швабская О. Б., Карамнова Н. С., Драпкина О. М. 528

ЮБИЛЕИ

75-летие ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России 536

PAGES OF RUSSIAN NATIONAL SOCIETY OF EVIDENCE-BASED PHARMACOTHERAPY

Patients with atrial fibrillation in outpatient practice: clinical characteristics and outcomes over a 10-year observation period (data from the REQUAZA AF registry — Yaroslavl)
Yakusevich V. V., Yakusevich V. VI., Martsevich S. Yu., Lukyanov M. M., Drapkina O. M. 486

CLINICAL CASE

Biomarkers — predictors of death from complications of cardiovascular diseases in patients with chronic heart failure and implantable cardioverter-defibrillator
Konstantinov S. L., Stryabkova G. I., Basarab A. I., Kravchuk V. N., Kazhanov I. V., Ivanov S. V., Chefranov Zh. Yu., Markin S. S. 495

POINT OF VIEW

Relationship between parameters of subclinical atherosclerosis and osteoporosis and their prognostic significance: data from the prospective studies
Skrpnikova I. A., Kolchina M. A., Kosmatova O. V., Tsoriev T. T., Isaykina O. Yu., Drapkina O. M. 502

White coat in patients with arterial hypertension
Andreeva G. F., Gorbunov V. M., Antipushina D. N., Platonova E. V. 508

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Efficacy of azilsartan medoxomil in patients with hypertension and stable coronary artery disease in combination with type 2 diabetes
Kochergina A. M., Barbarash O. L. 520

ASSOCIATED PROBLEMS OF CARDIOLOGY

Daily breakfast: will skipping a morning meal become a new prognostic marker?
Shvabskaia O. B., Karamnova N. S., Drapkina O. M. 528

ANNIVERSARIES

75th anniversary of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation 536

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гендерно-возрастные особенности дислипидемии в популяции Нижегородского региона

Боровкова Н. Ю.¹, Курашин В. К.^{1*}, Токарева А. С.¹, Бакка Т. Е.², Першина Н. К.³, Тимошенко Е. С.⁴, Некрасов А. А.¹, Овчинникова Е. А.⁵, Савицкая Н. Н.⁶, Миронов М. А.¹, Баланова Ю. А.⁷, Имаева А. Э.⁷, Концевая А. В.⁷

¹Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

²Нижегородская областная клиническая больница им. Н. А. Семашко, Нижний Новгород, Россия

³Министерство здравоохранения Нижегородской области, Нижний Новгород, Россия

⁴Городская клиническая больница №5 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода, Нижний Новгород, Россия

⁵Городская поликлиника №7 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода, Нижний Новгород, Россия

⁶Нижегородский областной центр общественного здоровья и медицинской профилактики, Нижний Новгород, Россия

⁷Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

Цель. Изучить гендерно-возрастные особенности дислипидемии в популяции Нижегородского региона.

Материал и методы. Было обследовано 2501 человек в возрасте 35-74 лет среди населения Нижегородского региона, отобранных методом стратифицированной многоступенчатой случайной выборки. Исследование проводилось в рамках третьего эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ3. Всем респондентам проводилось антропометрическое обследование, анкетирование с целью выявления хронических неинфекционных заболеваний и факторов риска их развития. Проводилось лабораторное исследование, включающее следующие показатели: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицериды (ТГ). Среди всего обследуемого контингента на момент обследования терапию гиполипидемическими препаратами получали 276 человек (11,0%). Из дальнейшего анализа они были исключены. Гиперхолестеринемия (ГХС) регистрировалась при ОХС $\geq 5,0$ ммоль/л, повышенный уровень ХС ЛНП — при уровне $\geq 3,0$ ммоль/л, гипертриглицеридемия (ГТГ) — при ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, сниженный уровень ХС ЛВП — при значениях у лиц мужского пола $\leq 1,0$ ммоль/л, у женщин $\leq 1,2$ ммоль/л.

Результаты. Распространенность ГХС составила 65,1%. В молодой когорте (40-44 года) мужчины значимо чаще имели ГХС, но в средней возрастной группе (50-54 года) и более старших стратах (60 лет и более) данное нарушение липидного обмена наблюдалось с большей частотой среди лиц женского пола. 68,9% из числа респондентов имели повышенный уровень ХС ЛНП. При изучении распространенности данной дислипидемии (ДЛП) в различных возрастных стратах среди мужчин и женщин, можно отметить сходную тенденцию с аналогичными показателями по ОХС, но статистически значимые гендерные различия в распространенности повышенного уровня ХС ЛНП выявлены только в группах 60-64 и 65-69 лет. Распространенность ГТГ среди взрослого населения Нижегородского региона составила 42,6%. Среди возрастных групп 35-49 лет и 55-59 лет распространенность повышенного уровня ТГ была значимо чаще среди мужчин. Частота сниженного уровня ХС ЛВП составила 13,3%. Данный тип ДЛП значимо чаще выявился среди мужчин только в самой молодой подгруппе (35-39 лет).

Заключение. Среди популяции населения Нижегородского региона ГХС имела место у 65,1% респондентов, повышенный уровень ХС ЛНП — у 68,9%, ГТГ — 42,6%, сниженный уровень ХС ЛВП — у 13,3%. Полученные данные определяют высокий кардиоваскулярный риск и требуют разработки мер профилактики и коррекции нарушений липидного обмена.

Ключевые слова: кардиоваскулярная профилактика, факторы риска, дислипидемия, гиперхолестеринемия, ЭССЕ-РФ3.



Для цитирования: Боровкова Н. Ю., Курашин В. К., Токарева А. С., Бакка Т. Е., Першина Н. К., Тимошенко Е. С., Некрасов А. А., Овчинникова Е. А., Савицкая Н. Н., Миронов М. А., Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Концевая А. В. Гендерно-возрастные особенности дислипидемии в популяции Нижегородского региона. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(5):418-424. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2951. EDN GUZEKN

Gender and age features of dyslipidemia in the population of the Nizhny Novgorod region

Borovkova N. Yu.¹, Kurashin V. K.^{1*}, Tokareva A. S.¹, Bakka T. E.², Pershina N. K.³, Timoshchenko E. S.⁴, Nekrasov A. A.¹, Ovchinnikova E. A.⁵, Mironov M. A.¹, Savickaya N. N.⁶, Balanova Yu. A.⁷, Imaeva A. E.⁷, Kontsevaya A. V.⁷

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

²N. A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia

³Ministry of Health of the Nizhny Novgorod Region, Nizhny Novgorod, Russia

⁴Nizhny Novgorod City Clinical Hospital № 5, Nizhny Novgorod, Russia

⁵Nizhny Novgorod City Outpatient Clinic № 7, Nizhny Novgorod, Russia

⁶Nizhny Novgorod Regional Center for Public Health and Medical Prevention, Nizhny Novgorod, Russia

⁷National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Aim. To study the gender and age characteristics of dyslipidemia in the population of the Nizhny Novgorod region.

Material and methods. A total of 2501 people aged 35-74 among the population of the Nizhny Novgorod region were examined, selected by stratified multi-stage random sampling. The study was performed as part of the third epidemiological study ESSE-RF3. All respondents underwent an anthropometric survey, a questionnaire to identify chronic non-communicable diseases and related risk factors. The following laboratory tests were performed: total cholesterol (TC), low-density lipoproteins

(LDL-C), high-density lipoproteins (HDL-C), triglycerides (TG). Among the entire cohort of patients at the time of blood sampling, 276 people (11,0%) were receiving lipid-lowering drugs. They were excluded from further analysis. Hypercholesterolemia (HCL) was recorded with a total cholesterol $\geq 5,0$ mmol/l, an increased level of LDL-C – with a level $\geq 3,0$ mmol/l, hypertriglyceridemia (HTG) – with a TG $\geq 1,7$ mmol/l, a reduced level of HDL-C – with a level in males $\leq 1,0$ mmol/l, in women $\leq 1,2$ mmol/l.

Results. The prevalence of HCL was 65,1%. In the young cohort (40-44 years), men were significantly more likely to have hypercholesterolemia, but in the middle (50-54 years) and older (60 years or more) age groups, this lipid metabolism disorder was observed with greater frequency among females. In addition, 68,9% of the respondents had elevated LDL-C levels. When studying the prevalence of this type of dyslipidemia in different age groups among men and women, a similar trend can be noted with similar TC values, but significant gender differences in the prevalence of elevated LDL-C levels were revealed only in the 60-64 and 65-69 years groups. The prevalence of HTG among the adult population of the Nizhny Novgorod region was 42,6%. Among the 35-49 years and 55-59 years age groups, the prevalence of elevated TG levels was significantly more common among men. The incidence of decreased HDL-C levels was 13,3%. This type of dyslipidemia was significantly more often detected among men only in the youngest subgroup (35-39 years).

Conclusion. Among the population of the Nizhny Novgorod region, hypercholesterolemia occurred in 65,1% of respondents, an increased level of LDL-C – in 68,9%, a HTG – in 42,6%, a reduced level of HDL-C – in 13,3%. The data obtained determine a high cardiovascular risk and require the development of prevention and treatment measures for lipid metabolism disorders.

Keywords: cardiovascular prevention, risk factors, dyslipidemia, hypercholesterolemia, ESSE-RF3.

For citation: Borovkova N. Yu., Kurashin V. K., Tokareva A. S., Bakka T. E., Pershina N. K., Timoshchenko E. S., Nekrasov A. A., Ovchinnikova E. A., Mironov M. A., Savickaya N. N., Balanova Yu. A., Imaeva A. E., Koncevaya A. V. Gender and age features of dyslipidemia in the population of the Nizhny Novgorod region. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(5):418-424. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2951. EDN GUZEKN

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): kurashin-vk@yandex.ru

Received/Поступила: 23.08.2023

Review received/Рецензия получена: 30.08.2023

Accepted/Принята в печать: 07.11.2023

Введение

Заболеваемость и смертность населения развитых стран, в том числе и Российской Федерации, связана с бременем сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. При этом среди них самыми распространенными, и в то же время наиболее прогностически неблагоприятными, являются атеросклеротические [2]. К ним относятся следующие нозологии: острые и хронические формы ишемической болезни сердца, в том числе перенесенные оперативные вмешательства на коронарных артериях, острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака, поражение периферических артерий, а также обнаружение значимых атеросклеротических бляшек в коронарных или сонных артериях [3].

Ведущая роль в развитии атеросклеротического процесса отводится дислипидемии (ДЛП). Взаимодействие ДЛП с обширным спектром факторов сердечно-сосудистого риска, включающих генетическую предрасположенность, принадлежность к мужскому полу, старение, артериальную гипертензию, курение, сахарный диабет, ожирение, гиперурикемию, запускает патогенетический каскад, приводящий к развитию сосудистого воспаления, эндотелиальной дисфункции, а также отложению в интима сосудов липидов и кальция, что приводит к формированию атеросклеротических бляшек [4].

Распространенность ДЛП в мире весьма гетерогенна, к тому же в различных странах наблюдается противоположная тенденция к изменению данного показателя [5]. Так, к примеру, среди населения стран Северной Америки, Европы, Австралии и Океании наблюдается слабая тенденция к снижению уровня

атерогенных фракций липопротеидов, при этом в государствах Восточной и Юго-Восточной Азии, в том числе Китае, наметилась резкая тенденция к росту распространенности атерогенных ДЛП [6, 7].

В Российской Федерации распространенность ДЛП по различным фракциям холестерина в условиях крупной репрезентативной выборки была оценена в 2012-2014 годах в исследовании ЭССЕ-РФ (эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) и составила 58,4% по уровню общего холестерина (ОХС), 59,7% по уровню холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), 19,5% по уровню холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и 19,5% по уровню триглицеридов (ТГ). При этом наблюдалась значимая гетерогенность в показателях частоты различных типов ДЛП в разных регионах Российской Федерации [8].

Распространенность различных форм ДЛП в Нижегородском регионе на данный момент изучена недостаточно. Представляет интерес анализ гендерно-возрастных особенностей нарушений липидного обмена среди населения, а также их взаимосвязей с другими факторами кардиоваскулярного риска.

Цель исследования – изучить гендерно-возрастные особенности дислипидемии в популяции Нижегородского региона.

Материал и методы

Было обследовано 2501 человек в возрасте 35-74 лет, отобранных из городского и сельского населения

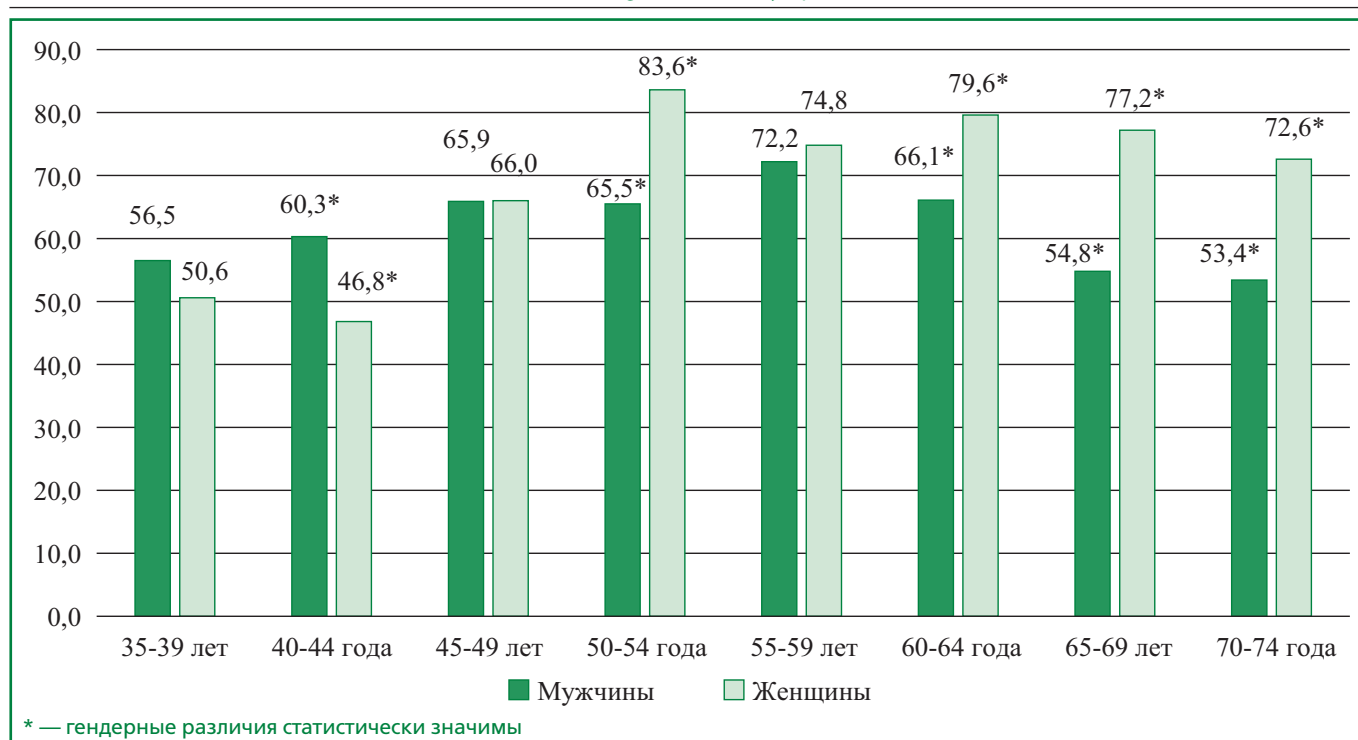


Рисунок 1. Гендерно-возрастные особенности распространенности ГХС среди населения Нижегородского региона, % (n=2225)

Таблица 1. Статистическая значимость гендерных различий (уровень p) в распространенности различных типов ДЛП в различных возрастных группах (n=2225)

Показатель	35–39 лет	40–44 года	45–49 лет	50–54 года	55–59 лет	60–64 года	65–69 лет	70–74 года
ГХС	0,300	0,017	0,985	0,0001	0,622	0,013	0,0001	0,002
Повышенный уровень ХС ЛНП	0,197	0,054	0,707	0,135	0,361	0,018	0,003	0,083
ГТГ	0,0001	0,0001	0,001	0,09	0,004	0,350	0,182	0,200
Сниженный уровень ХС ЛВП	0,046	0,986	0,959	0,396	0,607	0,942	0,526	0,156

ГТГ — гипертриглицеридемия, ГХС — гиперхолестеринемия, ХС ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ХС ЛНП — липопротеиды низкой плотности

Нижегородского региона методом стратифицированной многоступенчатой случайной выборки. Исследование проводилось в рамках третьего эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФЗ. Протокол исследования был разработан Национальным медицинским исследовательским центром терапии и профилактической медицины (НМИЦ ТПМ) и предполагал обследование населения, включенного в выборку, для выявления ССЗ, их факторов риска, других хронических неинфекционных заболеваний и оценку показателей здоровья [9].

Исследование получило одобрение независимого этического комитета НМИЦ ТПМ. На каждого респондента оформлялось добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Выполнялось антропометрическое исследование: измерение роста, веса, окружности талии и бедер, артериального давления и частоты сердечных сокращений. У каждого участника производилось взятие венозной крови с целью проведения спектра лабораторных исследований, включавший следующие

показатели: ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ, глюкоза, креатинин, мочевая кислота, высокочувствительный С-реактивный белок, фибриноген.

Взятие крови осуществлялось стандартным методом из локтевой вены после 12 часов голодания. Сыворотка крови была получена путем низкоскоростного центрифугирования при 1900 g в течение 15 минут при температуре +4° С. После этого образцы сыворотки были заморожены при -28° С, а затем отправлены в биобанк НМИЦ ТПМ с целью хранения и проведения лабораторных исследований. Исследование проводилось на биохимическом анализаторе Abbott Architect c800 (США) с использованием диагностических наборов "Abbott Diagnostic" (США) [9, 10].

Гиперхолестеринемия (ГХС) регистрировалась при уровне ОХС $\geq 5,0$ ммоль/л, повышенный уровень ХС ЛНП — при уровне ХС ЛНП ≥ 3 ммоль/л, гипертриглицеридемия (ГТГ) — при ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, сниженный уровень ХС ЛВП — при значениях у лиц мужского пола $\leq 1,0$ ммоль/л, у женщин $\leq 1,2$ ммоль/л.

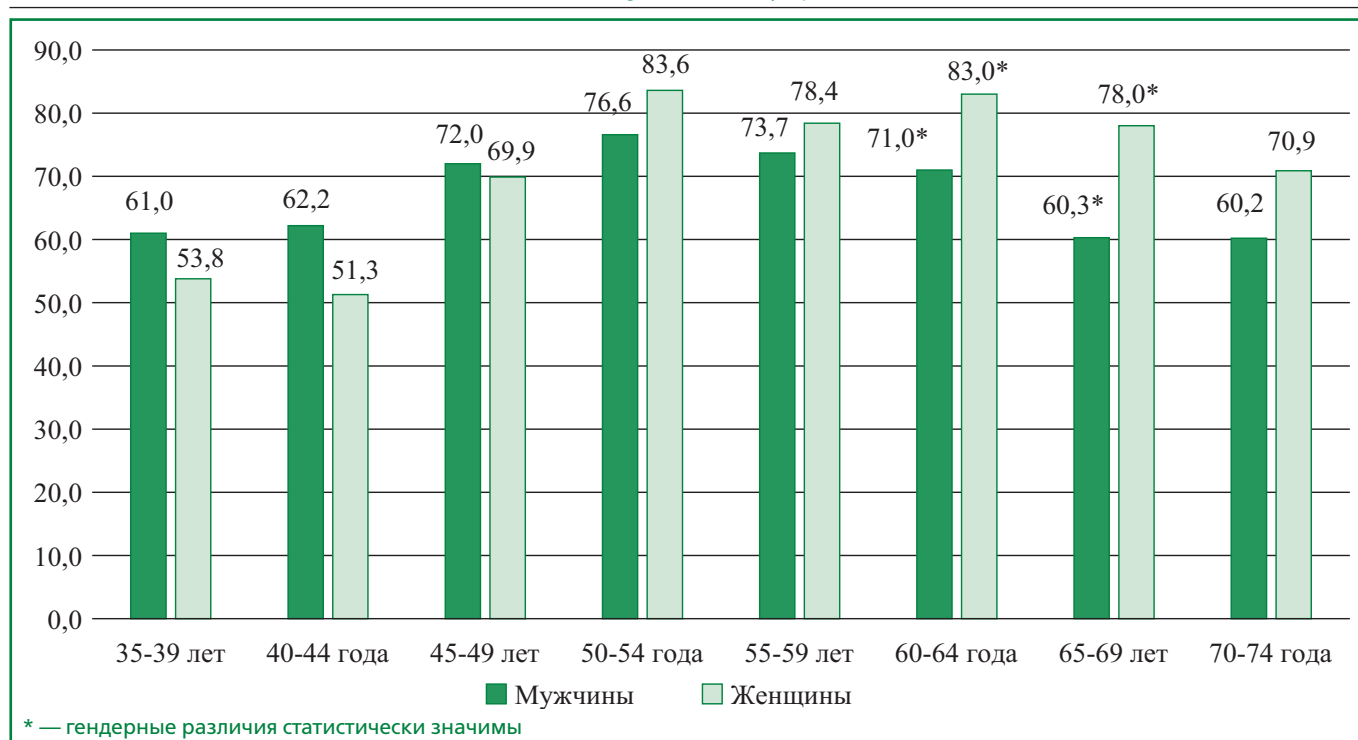


Рисунок 2. Гендерно-возрастные особенности распространенности повышенного уровня ХС ЛНП среди населения Нижегородского региона, % (n=2225)

Среди всего обследуемого контингента на момент взятия крови терапию гиполипидемическими препаратами получали 276 человек (11,0%). Из дальнейшего анализа они были исключены. Соответственно, данные приведены для выборки в 2225 человек.

Оценка распределения количественных показателей производилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные показатели, распределение которых отличалось от нормального, описывались с помощью значения медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). При сравнении групп использовался U-критерий Манна-Уитни. Статистически значимый уровень различий регистрировали при $p < 0,05$. Полученные данные обработаны с использованием пакета прикладных программ "IBM SPSS Statistics 26" (США).

Результаты

При анализе полученных данных было выявлено, что ГХС имела место у 65,1% обследованного населения Нижегородского региона. Средний уровень ОХС среди лиц мужского пола составил 5,3 [4,5; 6,0] ммоль/л, среди лиц женского пола — 5,5 [4,8; 6,2] ммоль/л. График, отражающий гендерно-возрастные особенности распространенности ГХС, приведен на рис. 1. В молодой когорте (40-44 года) мужчины значимо чаще имели ГХС, но в средней возрастной группе (50-54 года) и более старших стратах (60 лет и более) данное нарушение липидного обмена

встречалось с большей частотой среди лиц женского пола. Показатели p , отражающие значимость гендерных различий по распространенности ДЛП в различных возрастных группах, приведены в табл. 1.

Повышенный уровень ХС ЛНП наблюдался у 68,9% из числа обследованных респондентов. Средние уровни ХС ЛНП оказались следующими: среди мужчин — 3,44 [2,77; 4,11] ммоль/л, среди женщин — 3,61 [2,86; 4,34] ммоль/л. Особенности гендерно-возрастного распределения данной ДЛП отмечены на рис. 2.

При изучении данного показателя в различных возрастных стратах среди мужчин и женщин, можно отметить сходную тенденцию с аналогичными показателями по ОХС, но статистически значимые гендерные различия в распространенности повышенного уровня ХС ЛНП имели место только в группах 60-64 и 65-69 лет.

Среди всей обследуемой выборки у 11,3% (251 человек) уровень ОХС был более 7,5 ммоль/л или же ХС ЛНП более 4,9 ммоль/л.

Распространенность ГТГ среди взрослого населения Нижегородского региона составила 42,6%. Средний уровень ТГ среди лиц мужского пола составил 1,71 [1,15; 2,6] ммоль/л, среди лиц женского пола — 1,42 [1,00; 1,99] ммоль/л. Гендерно-возрастные особенности распространенности ГТГ представлены на рис. 3.

Во всех возрастных группах ГТГ встречалась чаще среди лиц мужского пола, но эти различия были статистически значимы лишь среди возрастных групп 35-49 лет и 55-59 лет.

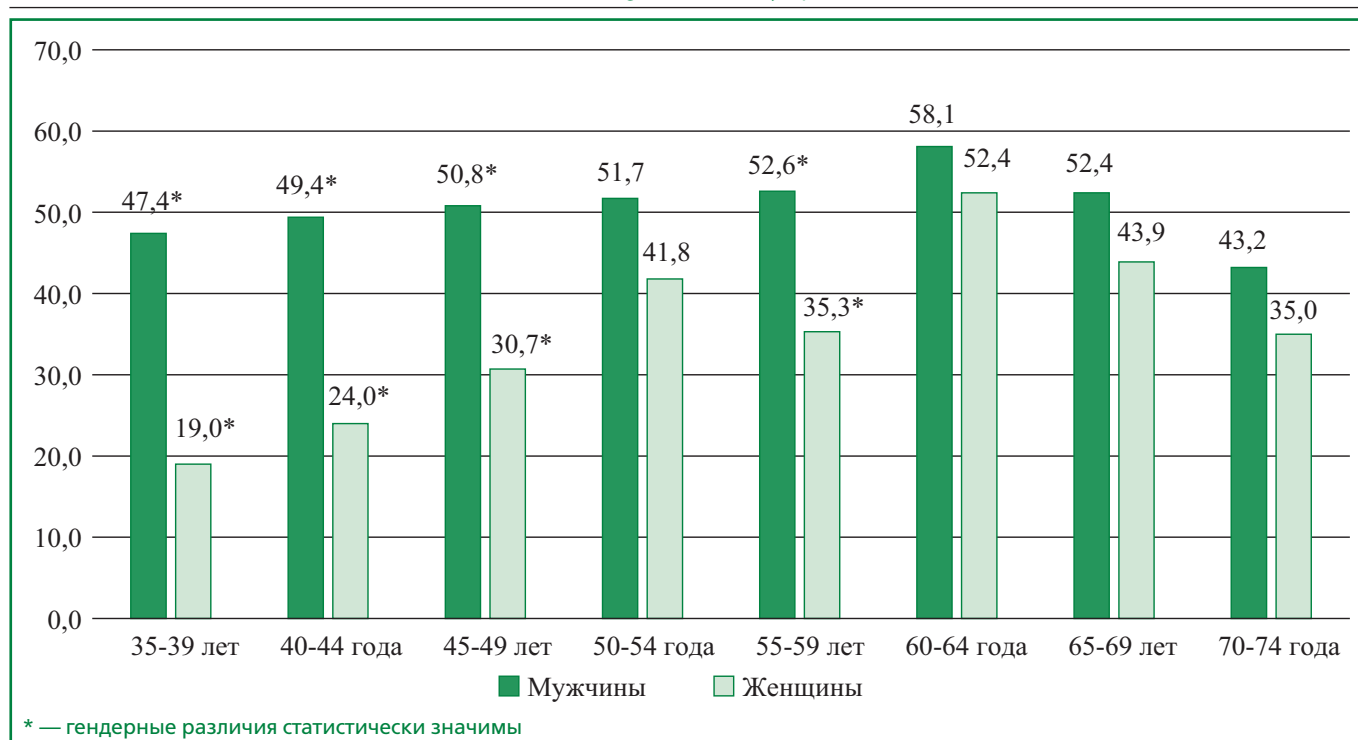


Рисунок 3. Гендерно-возрастные особенности распространенности ГТГ среди населения Нижегородского региона, % (n=2225)

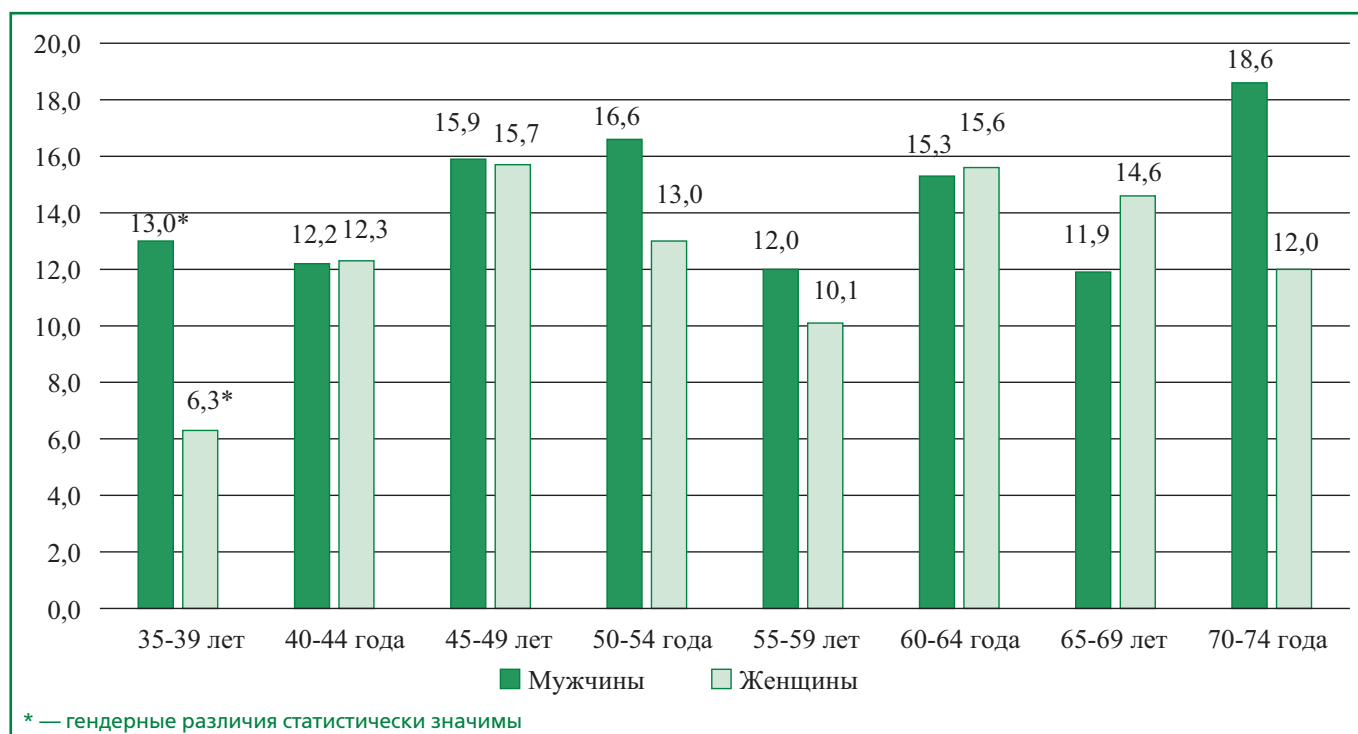


Рисунок 4. Гендерно-возрастные особенности распространенности сниженного уровня ХС ЛВП среди населения Нижегородского региона, % (n=2225)

Частота сниженного уровня ХС ЛВП составила 13,3%. Средний уровень ХС ЛВП среди лиц мужского пола оказался 1,28 [1,09; 1,51] ммоль/л, среди женщин — 1,56 [1,36; 1,80] ммоль/л. Гендерно-возрастные особенности распространённости данного типа ДЛП представлены на рис. 4. Статистически

значимыми различия были только в возрастной группе 35-39 лет, где сниженный уровень ХС ЛВП имели 13% мужчин и лишь 6,3% женщин.

Было также отмечено, что охват гиполипидемической терапией обследованных представителей взрослого населения Нижегородского региона составил 11,0%.

Обсуждение

Многочисленные исследования показали, что ДЛП является наиболее мощным популяционным фактором риска развития и прогрессирования ССЗ, при этом он поддается как медикаментозной, так и немедикаментозной коррекции [11-13]. Все это делает липидные нарушения потенциальной мишенью для формирования и совершенствования профилактических мер среди населения развитых стран. Проведение крупных эпидемиологических исследований ЭССЕ-РФ – ЭССЕ-РФЗ позволило точно оценить распространенность ДЛП в популяции различных регионов Российской Федерации, а также установить средние уровни различных липидов для их последующей оценки в динамике. В Нижегородской области данное исследование проводилось впервые, что позволило произвести более точную оценку частоты нарушений липидного обмена среди населения.

По представленным данным возможно судить о достаточно высокой распространенности ДЛП по различным компонентам липидного спектра в исследуемой популяции. При сравнении полученных показателей с аналогичными в других регионах, становится заметным, что частота ГХС в Нижегородском регионе (65,1%) сравнима со средними общероссийскими (минимально – 50,1% в Кемеровской области, максимально – 67,6% в Воронежской области, среднее – 58,4%) [8]. Что касается повышенного уровня ХС ЛНП, то среди обследованных лиц он встречался несколько чаще (68,9%), чем в других субъектах Российской Федерации (минимально – 44,3% в Волгоградской области, максимально – 68,4% в Воронежской области, среднее – 59,7%). При этом сниженный уровень ХС ЛВП был отмечен только у 13,3% обследуемого контингента, то есть встречался реже, чем в среднем по стране (минимально – 5,5% в Кемеровской области, максимально – 35,5% в г. Оренбург, среднее – 19,5%) [8].

Пристальное внимание привлечет показатель распространенности ГТГ среди населения Нижегородского региона – он составил 42,6%, то есть был максимальным среди всех регионов, участвовавших в исследовании ЭССЕ-РФ (минимально – 5,5% в Кемеровской области, максимально – 35,5% в г. Оренбург, среднее – 19,5%) [8]. Полученные данные требуют дальнейшего анализа и продолжения исследований в этом направлении с целью выявления причин столь высокой частоты ГТГ среди жителей региона.

При анализе графиков гендерно-возрастных особенностей распространенности ГХС и повышенного уровня ХС ЛНП прослеживается "перекрест" в возрасте 50-54 лет, когда частота данных липидных нарушений среди женщин начинает преобладать над лицами мужского пола. Эта особенность согласуется

с результатами других авторов [14, 15] и объясняется переходом в данном возрасте женщин к постменопаузе и соответствующей потерей протективных механизмов эстрогенов [16, 17]. Любопытным является и то, что в более старших возрастных когортах (60 лет и старше) наблюдается снижение уровней атерогенных липопротеидов. При анализе литературы было выявлено, что данная тенденция замечена и среди населения других стран [14, 15]. При этом причины данного эффекта до конца не исследованы [18].

Большое число выявленных лиц (11,3%) с уровнем ОХС более 7,5 ммоль/л или ХС ЛНП более 4,9 ммоль/л, привлекает дополнительное внимание к проблеме скрининга семейной ГХС, поскольку лица с данным заболеванием имеют экстремальный риск развития острых и хронических форм ишемической болезни сердца и смерти от ССЗ [19].

Отдельно стоит отметить и то, что среди взрослого населения Нижегородского региона оказалась весьма высокой доля назначения терапии статинами (11,0%). При этом эффективность её должна быть оценена дополнительно.

Ограничения исследования

Протокол исследования ЭССЕ-РФЗ предусматривал включение представительных выборок населения 35-74 лет, что не позволило провести анализ липидных нарушений у лиц моложе 35 лет.

Заключение

Среди населения Нижегородского региона ГХС имела место у 65,1% респондентов, повышенный уровень ХС ЛНП – у 68,9%, ГТГ – 42,6%, сниженный уровень ХС ЛВП – у 13,3%. Показатели распространенности ГХС и повышенного уровня ХС ЛНП оказались сопоставимыми с другими регионами Российской Федерации. Распространенность сниженных уровней ХС ЛВП оказалась несколько ниже, чем в среднем по стране, тогда как ГТГ – значимо выше, чем среднероссийский показатель. Все вышесказанное определяет необходимость дальнейшего анализа полученных данных, формирования и совершенствования мер профилактики с целью снижения заболеваемости ССЗ и смертности от них.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины.

Funding. The study was performed with the support of National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine.

References / Литература

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204-1222. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
2. Timmis A, Townsend N, Gale CP et al.; European Society of Cardiology. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J*. 2020;41(1):12-85. DOI:10.1093/eurheartj/ehz859.
3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337. DOI:10.1093/eurheartj/ehab484.
4. Jebari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, et al. Pathophysiology of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6):3346. DOI:10.3390/ijms23063346.
5. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO et al. 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.
6. Lu Y, Zhang H, Lu J, et al. Prevalence of Dyslipidemia and Availability of Lipid-Lowering Medications Among Primary Health Care Settings in China. *JAMA Netw Open*. 2021;4(9):e2127573. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2021.27573.
7. Du X, Patel A, Anderson CS et al. Epidemiology of Cardiovascular Disease in China and Opportunities for Improvement: JACC International. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):3135-3147. DOI:10.1016/j.jacc.2019.04.036.
8. Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). *Profilakticheskaya Meditsina* 2016;19(1):1523 (In Russ.) [Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактическая медицина*. 2016;19(1):1523]. DOI:10.17116/profmed201619115-23.
9. Drapkina OM, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases in Regions of Russian Federation. Third survey (ESSE-RF-3). Rationale and study design. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(5):3246 (In Russ.) [Драпкина О.М., Шальнова С.А., Имаева А.Э., и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Третье исследование (ЭССЕ-РФ-3). Обоснование и дизайн исследования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(5):3246]. DOI:10.15829/1728-8800-2022-3246.
10. Pokrovskaya MS, Borisova AL, Metelskaya VA, et al. Role of biobanking in managing large-scale epidemiological studies. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2958 (In Russ.) [Покровская М.С., Борисова А.Л., Метельская В.А. и др. Роль биобанкирования в организации крупномасштабных эпидемиологических исследований. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2958]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2958.
11. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52. DOI:10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
12. Jung E, Kong SY, Ro YS, et al. Serum Cholesterol Levels and Risk of Cardiovascular Death: A Systematic Review and a Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(14):8272. DOI:10.3390/ijerph19148272.
13. Stamler J, Daviglus ML, Garside DB, et al. Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity. *JAMA*. 2000;284(3):311-8. DOI:10.1001/jama.284.3.311.
14. McDonald M, Hertz RP, Unger AN, et al. Prevalence, awareness, and management of hypertension, dyslipidemia, and diabetes among United States adults aged 65 and older. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64(2):256-63. DOI:10.1093/gerona/gln016.
15. Sun GZ, Li Z, Guo L, et al. High prevalence of dyslipidemia and associated risk factors among rural Chinese adults. *Lipids Health Dis*. 2014;13:189. DOI:10.1186/1476-511X-13-189.
16. Novella S, Pérez-Cremades D, Mompeón A et al. Mechanisms underlying the influence of oestrogen on cardiovascular physiology in women. *J Physiol*. 2019;597(19):4873-4886. DOI:10.1113/JP278063.
17. Aryan L, Younessi D, Zargari M et al. The Role of Estrogen Receptors in Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(12):4314. DOI:10.3390/ijms21124314.
18. Lin HQ, Wu JY, Chen ML, et al. Prevalence of dyslipidemia and prediction of 10-year CVD risk among older adults living in southeast coastal regions in China: a cross-sectional study. *Clin Interv Aging*. 2019;14:1119-1129. DOI:10.2147/CIA.S207665.
19. Ezhov M.V., Bazhan S.S., Ershova A.I., et al. CLINICAL GUIDELINES FOR FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA. *Atherosclerоз*. 2019;15(1):58-98 (In Russ.) [Ежов М.В., Бажан С.С., Ершова А.И. и др. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии. *Атеросклероз*. 2019;15(1):58-98].

Сведения об Авторах/About the Authors

Боровкова Наталья Юрьевна [Natalia Yu. Borovkova]

eLibrary SPIN 4662-4940, ORCID 0000-0003-4871-0450

Курашин Владимир Константинович [Vladimir K. Kurashin]

eLibrary SPIN 8792-3853, ORCID 0000-0002-3730-5831

Токарева Анастасия Сергеевна [Anastasiya S. Tokareva]

eLibrary SPIN 6985-7342, ORCID 0000-0003-0640-6848

Бакка Татьяна Евгеньевна [Tatyana E. Bakka]

eLibrary SPIN 1239-0389, ORCID 0000-0002-6997-1759

Першина Надежда Константиновна [Nadezhda K. Pershina]

eLibrary SPIN 7141-1687, ORCID 0009-0008-3411-2322

Тимощенко Елена Сергеевна [Elena S. Timoshchenko]

eLibrary SPIN 3651-0710, ORCID 0000-0003-2132-6467

Некрасов Алексей Анатольевич [Alexey A. Nekrasov]

eLibrary SPIN 9620-2130, ORCID 0000-0003-3325-4405

Овчинникова Елена Александровна [Elena A. Ovchinnikova]

ORCID 0009-0005-4945-5705

Савицкая Наталья Николаевна [Natalia N. Savickaya]

eLibrary SPIN 9845-2638, ORCID 0009-0008-0473-0285

Миронов Михаил Александрович [Mikhail A. Mironov]

eLibrary SPIN 2990-8667, ORCID 0009-0001-9477-6971

Баланова Юлия Андреевна [Yuliya A. Balanova]

eLibrary SPIN 7417-2194, ORCID 0000-0001-8011-2798

Имаева Асия Эмверовна [Asiya E. Imaeva]

eLibrary SPIN 7568-9285, ORCID 0000-0002-9332-0622

Концевая Анна Васильевна [Anna V. Koncevaya]

eLibrary SPIN 6787-2500, ORCID 0000-0003-2062-1536

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамика биомаркеров дисфункции и повреждения миокарда на фоне химиотерапии множественной миеломы: трудности интерпретации лабораторных данных

Фомина Е. В. *, Кардовская С. А., Буданова Д. А., Маркин П. А., Апполонова С. А., Лишута А. С., Беленков Ю. Н., Ильгисонис И. С.

Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Цель. Изучение динамики уровней кардиальных биомаркеров — N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и высокочувствительного тропонина I (hsTnI) — у пациентов с впервые установленной множественной миеломой (ММ) на фоне программного лечения с использованием бортезомиба (режим VCD).

Материал и методы. В проспективное пилотное исследование включены больные с впервые установленным диагнозом ММ (n=30), которым была запланирована курсовая химиотерапия (ХТ) с включением ингибитора протеасом (бортезомиб). Всем пациентам проведены стандартное лабораторное (клинический анализ крови, биохимическое исследование с электрофорезом белков сыворотки крови), инструментальное (электрокардиография, эхокардиографическое исследование) обследование, а также определен уровень специфических лабораторных маркеров дисфункции (NT-proBNP) и повреждения (hsTnI) миокарда непосредственно перед лечением, после 3 и 6 курсов ХТ.

Результаты. Средний возраст больных с ММ составил $63,8 \pm 10$ лет, несколько преобладали мужчины (n=17, 56,7%). У исследуемых пациентов исходно отмечался повышенный уровень NT-proBNP ($316 [75,9; 602,6]$ пг/мл); на фоне терапии выявлено его снижение до $144,0 [102,3; 294,0]$ пг/мл после 3 курсов, до $109,2 [59,9; 344,5]$ пг/мл после 6 курсов ХТ. В дебюте онкогематологического заболевания средние значения hsTnI составили $0,06 [0,03; 0,49]$ нг/мл, а на фоне 3 и 6 курсов ХТ — $0,02 [0,01-0,68]$ и $0,65 [0,02; 1,51]$ нг/мл соответственно, при норме менее $0,1$ нг/мл (динамика для обоих маркеров не достигла уровня статистической значимости). Клинических и/или лабораторных признаков хронической сердечной недостаточности, ишемии, других некардиальных причин повышения уровня NT-proBNP в данной выборке больных не наблюдалось. При многофакторном регрессионном анализе выявлены следующие статистически значимые факторы, влияющие на исходный уровень hsTnI: парапротеин, гемоглобин и скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Полученная регрессионная модель характеризовалась коэффициентом корреляции $r=0,702$, что соответствует высокой силе взаимосвязи ($p<0,001$).

Заключение. Наличие ММ с учетом патогенетических особенностей заболевания (в частности, парапротеинемии), может являться причиной трудности оценки уровней NT-proBNP и hsTnI в исследуемой группе пациентов до начала специфического лечения. Недостоверная оценка данных серологических маркеров до начала ХТ может способствовать неверной стратификации исходного кардиоваскулотоксического риска и затруднять выбор тактики ведения кардиологом/кардиоонкологом.

Ключевые слова: кардиоонкология, кардиотоксичность, множественная миелома, парапротеин, биомаркеры, натрийуретический пептид, тропонин I.



Для цитирования: Фомина Е. В., Кардовская С. А., Буданова Д. А., Маркин П. А., Апполонова С. А., Лишута А. С., Беленков Ю. Н., Ильгисонис И. С. Динамика биомаркеров дисфункции и повреждения миокарда на фоне химиотерапии множественной миеломы: трудности интерпретации лабораторных данных. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(5):425-434. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2955. EDN XWEDYY

Changes of myocardial dysfunction and injury biomarkers over chemotherapy for multiple myeloma: difficulties in laboratory data interpretation

Fomina E. V. *, Kardovskaya S. A., Budanova D. A., Markin P. A., Appolonova S. A., Lishuta A. S., Belenkov Yu. N., Ilgisonis I. S.
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Aim. To study the changes of the levels of cardiac biomarkers (N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and high-sensitivity troponin I (hsTnI)) in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MM) during programmatic treatment with bortezomib (VCD regimen).

Material and methods. This prospective pilot study included patients with a newly diagnosed MM (n=30), who were scheduled for a cycle of chemotherapy including a proteasome inhibitor (bortezomib). All patients underwent standard laboratory (complete blood count, biochemical tests, serum protein electrophoresis), electrocardiography, echocardiography, as well as the level of specific laboratory markers of myocardial dysfunction (NT-proBNP) and injury (hsTnI) was determined immediately before treatment, after 3 and 6 cycles of chemotherapy.

Results. The mean age was $63,8 \pm 10$ years with a slight predominance of men (56,7%, n=17). The patients initially had an increased level of NT-proBNP ($316 [75,9; 602,6]$ pg/mL) with its decrease to $144,0 [102,3; 294,0]$ pg/mL after 3 cycles and to $109,2 [59,9; 344,5]$ pg/mL after 6 cycles of chemotherapy. At the MM onset, the mean hsTnI values were $0,06 [0,03; 0,49]$ ng/mL, whereas after 3 and 6 chemotherapy cycles it accounted for $0,02 [0,01-0,68]$ and $0,65 [0,02; 1,51]$ ng/mL, respectively, with the normal range of less than $0,1$ ng/mL. Despite this, no statistical significance has been obtained. There were no clinical and/or laboratory signs of heart failure, ischemia, or other non-cardiac causes of elevated NT-proBNP levels in this cohort. Multivariate regression analysis revealed the following significant factors influencing the initial hsTnI level: paraprotein, hemoglobin and erythrocyte sedimentation rate (ESR). The resulting regression model was characterized by a strong correlation ($r=0,702$, $p<0,001$).

Conclusion. MM and its pathogenetic features such as paraproteinemia may be challenging for NT-proBNP and hsTnI levels assessment in group of interest before treatment. An unreliable assessment of these markers before chemotherapy may lead to incorrect baseline cardiovascular risk stratification and make it difficult for a cardiologist/cardio-oncologist to choose proper management strategy.

Keywords: cardio-oncology, cardiotoxicity, multiple myeloma, paraprotein, biomarkers, natriuretic peptide, troponin I.

For citation: Fomina E. V., Kardovskaya S. A., Budanova D. A., Markin P. A., Appolonova S. A., Lishuta A. S., Belenkov Yu. N., Ilgisonis I. S. Changes of myocardial dysfunction and injury biomarkers over chemotherapy for multiple myeloma: difficulties in laboratory data interpretation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(5):425-434. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2955. EDN XWEDYY

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): elizabethvfomina@gmail.com

Received/Поступила: 28.08.2023

Review received/Рецензия получена: 16.09.2023

Accepted/Принята в печать: 07.11.2023

Введение

За последние два десятилетия достигнуты существенные успехи в разработке и внедрении в клиническую практику новых лекарственных агентов, позволяющих значительно расширить терапевтические возможности для пациентов со злокачественными новообразованиями, улучшить их отдаленный прогноз и качество жизни [1]. Выживаемость онкологических пациентов определяется не только клинико-биологической вариабельностью опухоли, стадией заболевания, глубиной и полнотой ответа на терапию, но и наличием коморбидности, в первую очередь, патологии сердечно-сосудистой системы (ССС). Предотвращение кардиоваскулярных осложнений противоопухолевой терапии, их своевременное выявление и лечение — предпосылки для возникновения на стыке двух дисциплин самостоятельного научно-клинического направления — кардиоонкологии. Представленные в 2022 году первые клинические рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) по кардиоонкологии четко формулируют критерии диагностики, клиническую значимость, степень тяжести основных видов кардиоваскулярной токсичности: миокардиальная дисфункция, ассоциированная с противоопухолевой терапией; миокардит, индуцированный терапией ингибиторами иммунных контрольных точек; сосудистая токсичность; артериальная гипертензия; нарушения ритма/проводимости [2].

Широко используемые кардиоспецифические маркеры дисфункции [мозговой натрийуретический пептид (BNP), N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP)] и повреждения (тропонины I, T) миокарда нашли свое применение и в отношении кардиоонкологических пациентов. Помимо стандартных клинико-инструментальных подходов (анамнез, оценка факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, физикальное обследование, 12-канальная электрокардиография, трансторакальное эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) указанные биомаркеры рекомендованы для оценки исходного кардиоонкологического риска, ранней диагностики и мониторинга кардиоваскулярных токсических эффектов, включая субклиническое повреждение мио-

карда, и также могут рассматриваться как предикторы неблагоприятного прогноза при отдельных злокачественных новообразованиях [2-4].

Множественная миелома (ММ) является вторым по распространенности онкогематологическим заболеванием в общемировой популяции [5-6]. Основа патогенеза ММ — инфильтрация костного мозга клональными плазматическими клетками, секретирующими патологический белок — парапротеин (М-протеин), что является ключевой особенностью данной нозологии. Наряду с электролитными нарушениями и анемией, парапротеинемия представляется одним из важных факторов повреждающего механизма ММ в отношении ССС. Циркуляция в сыворотке крови большого количества патологических иммуноглобулинов приводит не только к нарушению межбелковых взаимодействий, но и к синдрому повышенной вязкости, который характеризуется триадой признаков: геморрагический синдром, нарушения со стороны органа зрения и неврологические дефициты [7-8]. В отдельных случаях гипервискозный синдром может приводить к жизнеугрожающим событиям, например, тромбозам, в т.ч. в коронарном русле, или критической ишемии органов и тканей, что в свою очередь повышает сердечно-сосудистый риск больных.

Бортезомиб является первым таргетным противоопухолевым препаратом из группы ингибиторов протеасом, применение которого в комплексных схемах терапии позволило значительно повлиять на эффективность лечения и исходы пациентов с ММ [9-12]. Частота нежелательных явлений со стороны ССС при применении данного агента может достигать 17% [13]. Основными механизмами являются: ингибирование убиквитин-протеасомной системы в кардиомиоцитах и клетках эндотелия с последующим их апоптозом [14]; активация сигнального пути ядерного фактора энхансера гена κ -легкой цепи активированных В-клеток (nuclear factor κ -light chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B) в кардиальных фибробластах с развитием их гипертрофии, диастолической дисфункции миокарда; уменьшение синтеза эндотелиального релаксирующего фактора оксида азота (NO), гиперактивация процессов оксидативного стресса, развитие эндотелиальной дисфункции [15-16].

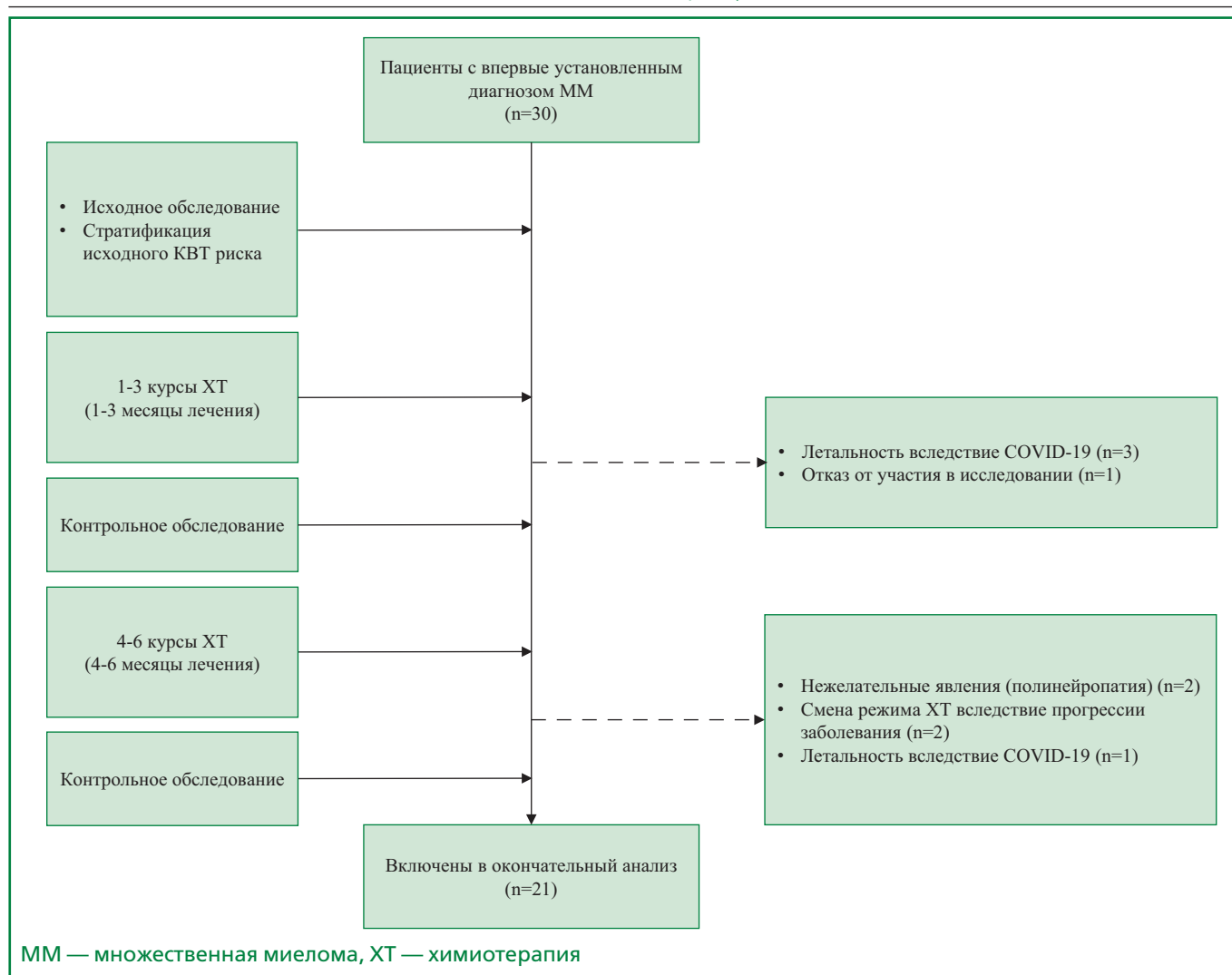


Рисунок 1. Дизайн исследования

Принимая во внимание все вышесказанное, изучение динамики биомаркеров дисфункции и повреждения миокарда, как рекомендованных индикаторов кардиоваскулярной токсичности, у пациентов с ММ на фоне противоопухолевой терапии с включением бортезомиба представляется целесообразным для понимания механизмов его кардиотоксического действия, особенно субклинических изменений. Это также позволит оценить вклад самого парапротеинемического гемобластоza в изменение состояния ССС у данной коморбидной когорты больных, правильно интерпретировать получаемые лабораторные результаты в условиях нарушения межбелковых взаимодействий в сыворотке крови, успешно разрабатывать и применять методы мониторинга и предупреждения развития кардиоваскулярной токсичности.

Цель исследования — изучить динамику уровней кардиальных биомаркеров — NT-proBNP и высокочувствительного тропонина I (hsTnI) — у пациентов с впервые установленной ММ на фоне программного лечения с использованием бортезомиба.

Материал и методы

В наблюдательное исследование были включены 30 пациентов с впервые установленным диагнозом ММ в возрасте 50-75 лет, которым было запланировано проведение химиотерапии (ХТ) первой линии по протоколу VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон). Диагноз ММ был верифицирован согласно "Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению множественной миеломы" Минздрава России 2020 года [17]. Критерии не включения: гистологически и/или иммуногистохимически подтвержденный амилоидоз или критерии, позволяющие предполагать наличие амилоидоза сердца (согласованное мнение рабочей группы ЕОК по изучению заболеваний миокарда и перикарда по диагностике и лечению амилоидоза сердца 2021 года [18]); наличие другого онкологического заболевания в анамнезе и проведение ХТ и/или лучевой терапии; острое сердечно-сосудистое событие в течение 3 месяцев до включения в исследование; хрониче-

ская сердечная недостаточность любого гемодинамического фенотипа (клинические рекомендации Минздрава России "Хроническая сердечная недостаточность" 2020 года); декомпенсация имеющейся сопутствующей патологии. Пациенты проходили обследование и лечение на базе отделения гематологии Университетской клинической больницы №1 Сеченовского Университета.

Дизайн исследования представлен на рис. 1. Перед началом курсового лечения всем пациентам проводилась стратификация риска кардиоваскулярной токсичности ХТ, согласно актуальным на момент проведения исследования согласительным документам по кардиоонкологии [2, 19-20]. Контрольное обследование проводилось до 1-го, после 3-го и 6-го курсов ХТ (непосредственно перед индукцией ремиссии, по прошествии половины запланированного лечения и по ее завершению); включало в себя клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, стандартное биохимическое исследование, иммуноэлектрофорез белков сыворотки крови и суточной мочи, определение концентрации $\beta 2$ -микроглобулина, 12-канальную электрокардиографию, трансторакальную ЭхоКГ, исследование уровней кардиальных биомаркеров методом иммуноферментного анализа:

- определение концентрации NT-proBNP ("Вектор-Бест", Россия; референсный диапазон согласно инструкции коммерческого набора 0-200 пг/мл); норма для диагностики хронической сердечной недостаточности, согласно рекомендациям ЕОК — 0-125 пг/мл [21]);
- определение концентрации hsTnI ("Вектор-Бест", Россия; референсный диапазон согласно инструкции коммерческого набора 0-0,1 нг/мл).

Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании, протокол которого соответствовал принципам Хельсинкской декларации и был одобрен локальным этическим комитетом Сеченовского Университета.

Перед началом специфической противоопухолевой терапии всем пациентам проводилась стратификация риска развития кардиоваскулярной токсичности для больных, которым запланирована полихимиотерапия с включением ингибитора протеасом, согласно актуальным клиническим рекомендациям по кардиоонкологии [2]. Более половины пациентов относились к низкому или промежуточному риску, что не потребовало назначения кардиальной терапии *de novo* или коррекции уже проводимого лечения.

Статистическая обработка была проведена с использованием программного пакета SPSS Statistics 23 (IBM, США), проверка полученных данных произведена с помощью программы StatTech v.3.0.5. Анализ включал в себя описательную и статистическую части. Качественные показатели представлены в виде процентов. Для определения вида распределения коли-

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов

Параметр	Пациенты (n=30)
Средний возраст, лет	63,8±10,0
Пол	
Мужской, n (%)	17 (56,7)
Женский, n (%)	13 (43,3)
ИМТ, кг/м ²	25,1 (22,1;28,1)
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	23 (76,7)
Курение, n (%)	9 (30,0)
АГ, n (%)	20 (66,7)
• 1 стадия	3 (10,0)
• 2 стадия	8 (26,7)
• 3 стадия	9 (30,0)
ИБС, n (%)	4 (13,3)
ИМ в анамнезе, n (%)	3 (10,0)
СД 2 типа, n (%)	7 (23,3)
Пароксизмальная форма ФП/ТП, n (%)	0 (0)
ЧСС, уд. в мин	73,5±10,9
САД, мм рт.ст.	128 (120;138)
ДАД, мм рт.ст.	79 (70;85)
Кардиальная терапия, n (%)	
• β -АБ	18 (60,0)
• иАПФ	15 (50,0)
• тиазидные диуретики	8 (26,7)
• статины	8 (26,7)
• антиагреганты	5 (16,7)
• БМКК	4 (13,3)
• БРА	1 (6,7)
Кардио- и васкулотоксический риск, n (%)	
• низкий	3 (10,0)
• промежуточный	14 (46,7)
• высокий	7 (23,3)
• очень высокий	6 (20,0)
Данные представлены как Me (25%; 75%) или M±SD, если не указано иное	
АГ — артериальная гипертензия, БМКК — блокаторы медленных кальциевых каналов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТП — трепетание предсердий, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений, β -АБ — бета-адреноблокаторы	

чественных признаков был использован критерий Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±SD). При неправильном распределении данных результаты представлялись в виде медианы и значений 25- и 75-го процентилей [Me (Lq; Uq)]. Статистическая значимость динамики показателей связанных групп оценивалась с помощью критериев Фишера и Фридмана, проверка производилась с помощью критерия Вилкоксона для парных измерений. Корреляционный анализ выполнялся для выявления взаимосвязи изучаемых количественных признаков. Сила и направление связи оценивалась с использованием коэффициента кор-

Таблица 2. Динамика изучаемых лабораторных показателей, кардиоспецифических маркеров и параметров ЭхоКГ у пациентов с ММ на фоне лечения

Показатель	До ХТ (n=30)	Через 3 курса ХТ (n=26)	Через 6 курсов ХТ (n=21)	p	p
<i>Основные лабораторные показатели</i>					
Гемоглобин, г/л (N 115-160)	117,6 (99; 125)	124 (114; 130)	137 (125; 143)	p=0,006	p₂₋₁ = 0,045 p₃₋₁ = 0,018 p₃₋₂ = 0,175
Общий белок, г/л (N 57,0-82,0)	91,0 (65,5; 105,5)	68,3 (62,8; 75,5)	63,5 (61; 76)	p=0,004	p₂₋₁ = 0,005 p₃₋₁ = 0,018 p₃₋₂ = 0,925
Парапротеин, г/л (N 0)	29,3 (8,2; 43,8)	0 (0; 19)	0 (0; 0)	p=0,001	p₂₋₁ = 0,006 p₃₋₁ = 0,018 p₃₋₂ = 1,000
Глюкоза крови, ммоль/л (N 4,1-5,9)	6,0 (5,6; 6,7)	5,4 (5,1; 6,7)	5,7 (5,4; 5,9)	p=0,163	p ₂₋₁ = 0,005 p ₃₋₁ = 0,018 p ₃₋₂ = 0,925
Креатинин, мкмоль/л (N 80-115)	94,2 (80,7; 117,3)	78,9 (72,5; 115,7)	82,0 (72,9; 90,0)	p=0,156	p ₂₋₁ = 0,616 p ₃₋₁ = 0,398 p ₃₋₂ = 0,310
СКФ (СКД-EPI), мл/мин/1,73 м ²	66,1 (49,1; 70,9)	65,3 (48,3; 81,2)	63,1 (58,2; 83,4)	p=0,368	p ₂₋₁ = 0,647 p ₃₋₁ = 0,128 p ₃₋₂ = 0,866
Калий, ммоль/л (N 3,5-5,1)	4,5 (4,3; 4,9)	4,6 (4,3; 4,9)	4,8 (4,3; 5,4)	p=0,543	p ₂₋₁ = 0,965 p ₃₋₁ = 0,307 p ₃₋₂ = 0,343
Кальций общий, ммоль/л (N 2,1-2,55)	2,3 (2,1; 2,5)	2,21 (2,2; 2,3)	2,3 (2,2; 2,4)	p=0,236	p ₂₋₁ = 0,234 p ₃₋₁ = 0,124 p ₃₋₂ = 0,553
СОЭ (N 1-20)	43 (15; 66)	17 (10; 35)	20 (12; 33)	p=0,459	p ₂₋₁ = 0,163 p ₃₋₁ = 0,115 p ₃₋₂ = 0,310
<i>Кардиоспецифические маркеры</i>					
NT-proBNP, пг/мл (N 0-200)	316,0 (75,9; 602,6)	144,0 (102,3; 294,0)	109,2 (59,9; 344,5)	p=0,638	p ₂₋₁ = 0,321 p ₃₋₁ = 0,098 p ₃₋₂ = 0,232
hsTnI, нг/мл (N 0-0,1)	0,06 (0,03; 0,49)	0,02 (0,01; 0,68)	0,65 (0,02; 1,51)	p=0,768	p ₂₋₁ = 0,753 p ₃₋₁ = 0,674 p ₃₋₂ = 0,489
<i>Показатели трансторакальной ЭхоКГ</i>					
ФВ ЛЖ, % (N > 55)	63,12±6,02	61,50±4,46	59,57±5,09	p=0,280	p ₂₋₁ = 0,706 p ₃₋₁ = 0,891 p ₃₋₂ = 0,136
Е/А (N 1,0-1,5)	1,00 (0,9; 1,17)	1,00 (0,71; 1,37)	0,75 (0,62; 0,92)	p=0,321	p ₂₋₁ = 0,859 p ₃₋₁ = 0,345 p ₃₋₂ = 0,593
Е/е' (N < 8)	8,1 (6,2; 11,7)	9,9 (6,9; 11,3)	8,4 (6,9; 10,8)	p=0,453	p ₂₋₁ = 0,987 p ₃₋₁ = 0,765 p ₃₋₂ = 0,932
ИО ЛП, мл/м ² (N < 34)	30,4 (26,7; 35,2)	33,0 (30,1; 35,3)	29,3 (27,1; 36,7)	p=0,232	p ₂₋₁ = 0,084 p ₃₋₁ = 0,600 p ₃₋₂ = 0,500
КДР ЛЖ, см (N < 5,2)	4,5 (4,1; 4,9)	4,3 (4,1; 4,6)	4,4 (4,3; 4,7)	p=0,395	p ₂₋₁ = 0,246 p ₃₋₁ = 0,600 p ₃₋₂ = 0,715
ИММ ЛЖ, г/м ² (N 72-94)	94 (84; 103)	101 (88; 105)	90 (75; 102)	p=0,455	p ₂₋₁ = 0,632 p ₃₋₁ = 0,374 p ₃₋₂ = 0,654
Данные представлены как Me (25%; 75%) или M±SD ИММ – индекс массы миокарда, ИО ЛП – индекс объема левого предсердия, КДР – конечный диастолический размер, ЛЖ – левый желудочек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, ФВ – фракция выброса, ХТ – химиотерапия, hsTnI – высокочувствительный тропонин I, NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида					

Таблица 3. Изменения кардиальной терапии у пациентов с ММ на фоне ХТ

Препараты	До ХТ (n=30)	После 3 курсов ХТ (n=26)	После 6 курсов ХТ (n=21)	p (кФ)
β-АБ, n (%)	18 (60)	18 (69,2)	20 (95,2)	0,041
иАПФ, n (%)	15 (50)	19 (73,1)	20 (95,2)	0,027
Тиазидные диуретики, n (%)	8 (26,7)	8 (30,8)	8 (26,7)	0,765
Статины, n (%)	8 (26,7)	18 (69,3)	20 (95,2)	0,039
Антиагреганты, n (%)	5 (16,7)	5 (19,2)	5 (23,8)	0,453
БМКК, n (%)	4 (13,3)	3 (11,5)	4 (19,1)	0,046
БРА, n (%)	2 (6,7)	6 (23,1)	1 (4,8)	0,797

БМКК — блокаторы медленных кальциевых каналов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β-АБ — бета-адреноблокаторы

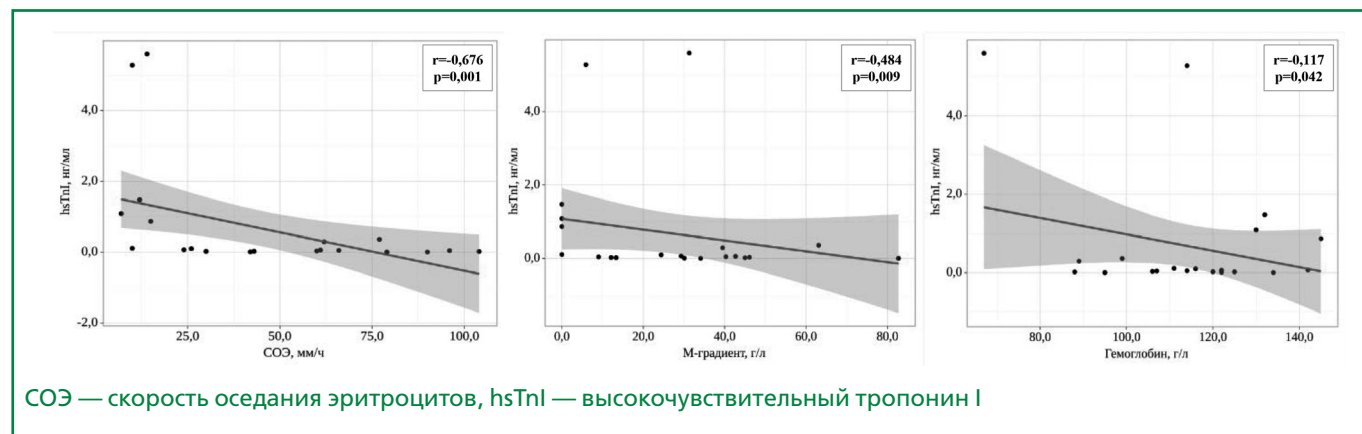


Рисунок 2. Взаимосвязь уровня hsTnI и основных лабораторных показателей у пациентов с ММ

реляции Спирмена. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Результаты

Основные клиничко-демографические характеристики пациентов с ММ представлены в табл. 1. Средний возраст включенных в исследование пациентов составил $63,8 \pm 10,0$ лет. По половому составу незначительно преобладали лица мужского пола.

Динамика основных лабораторных показателей представлена в табл. 2.

У пациентов с ММ исходный уровень NT-proBNP превышал верхнюю границу нормы, как согласно критериям диагностики сердечной недостаточности, так и по установленным производителем используемого набора реактивов референсным значениям.

Концентрация hsTnI в дебюте заболевания находилась в референсных границах, в то время как спустя 6 курсов ХТ она превышала верхнюю границу нормы более, чем в 6 раз. Тем не менее, выявленные изменения были статистически незначимыми (см. табл. 2).

При оценке основных морфофункциональных параметров сердца статистически значимых изменений продемонстрировано не было. Обращает внимание постепенное снижение на фоне ХТ средних значений

фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), не выходящих при этом за пределы референсного диапазона и в отсутствие клинических признаков хронической сердечной недостаточности.

Проведение 6 курсов ХТ у исследуемой группы пациентов ассоциировалось с развитием нежелательных сердечно-сосудистых явлений (нестабильность артериального давления, тахикардия, дислипидемия), что потребовало коррекции кардиопротективной терапии. Статистически значимо к окончанию исследования увеличилось количество пациентов, принимающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), бета-адреноблокаторы (β-АБ), статины, блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК) (табл. 3).

При проведении корреляционного анализа выявлены значимые взаимосвязи обратного характера между уровнями hsTnI и СОЭ, парапротеина, гемоглобина (рис. 2). Статистически значимых корреляционных взаимосвязей для NT-proBNP с данными лабораторными показателями выявлено не было. При этом была изучена взаимосвязь уровня NT-proBNP и β2-микроглобулина, но она показала слабый прямой характер ($r=0,124$; $p=0,624$), не являясь статистически значимой.

В многофакторную регрессионную модель в качестве факторов, определяющих исходное значение уровня hsTnI у исследуемых больных, были включены

Таблица 4. Взаимосвязь основных лабораторных критериев ММ и исходного уровня hsTnI

Показатель	B	Стандартная ошибка	t	p
Intercept	8,027	1,841	4,360	<0,001
Парапротеин, г/л	-0,011	0,013	-0,799	0,032
Гемоглобин, г/л	-0,050	0,014	-3,547	0,002
СОЭ, мм/час	-0,028	0,010	-2,881	0,008
СОЭ – скорость оседания эритроцитов, B – коэффициент регрессии				

ны уровень гемоглобина, парапротеина и скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Полученная регрессионная модель характеризовалась коэффициентом корреляции $r=0,702$, что соответствует высокой силе взаимосвязи ($p<0,001$) (табл. 4). Данная модель была применима к 59,7% пациентов, включенных в наблюдение на момент установления диагноза.

Обсуждение

В представленном исследовании была проведена оценка динамики рекомендованных маркеров кардио- и васкулотоксичности (NT-proBNP, hsTnI) у пациентов с впервые диагностированной ММ до лечения, после 3 и 6 курсов ХТ с включением ингибитора протеасом первого поколения бортезомиба. Кроме того, для оценки влияния ММ на состояние ССС и на развитие субклинической кардиотоксичности применяемого режима ХТ, до проведения противоопухолевой терапии исследованы корреляционные взаимосвязи исследуемых биомаркеров с основными лабораторными критериями ММ.

Выявленные статистически значимые изменения уровней гемоглобина, общего белка и парапротеина являются ожидаемым отражением эффективности терапии ММ и объясняются элиминацией клональных плазматических клеток.

У 50% исследуемых пациентов в дебюте ММ средний уровень NT-proBNP превышал верхнюю границу нормы (200 пг/мл согласно инструкции коммерческого набора). При этом клинических или инструментальных признаков сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, ожирения выявлено не было; статистически значимой взаимосвязи исходного уровня NT-proBNP и риска кардиоваскулярной токсичности также установлено не было. Критериев асимптомной дисфункции миокарда, как проявления кардиотоксичности, также достигнуто не было (умеренная степень – *de novo* снижение ФВ ЛЖ $\geq 10\%$ до ФВ ЛЖ 40-49% или *de novo* снижение ФВ ЛЖ $<10\%$ до ФВ ЛЖ 40-49% и либо *de novo* относительное снижение GLS $>15\%$ от исходного, либо *de novo* повышение биомаркеров; тяжелая степень – *de novo* снижение ФВ ЛЖ $<40\%$) [2].

Одной из причин повышения концентрации NT-proBNP в исследуемой когорте больных можно было предположить развитие хронической почечной недостаточности или миеломной нефропатии, однако

данная гипотеза не нашла своего подтверждения, поскольку по данным проведенных лабораторно-инструментальных исследований значимого повреждения почек у пациентов с ММ не наблюдалось. Выявленная прямая корреляционная взаимосвязь уровня NT-proBNP и $\beta 2$ -микроглобулина, который помимо отражения фильтрационной способности почек служит также показателем активности ММ, обладает слабой силой.

Согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности ЕОК 2021 года, наличие паранеопластического синдрома рассматривается в качестве одной из некардиальных причин повышения уровня NT-proBNP [21]. С учетом полученных в ходе настоящего исследования данных, после 6 курсов ХТ отмечалась тенденция к уменьшению среднего уровня NT-proBNP почти в 3 раза. Принимая во внимание вышеупомянутые причины, наличие онкогематологического заболевания может объяснить повышение уровня данного биомаркера.

Уменьшение степени гиперпротеинемии за счет редукции парапротеина ожидаемо приводит к улучшению реологических свойств крови за счет регресса гипервискозного синдрома, который, в свою очередь, характеризуется как геморрагическими, так и тромботическими осложнениями в периферических сосудах, включая уровень микроциркуляции [22]. Данный факт также подчеркивает влияние парапротеинемического гемобластоза на полученные в рамках настоящего исследования результаты динамики уровня NT-proBNP, что может ставить под сомнение правомерность использования данного биомаркера как надежного критерия стратификации риска кардиоваскулярной токсичности и развития субклинической кардиотоксичности у пациентов с ММ.

С другой стороны, динамика уровня NT-proBNP могла быть обусловлена и изменением кардиальной терапии. При появлении на фоне проводимого режима ХТ (бортезомиб, циклофосфамид, глюкокортикоиды) нежелательных явлений со стороны ССС пациентам проводилась коррекция лечения, назначались препараты с потенциальным кардиопротективным действием.

Зарубежными коллегами предпринимались попытки оценить динамику уровня NT-proBNP у пациентов с ММ. Группа канадских ученых под руководством V. H. Jimenez-Zepeda ретроспективно

проанализировала данные 216 пациентов с ММ: 87 кандидатов и 126 не кандидатов на проведение трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток [23]. Пациенты с AL-амилоидозом исключались из исследования. Выявлено, что медиана общей выживаемости у пациентов с NT-proBNP ≥ 300 нг/л была значимо меньше (45,9 мес.) в сравнении с группой больных с уровнем NT-proBNP < 300 нг/л, в которой она не была достигнута ($p=0,0001$). При проведении однофакторного и многофакторного анализа установлено, что для пациентов с ММ, которые не являются кандидатами на трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, возраст старше 80 лет и уровень NT-proBNP выше 800 нг/л являлись независимыми прогностическими факторами неблагоприятного исхода.

R. F. Cornell и соавт. изучали нежелательные явления со стороны ССС на фоне терапии ингибиторами протеасом у пациентов с рецидивирующей ММ (проспективное исследование, $n=95$, из которых $n=65$ карфилзомиб, $n=30$ бортезомиб) [24]. Кардиоваскулярные осложнения возникли у 51% и 17% больных, получавших карфилзомиб и бортезомиб, соответственно. Пациенты в группе терапии карфилзомибом с исходным уровнем BNP ≥ 100 пг/мл и NT-proBNP ≥ 125 пг/мл имели статистически значимо более высокий риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений (отношение шансов 10,8; $p<0,001$). Повышение уровней натрий-уретических пептидов в процессе 1-го курса терапии карфилзомибом значимо ассоциировалось с более высоким риском развития сердечно-сосудистых событий (отношение шансов 36,0; $p<0,001$).

Исходно среднее значение исследуемого маркера повреждения миокарда hsTnI у пациентов с ММ не превышало референсных значений. При детальном субанализе выявлено, что уровень hsTnI превышал норму у 13 пациентов (43,3%), из которых у 7 больных имело место нарушение функции почек и еще у 2 больных – нарушение функции почек и инфаркт миокарда в анамнезе. На фоне 3 курсов ХТ отмечалась тенденция к снижению уровня данного биомаркера, тогда как после завершения лечения уровень hsTnI превышал исходные значения более, чем в 10 раз.

Согласно полученным нами данным на фоне первых индукционных курсов ХТ у пациентов с ММ отмечалось закономерное снижение уровня парапротеина и, как следствие, относительная нормализация белкового состава крови. Однако уже к завершающему этапу специфической терапии, вероятно, могло иметь место непосредственно субклиническое кардиотоксическое действие применяемого режима VCD, что могло способствовать увеличению средних значений hsTnI у данной когорты пациентов.

К настоящему моменту описаны несколько случаев ложного повышения уровня кардиальных тропонинов у пациентов с ММ. Причинами дан-

ного явления могут рассматриваться циркуляция гетерофильных антител, аутоантител или макротропонина. Последний является комплексом из парапротеина и тропонина I или T; встречается не только у пациентов с ММ, но также после вакцинации против COVID-19 или непосредственно перенесенной инфекции SARS-CoV-2. С целью снижения рисков получения ложноположительных результатов уровня сердечных тропонинов, авторы приведенных исследований рекомендуют добавление полиэтиленгликоля к сыворотке пациента, что позволяет связать иммуноглобулин и высвободить молекулы тропонина для более точной интерпретации [25–27].

Результаты проведенного нами многофакторного анализа, возможно, открывают возможность использования hsTnI, как одного из маркеров кардиотоксического действия ХТ у пациентов с нарушением белковых соотношений в сыворотке крови. Это подчеркивается тенденцией к повышению уровня данного серологического биомаркера на фоне эффективной терапии ММ с учетом снижения уровня патологического парапротеина и восстановления уровня гемоглобина, как одних из основных показателей ответа данных онкогематологических пациентов на противоопухолевую терапию. Таким образом, можно предполагать, что значения концентрации маркера повреждения миокарда hsTnI исходно были ниже у пациентов с более распространенной стадией онкогематологического заболевания, затрудняющее достоверную оценку состояния миокарда у пациентов с ММ.

Таким образом, результаты представленного исследования формируют новую проблему кардиоонкологии: трудности интерпретации уровней рекомендованных маркеров кардиотоксичности (NT-proBNP, hsTnI) у пациентов с ММ как с целью стратификации риска кардиоваскулярной токсичности, так и для мониторинга субклинической кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой терапии. Патогенетически данная нозология сопровождается анемией, нарушениями белкового состава крови (парапротеинемия) и межбелковых взаимодействий, что может влиять на кинетику исследуемых биомолекул. В ходе проведенного исследования 6 курсов ХТ по программе VCD у пациентов с ММ не привели к развитию кардиотоксичности согласно актуальным клиническим рекомендациям [2]. Будущие научные фундаментальные и прикладные исследования в этой области должны быть нацелены на поиск чувствительных и специфичных, но при этом доступных в рутинной клинической практике биомаркеров кардиоваскулярной токсичности ХТ именно для больных парапротеинемическими гемобластозами.

Ограничения исследования

Малая выборка и репрезентативность пациентов; возраст больных, наличие сердечно-сосудистой коморбидности.

Заключение

Полученные авторами результаты подчеркивают необходимость более детального изучения воздействия как самого онкогематологического заболевания, так и потенциальной кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой терапии на состояние ССС. Динамика уровней NT-proBNP и hsTnI на фоне лечения подтверждает гипотезу о том, что данные кардиоспецифические маркеры могут характеризовать не только наличие структурно-функциональных изменений миокарда, но также отражать влияние непосредственного опухолевого процесса у больных ММ. С учетом наличия парапротеинемии затруднена трактовка получаемых значений рекомендованных маркеров кардиотоксичности у пациентов с ММ, что требует поиска новых предикторов развития кардиоваскулярных осложнений, связанных со специфическим лечением.

References / Литература

1. Firkins J, Hansen L, Driessnack M, Dieckmann N. Quality of life in "chronic" cancer survivors: a meta-analysis. *J Cancer Surviv.* 2020;14(4):504-517. DOI:10.1007/s11764-020-00869-9.
2. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al.; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022;43(41):4229-361. DOI:10.1093/eurheartj/ehac244.
3. Chovanec J Jr, Chovanec J Sr, Chovanec M, Mego M. Levels of NTproBNP in patients with cancer. *Oncol Lett.* 2023;26(1):280. DOI:10.3892/ol.2023.13866.
4. Finke D, Romann SW, Heckmann MB, et al. High-sensitivity cardiac troponin T determines all-cause mortality in cancer patients: a single-centre cohort study. *ESC Heart Fail.* 2021;8(5):3709-19. DOI:10.1002/ehf2.13515.
5. Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Moscow: MNI OI im. P. A. Herzen — branch of the Federal State Budgetary Institution "NMITS Radiology" of the Ministry of Health of Russia: 2021 (In Russ.) [Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России: 2021].
6. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49. DOI:10.3322/caac.21660.
7. Debureau PE, Harel S, Parquet N, et al. Prognosis of hyperviscosity syndrome in newly diagnosed multiple myeloma in modern-era therapy: A real-life study. *Front Immunol.* 2022;13:1069360. DOI:10.3389/fimmu.2022.1069360.
8. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet.* 2013;382(9889):339-52. DOI:10.1016/s0140-6736(13)60595-4.
9. Oakervee HE, Popat R, Curry N, et al. PAD combination therapy (PS-341/bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2005;129(6):755-62. DOI:10.1111/j.1365-2141.2005.05519.x.
10. Jagannath S, Durie BG, Wolf J, et al. Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2005;129(6):776-83. DOI:10.1111/j.1365-2141.2005.05540.x.
11. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2008;359(9):906-17. DOI:10.1056/NEJMoa0801479.
12. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia.* 2009;23(7):1337-41. DOI:10.1038/leu.2009.26.
13. Wu P, Oren O, Gertz MA, Yang EH. Proteasome Inhibitor-Related Cardiotoxicity: Mechanisms, Diagnosis, and Management. *Curr Oncol Rep.* 2020;22(7):66. DOI:10.1007/s11912-020-00931-w.
14. Barac YD, Emrich F, Krutzwald-Josefson E, et al. The ubiquitin-proteasome system: A potential therapeutic target for heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36(7):708-14. DOI:10.1016/j.healun.2017.02.012.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (РНФ) в рамках гранта №22-25-00208 "Изучение экспрессии циркулирующих микроРНК-126 и микроРНК-203, ассоциированных биомолекулярных взаимодействий и сердечно-сосудистого ремоделирования в патогенезе кардиоваскулотоксичности ингибиторов протеасом".

Funding. The study was performed with the financial support of the Russian Science Foundation under the scientific project No. 22-25-00208, scientific grant "Assessment of circulating microRNA-126 and microRNA-203 expression, associated biomolecular interactions and cardiovascular remodeling in the pathogenesis of cardiovascular toxicity of proteasome inhibitors".

15. Gordon JW, Shaw JA, Kirshenbaum LA. Multiple facets of NF-κB in the heart: to be or not to NF-κB. *Circ Res.* 2011;108(9):1122-32. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.110.226928.
16. Wei Q, Xia Y. Proteasome inhibition down-regulates endothelial nitric-oxide synthase phosphorylation and function. *J Biol Chem.* 2006;281(31):21652-9. DOI:10.1074/jbc.M602105200.
17. Mendeleeva LP, Votyakova OM, Rekhtina IG, et al. Multiple myeloma. Clinical recommendations. *Journal of Modern Oncology.* 2020;22(4):6-28 (In Russ.) [Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г., и др. Множественная миелома. Клинические рекомендации. Современная Онкология. 2020;22(4):6-28]. DOI:10.26442/18151434.2020.4.200457.
18. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2021;42(16):1554-68. DOI:10.1093/eurheartj/ehab072.
19. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(36):2768-801. DOI:10.1093/eurheartj/ehw211.
20. Vasyuk YuA, Gendlin GE, Emelina EI, et al. Consensus opinion of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiovascular toxicity 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.
21. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368.
22. Gertz MA. Acute hyperviscosity: syndromes and management. *Blood.* 2018;132(13):1379-85. DOI:10.1182/blood-2018-06-846816.
23. Jimenez-Zepeda VH, Lee H, Tay J, et al. N-Terminal pro-brain natriuretic peptide (NTproBNP) in patients with symptomatic multiple myeloma: report from a single institution. *Ann Hematol.* 2021;100(10):2521-7. DOI:10.1007/s00277-021-04591-z.
24. Cornell RF, Ky B, Weiss BM, et al. Prospective Study of Cardiac Events During Proteasome Inhibitor Therapy for Relapsed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 2019;37(22):1946-55. doi:10.1200/JCO.19.00231.
25. Bajwa O, Hassen G, Fishbein J, et al. False Elevation of Troponin in a Case of Multiple Myeloma. *Cureus.* 2023;15(1):e34186. DOI:10.7759/cureus.34186.
26. Domanski O, Maréchaux S, Forzy G, Lemahieu JM. An unexpected rise in cardiac troponin I in a patient with multiple myeloma. *BMJ Case Rep.* 2012;2012:bcr2012006222. DOI:10.1136/bcr-2012-006222.
27. Bularga A, Oskoui E, Fujisawa T, et al. Macrotrypsin complex as a cause for cardiac troponin increase after COVID-19 vaccination and infection. *Clin Chem.* 2022;68(8):1015-9. DOI:10.1093/clinchem/hvac100.

Сведения об Авторах / About the Authors

Фомина Елизавета Васильевна [Elizaveta V. Fomina]

ORCID 0009-0003-3810-8623

Кардовская Сабина Александровна [Sabina A. Kardovskaya]

ORCID 0000-0002-4220-7582

Буданова Дарья Александровна [Daria A. Budanova]

eLibrary SPIN 3592-8248, ORCID 0000-0001-6324-2371

Маркин Павел Александрович [Pavel A. Markin]

eLibrary SPIN 1704-8061, ORCID 0000-0002-2240-2903

Апполонова Светлана Александровна [Svetlana A. Appolonova]

eLibrary SPIN 5189-5496, ORCID 0000-0002-9032-1558

Лишута Алексей Сергеевич [Alexey S. Lishuta]

eLibrary SPIN 4365-4788, ORCID 0000-0003-3391-0193

Беленков Юрий Никитич [Yuri N. Belenkov]

ORCID 0000-0002-3014-6129

Ильгисонис Ирина Сергеевна [Irina S. Ilgisonis]

eLibrary SPIN 6806-9299, ORCID 0000-0001-6817-6270

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ассоциация кальциноза артерий молочной железы и атеросклероза сонных артерий — маркера сердечно-сосудистого риска

Бочкарева Е. В.^{1*}, Бутина Е. К.¹, Байрамкулова Н. Х.¹, Ким И. В.¹, Молчанова О. В.¹, Филичкина Е. М.¹, Яровая Е. Б.^{1,2}, Метельская В. А.¹, Драпкина О. М.¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

²Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия

Цель. Изучить связь кальциноза артерий молочной железы (КАМЖ) с наличием и степенью выраженности атеросклероза сонных артерий (СА).

Материал и методы. Проанализированы 4274 цифровые маммограммы женщин, последовательно прошедших диагностическую маммографию. Помимо стандартной диагностики заболеваний молочной железы, на всех маммограммах определялось наличие КАМЖ. В исследование включены 198 женщин в возрасте 40-74 лет, составивших 2 группы с наличием и отсутствием КАМЖ по 99 человек, сформированные по принципу случай-контроль. Степень тяжести КАМЖ оценивали по 12-балльной шкале. При дуплексном сканировании брахиоцефальных артерий определяли наличие атеросклеротических бляшек (АСБ), выраженность стеноза СА (в процентах) и толщину комплекса интима-медиа (ТИМ). Все женщины прошли физикальное, лабораторное обследование, электрокардиографию, были опрошены по анкете, включающей социо-демографические данные, менопаузальный статус, факторы риска, наличие заболеваний.

Результаты. Группы не различались по уровню липидов, глюкозы крови, индексу массы тела, частоте артериальной гипертензии, сахарного диабета, курения. Женщины с КАМЖ имели большую частоту менопаузы (94,9% против 84,8%, $p=0,033$), ишемической болезни сердца (13,1% против 4,2%, $p=0,039$) и остеопороза (18,2% против 6,1%, $p=0,016$) в анамнезе. У женщин с КАМЖ наличие хотя бы одной АСБ в СА наблюдалось статистически значимо чаще, чем при отсутствии КАМЖ — в 79,8% и 60,6% случаев соответственно ($p=0,005$). У женщин с КАМЖ по сравнению с женщинами без КАМЖ имелось большее количество АСБ (1,0 [1,0; 3,0] против 1,0 [1,0; 2,0], $p<0,001$) и более выраженная степень стенозирования СА, оцениваемая по показателям максимального (25,0 [17,5; 35,0] vs 20,0 [0,0; 27,5], $p=0,001$), суммарного (30,0 [20,0; 92,5] vs 25,0 [0,0; 50,0], $p<0,001$) и среднего стеноза артерий (25,0 [17,5; 30,0] vs 20,0 [0,0; 25,0], $p=0,001$). Впервые выявлена положительная связь между тяжестью каротидного атеросклероза и степенью тяжести КАМЖ: женщины с большей выраженностью максимального и суммарного стеноза СА имели более тяжелый КАМЖ ($p=0,018$ и $p=0,003$ соответственно). Не выявлено связи КАМЖ с ТКИМ ($p=0,115$).

Заключение. Наличие КАМЖ на маммограмме ассоциируется с более высокой частотой и выраженностью атероматоза в СА. Выявлена положительная связь между тяжестью КАМЖ и степенью стенозирования СА. Полученные данные подтверждают перспективность использования маммографии как скрининговой методики для выявления лиц с повышенным уровнем сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: маммография, кальциноз артерий молочной железы, атеросклероз сонных артерий, сердечно-сосудистые заболевания.



Для цитирования: Бочкарева Е. В., Бутина Е. К., Байрамкулова Н. Х., Ким И. В., Молчанова О. В., Филичкина Е. М., Яровая Е. Б., Метельская В. А., Драпкина О. М. Ассоциация кальциноза артерий молочной железы и атеросклероза сонных артерий — маркера сердечно-сосудистого риска. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(5):435-443. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2950. EDN NIOUVJ

Association of breast arterial calcification and carotid atherosclerosis as a marker of cardiovascular risk

Bochkareva E. V.^{1*}, Butina E. K.¹, Bayramkulova N. Kh.¹, Kim I. V.¹, Molchanova O. V.¹, Filichkina E. M.¹, Yarovaya E. B.^{1,2}, Metelskaya V. A.¹, Drapkina O. M.¹

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

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Aim. To study the relationship between breast arterial calcification (BAC) and the presence and severity of carotid atherosclerosis.

Material and methods. We analyzed 4274 digital mammograms of women who underwent diagnostic mammography. In addition to the standard diagnosis of breast diseases, BAC was assessed in all mammograms. The study included 198 women aged 40-74 years, who made up 2 groups with and without BAC, each consisting of 99 people, formed on a case-control basis. The severity of BAC was assessed by a 12-point score. Duplex ultrasound of extracranial arteries determined plaque presence, the severity of CA stenosis (in percent) and intima-media thickness (IMT). All women underwent physical and laboratory examinations, electrocardiography, and were interviewed using a questionnaire assessing socio-demographic data, menopausal status, risk factors, and diseases.

Results. The groups did not differ in lipid levels, blood glucose, body mass index, incidence of hypertension, diabetes, or smoking. Women with BAC had a higher incidence of menopause (94,9% vs 84,8%, $p=0,033$), coronary artery disease (13,1% vs 4,2%, $p=0,039$) and osteoporosis (18,2% vs 6,1%, $p=0,016$) in history. In women with BAC, at least one carotid plaque was observed significantly more often than in those without BAC — in 79,8% and 60,6% of cases, respectively ($p=0,005$). Women with BAC compared with women without BAC had a greater plaque number (1,0 [1,0; 3,0] vs, 1,0 [1,0; 2,0], $p<0,001$) and a more severe carotid stenosis, assessed by maximum (25,0 [17,5; 35,0] vs 20,0 [0,0; 27,5], $p=0,001$), total (30,0 [20,0; 92,5] vs 25,0 [0,0; 50,0], $p<0,001$) and mean arterial stenosis (25,0 [17,5; 30,0] vs 20,0 [0,0; 25,0], $p=0,001$). For the first time, a positive relationship was revealed between the severity of carotid atherosclerosis and BAC as follows: women with greater severity of maximum and total carotid stenosis had more severe BAC ($p=0,018$ and $p=0,003$, respectively). There was no association between BAC and IMT ($p=0,115$).

Conclusion. BAC is associated with a higher incidence and severity of carotid atheromatosis. A positive relationship was found between the severity of BAC and carotid stenosis. The data obtained confirm the prospects of mammography as a screening technique for identifying individuals with an increased cardiovascular risk.

Keywords: mammography, breast arterial calcification, carotid atherosclerosis, cardiovascular diseases.

For citation: Bochkareva E. V., Butina E. K., Bayramkulova N. Kh., Kim I. V., Molchanova O. V., Filichkina E. M., Yarovaya E. B., Metelskaya V. A., Drapkina O. M. Association of breast arterial calcification and carotid atherosclerosis as a marker of cardiovascular risk. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(5):435-443. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2950. EDN NIOUVI

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): Ebochkareva@gnicpm.ru

Received/Поступила: 23.08.2023

Review received/Рецензия получена: 21.09.23

Accepted/Принята в печать: 10.10.2023

Введение

Одна из ключевых проблем профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди женского населения — недостаточная валидность современных шкал оценки сердечно-сосудистого риска для женщин, что приводит к недооценке вероятности развития серьезных осложнений и позднему началу профилактических мероприятий [1]. Клинические проявления ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин имеют особенности, затрудняющие диагностику, например, чаще наблюдается атипичная симптоматика [2]. Наряду с этим, ведущим механизмом развития ишемии миокарда у женщин часто является коронарная микрососудистая дисфункция, в этих случаях при ангиографии могут отсутствовать признаки коронарного атеросклероза. Вместе с тем, каждая третья умершая от ССЗ женщина не имеет обструктивного поражения коронарных артерий (стеноза $\geq 50\%$) по данным коронарографии [3]. В связи с этим важной практической задачей является поиск новых гендерспецифических маркеров, позволяющих улучшить стратификацию сердечно-сосудистого риска у женщин, среди которых одним из наиболее перспективных является кальциноз артерий молочной железы (КАМЖ), легко выявляемый при маммографии и ассоциирующийся с более высокой сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью [4-6]. При маммографии наряду со структурными изменениями ткани молочной железы, в 10-15% случаев встречается КАМЖ [7], который с онкологической точки зрения расценивается как "доброкачественная находка", но одновременно с этим может указывать на высокую вероятность неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Несмотря на значительное число работ, показавших более высокую частоту ишемического инсульта у женщин с КАМЖ [7], исследования по оценке ультразвуковых маркеров атеросклероза сонных артерий (СА) немногочисленны, предметом изучения чаще всего являлся показатель толщины комплекса интима-медиа (ТИМ), и лишь в двух известных нам работах были исследованы каротидные атеро-

склеротические бляшки (АСБ) в сочетании с КАМЖ [8,9]. Вместе с тем, именно наличие одной и более АСБ в СА по данным ультразвукового исследования, рассматривается сегодня не только как причина развития ишемического инсульта, но и как фактор, повышающий уровень сердечно-сосудистого риска в целом [10] в зависимости от числа, размера АСБ [11,12] и "атеросклеротической нагруженности" каротидного бассейна [13].

В связи с этим, цель настоящего исследования — изучение связи КАМЖ с наличием и степенью выраженности атеросклероза СА.

Материал и методы

Для включения пациентов в группу исследования были проанализированы 4274 цифровые маммограммы женщин, последовательно прошедших профилактическую или диагностическую маммографию в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, НИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России, ООО "Скандинавский Центр Здоровья" (г. Москва) на цифровых маммографических системах Mammomat Fusion (Siemens, Германия), GE Senographe Essential (США), МТЛ Маммо-4МТ (Россия) соответственно. Помимо стандартной диагностики заболеваний молочной железы, на всех маммограммах определялось наличие КАМЖ. Схема формирования группы исследования представлена на рис. 1.

Критерии включения: возраст 40-74 лет; подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: рак молочной железы, отсутствие одной из молочных желез. Все включенные в исследование женщины не имели клинических проявлений цереброваскулярной болезни.

Группы были сформированы по принципу случай-контроль в соотношении 1:1 с учетом возраста. Всего в исследование включено 198 женщин, выполнивших полную программу обследования. Распределение по возрастным группам представлено в табл. 1. Наиболее многочисленной являлась группа 60-69 лет, наименьшей по численности — группа 40-

49 лет, что отражает возрастные различия в частоте выявления КАМЖ [14, 15].

Женщины были опрошены по анкете, включающей демографические данные, менопаузальный статус, сердечно-сосудистые факторы риска (артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, гиперхолестеринемия и курение), прием лекарственных препаратов, о наличии в анамнезе ССЗ и сопутствующих заболеваний судили по данным опроса и медицинской документации. АГ была диагностирована при систолическом артериальном давлении (АД) ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолическом АД ≥ 90 мм рт.ст. и при приеме антигипертензивных препаратов [16]. Диагноз сахарного диабета устанавливали при наличии врачебного заключения о данном заболевании, гликемии натощак $\geq 7,0$ ммоль/л или применении сахароснижающих препаратов [17]. Все женщины прошли физикальное и лабораторное обследование, электрокардиографию.

Степень тяжести КАМЖ на маммограмме оценивали по 12-балльной шкале, в которой учитывалось количество кальцинированных артерий (1-6 баллов), протяженность (1-3 балла) и плотность кальциноза (1-3 балла) [18]. Для каждой молочной железы определяли сумму баллов, если в правой и левой молочной железе показатели различались, то наибольший показатель принимали в качестве итогового балла по каждому случаю.

Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий проводили в В-режиме широкополосным линейным ультразвуковым датчиком 9-3 МГц (сканер PHILIPS iU22, УЗ-датчик: L9-3). При дуплексном сканировании были исследованы с обеих сторон общая СА (на всем ее протяжении) и внутренняя СА (на участке, доступном для ультразвуковой визуализации). АСБ определяли как фокальное утолщение стенки сосуда на $>50\%$ по сравнению с окружающими участками стенки сосуда или как фокальное утолщение комплекса интима-медиа на $>1,5$ мм, выступающее в просвет сосуда [19]. Оценивали количество АСБ, показатели среднего, максимального и суммарного стеноза СА, выраженные в %. ТКИМ определяли в соответствии с Манхеймским консенсусом 2004, 2006, 2011 гг. и рекомендациями Американского общества по эхокардиографии 2006, 2008 гг. [19, 20] в дистальной трети общей СА на расстоянии 1 см от бифуркации, в области бифуркации и в устье внутренней СА, с обеих сторон, в зоне, свободной от АСБ. Все измерения проводились опытным оператором, не имевшим информации о результатах маммографии.

Статистическая обработка данных проведена при помощи среды R 3.6.1. с открытым кодом. Для оценки отклонения распределения от нормального использован коэффициент непараметрической асимметрии Пирсона. Он вычисляется как разность между средним и медианой, нормированная на стандартное отклонение. Если параметр был уни-

дальным и имел непараметрическую асимметрию меньше 0,2, то для него приведены среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Если хотя бы одно из условий нарушено, то для параметра приведены медиана и интерквартильный размах ($Me [Q25; Q75]$). Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах.

Оценка различий между двумя независимыми выборками для непрерывных параметров проводилась критерием Манна-Уитни, для дискретных – точным двусторонним критерием Фишера, р-значения в таблицах 2-4 приведены для одного из этих критериев.

Изучение связи бинарной зависимой переменной КАМЖ (наличие/отсутствие) с факторами, ассоциированными с атеросклерозом СА, проводилось с помощью логистической регрессии. В качестве независимых предикторов использовались такие бинарные переменные, как АСБ (наличие трех бляшек и более/отсутствие трех бляшек и более) и максимальный стеноз (более 30%/30% и менее). Отрезные точки для сведения представленных переменных к бинарным соответствовали третьему квартилю по АСБ и максимальному стенозу. Суммарный стеноз из-за выраженной связи с максимальным стенозом не включался в модель регрессии (коэффициент корреляции Спирмена равен 0,918, $p < 0,001$). Представлены результаты однофакторных и многофакторной регрессионных моделей. Значимость различий для всех проверяемых гипотез устанавливали на уровне $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст женщин составил $60,9 \pm 7,1$ лет. В табл. 2 представлена характеристика групп женщин с наличием и отсутствием КАМЖ. Не выявлено различий по этнической принадлежности, уровню образования, статусу курения на момент обследования, индексу массы тела, частоте сахарного диабета, заболеваний щитовидной железы, уровню глюкозы и липидов в крови, приему статинов, гормонзаместительной и антигипертензивной терапии. В то же время, женщины с КАМЖ имели большую частоту менопаузы, ИБС и остеопороза в анамнезе. Не выявлено различий между группами по частоте АГ, в то же время средние показатели систолического и диастолического АД были выше у женщин с КАМЖ.

АСБ в СА были выявлены у 139 (70,2%) обследованных женщин. В группе женщин с КАМЖ АСБ встречались значительно чаще, чем при отсутствии КАМЖ ($p = 0,005$) (табл. 3). Суммарное количество АСБ у женщин с КАМЖ также было значимо выше ($p < 0,001$). В целом, наличие КАМЖ на маммограмме ассоциировалось с более высокой вероятностью наличия АСБ в СА: ОШ 2,57, 95% ДИ 1,36-4,84 ($p = 0,0032$).

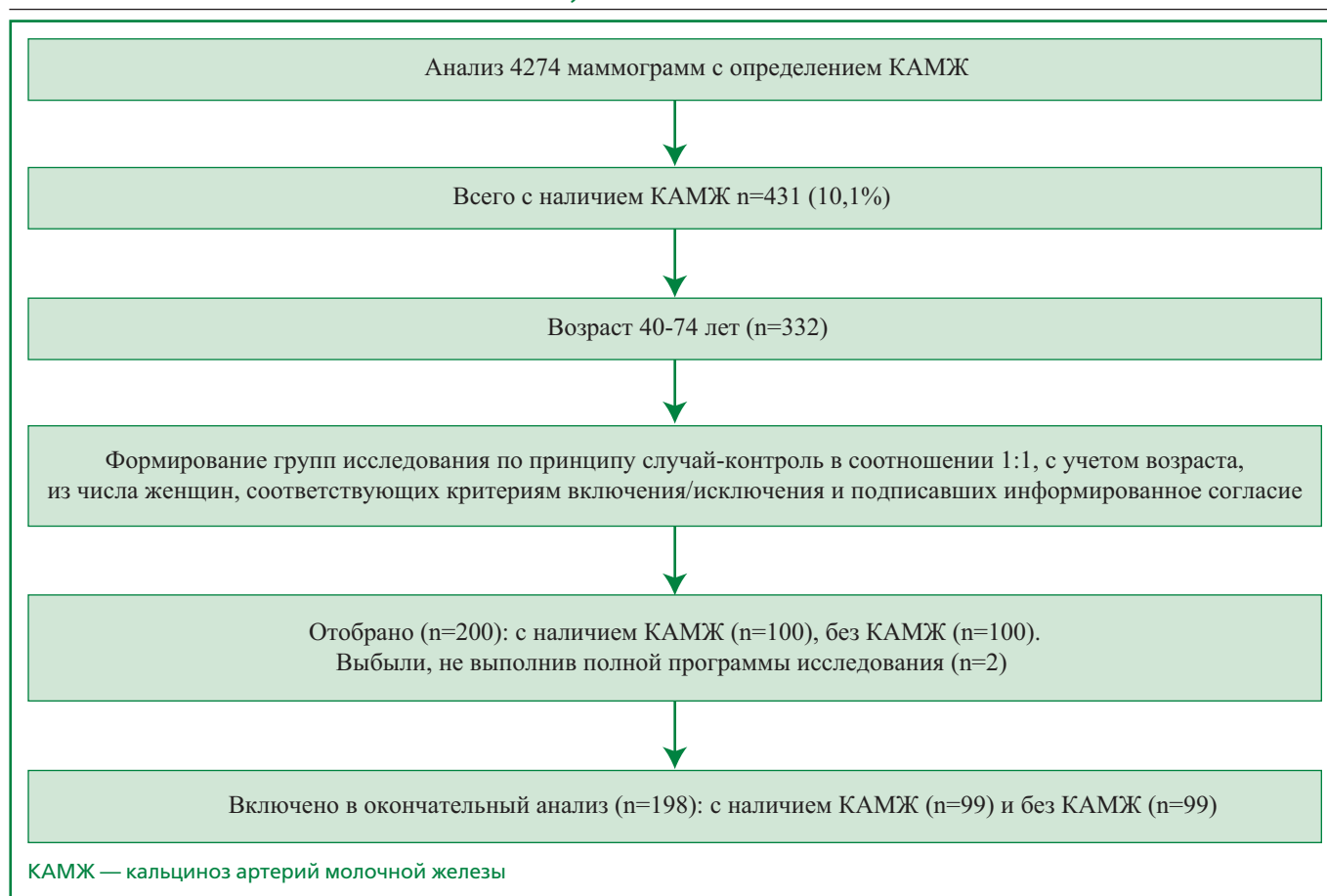


Рисунок 1. Схема формирования групп исследования

Таблица 1. Распределение включенных в исследование женщин по возрастным группам

Возраст (лет)	КАМЖ + (n)	КАМЖ – (n)
40-49	5	5
50-59	33	33
60-69	53	53
70-74	8	8
Всего	99	99

КАМЖ — кальциноз артерий молочной железы

У женщин с КАМЖ имелась более высокая степень стенозирования СА, оцениваемая по показателям максимального ($p=0,001$), суммарного ($p<0,001$) и среднего ($p=0,001$) стеноза (табл. 3). Различий между группами по показателю ТКМ не выявлено (табл. 3). Показатель суммарного стеноза СА в абсолютных значениях у женщин с КАМЖ достигает 250%, тогда как при отсутствии КАМЖ — не превышает 125% (рис. 2).

При проведении однофакторного регрессионного анализа получено, что, при наличии более 2 АСБ риск выявления КАМЖ возрастал в 3,79 раз, а при максимальном стенозе более 30% — в 2,88 раз (табл. 4).

Выявлена положительная связь между выраженностью каротидного атеросклероза и степенью тя-

жести КАМЖ, при которой у лиц с более высокими показателями максимального и суммарного стеноза СА, выраженными в процентах, наблюдался более тяжелый КАМЖ, оцениваемый в баллах ($p=0,018$ и $p=0,003$, соответственно) (табл. 5).

Обсуждение

Маммография — "золотой стандарт" лучевой диагностики рака молочной железы, раннее выявление которого значительно повышает шансы женщин на успешное лечение [21]. В настоящем исследовании была изучена связь между наличием КАМЖ на маммограмме и более высокой вероятностью атеросклероза СА, что позволило подтвердить перспективу

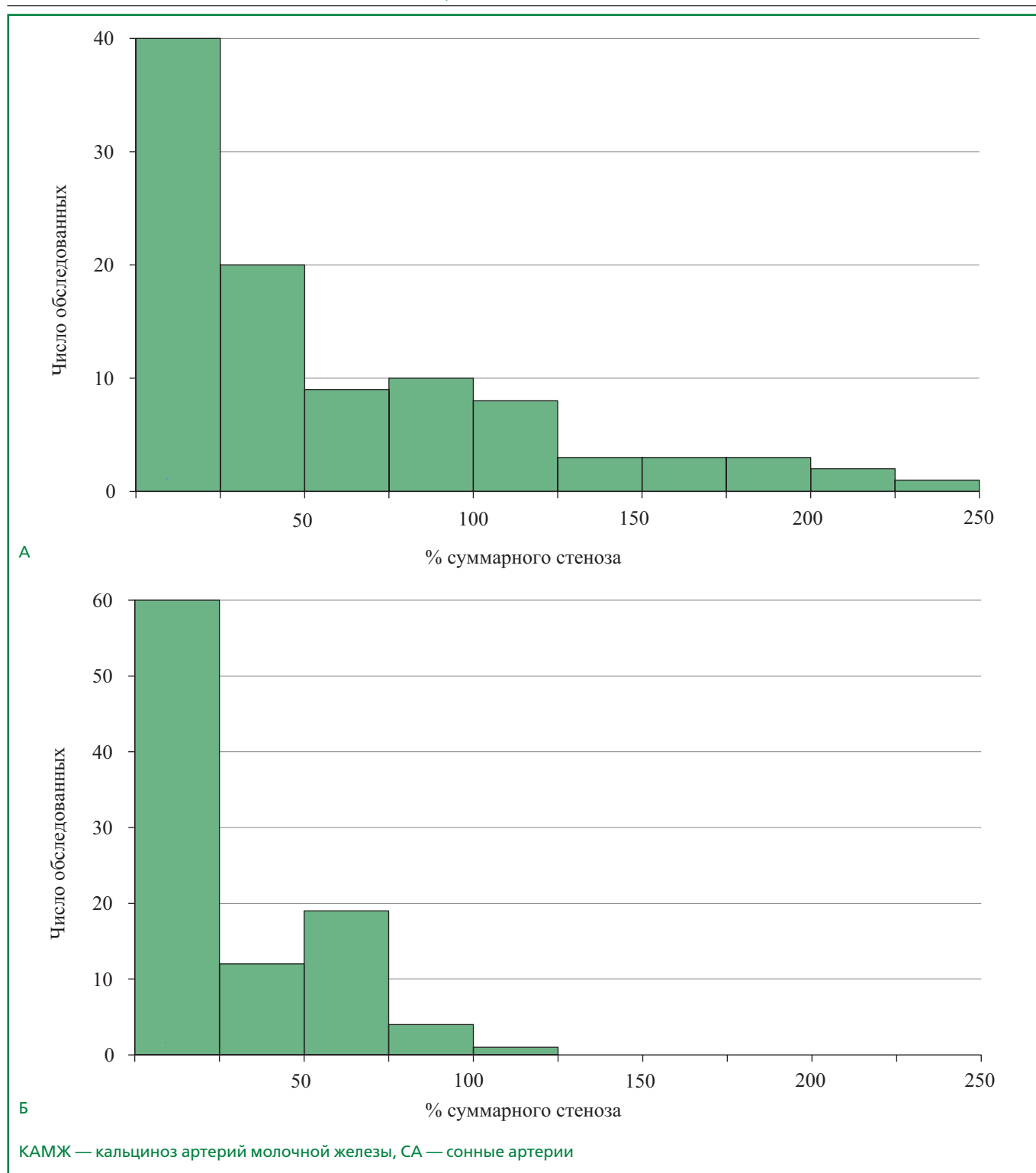


Рисунок 2. Распределение величины показателя суммарного стеноза (%) СА в группе женщин с наличием (А) и отсутствием (Б) КАМЖ на маммограмме

использования маммографии, как скрининговой методики для выявления женщин с повышенным уровнем сердечно-сосудистого риска.

Проведенное исследование не выявило различий между женщинами с наличием и отсутствием КАМЖ по основным факторам риска развития

атеросклероза: уровню липидов и глюкозы крови, индексу массы тела, частоте АГ, сахарного диабета, курения, приему статинов, гормонзаместительной и антигипертензивной терапии, что не позволяет рассматривать выявленную связь между КАМЖ и каротидным атеросклерозом в рамках традици-

Таблица 2. Характеристика групп женщин с наличием и отсутствием КАМЖ

Показатель	КАМЖ+ (n=99)	КАМЖ- (n=99)	p
Возраст, лет	61,0 [56,0; 66,0]	61,0 [56,0; 66,0]	-
Европеоидная раса, n (%)	97 (98)	96 (97)	1,000
Высшее образование, n (%)	64 (65)	74 (75)	0,122
Курение в настоящее время, n (%)	6 (6)	13 (13)	0,147
Менопауза, n (%)	94 (94,9)	84 (84,8)	0,033
Длительность менопаузы, лет	10,0 [5,0; 16,0]	10,0 [5,0; 15,5]	0,649
Индекс массы тела, кг/м ²	26,2 [23,2; 29,1]	26,6 [24,2; 30,9]	0,086
АГ, n (%)	48 (48,5)	47 (47,5)	1,000
Систолическое АД, мм рт. ст.	127,0 [117,5; 138,5]	122,0 [112,0; 132,5]	0,015
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80,0 [74,0; 87,5]	79,0 [72,0; 84,0]	0,048
Общий холестерин, ммоль/л*	5,8 [5,2; 6,4]	5,9 [5,3; 6,5]	0,575
Глюкоза, ммоль/л	5,6 [5,2; 6,1]	5,6 [5,2; 6,0]	0,679
Гормонзаместительная терапия в анамнезе, n (%)	8 (8,0)	9 (9,0)	0,500
Гормонзаместительная терапия в настоящее время, n (%)	12 (12,1)	11 (11,1)	0,500
Антигипертензивная терапия, n (%)	45 (45,5)	43 (43,4)	0,886
Статины, n (%)	26 (26,3)	23 (23,2)	0,742
ИБС в анамнезе (опрос, анализ медицинской документации), n (%)	13 (13,1)	4 (4,2)	0,039
Сахарный диабет, n (%)	7 (7,1)	4 (4,0)	0,534
Остеопороз, n (%)	18 (18,2)	6 (6,1)	0,016
Заболевания щитовидной железы (узловой зоб, гипо-, гипер- и эутиреоз), n (%)	27 (27,3)	35 (35,4)	0,283
* Пациенты, не принимающие статины, n=149			
Данные представлены в виде Ме (25%; 75%), если не указано иное			
АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, КАМЖ – кальциноз артерий молочной железы			

Таблица 3. Частота выявления и выраженность атеросклероза СА в зависимости от наличия КАМЖ

Показатель	КАМЖ+ (n=99)	КАМЖ- (n=99)	p
Наличие АСБ, n (%)	79 (79,8)	60 (60,6)	0,005
Наличие >1 АСБ, n (%)	49 (49,5)	32 (32,3)	0,020
Наличие >2 АСБ, n (%)	34 (34,3)	12 (12,1)	<0,001
У женщин с наличием атеросклероза СА			
Количество АСБ, абс.	1,0 [1,0; 3,0]	1,0 [0,0; 2,0]	<0,001
Максимальный стеноз, %	25,0 [17,5; 35,0]	20,0 [0,0; 27,5]	0,001
Суммарный стеноз, %	30,0 [20,0; 92,5]	25,0 [0,0; 50,0]	<0,001
Средний стеноз, %	25,0 [17,5; 30,0]	20,0 [0,0; 25,0]	0,001
ТКИМ в типичном месте, мм	0,8 [0,7; 0,9]	0,8 [0,6; 0,9]	0,115
ТКИМ максимальная, мм	1,3 [0,0; 1,4]	1,2 [0,0; 1,4]	0,585
Данные представлены в виде Ме (25%; 75%), если не указано иное			
АСБ – атеросклеротическая бляшка, КАМЖ – кальциноз артерий молочной железы, СА – сонные артерии, ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа			

Таблица 4. Ассоциация КАМЖ с факторами, связанными с АС СА

Наличие КАМЖ 1, отсутствие КАМЖ 0	Однофакторная модель		Многофакторная модель	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Наличие >2 АСБ	3,79 (1,87-8,16)	<0,001	2,95 (1,29-7,09)	0,012
Максимальный стеноз >30%	2,88 (1,42-6,1)	0,004	1,63 (0,69-3,87)	0,260
АСБ – атеросклеротическая бляшка, ДИ – доверительный интервал, КАМЖ – кальциноз артерий молочной железы, ОШ – отношение шансов				

онной концепции атерогенеза. Однако с учетом данных литературы можно высказать некоторые предположения о механизмах развития данного феномена.

Различают две основные формы кальциноза артерий в зависимости от анатомической локализации поражения [22]. Первый тип кальциноза возникает в интима, обычно наблюдается в артериях среднего

Таблица 5. Степень тяжести КАМЖ в зависимости от выраженности стеноза СА

Показатель	Тяжесть КАМЖ, баллы	p
Максимальный стеноз		
15-30%	4,0 [3,0; 6,0]	0,018
>30%	6,0 [4,0; 7,0]	
Суммарный стеноз		
15-85%	4,0 [3,0; 6,0]	0,003
≥90%	6,0 [4,8; 7,2]	
Данные представлены в виде Ме (25%; 75%), если не указано иное		
КАМЖ – кальциноз артерий молочной железы, СА – сонные артерии		

и крупного размера и связан с атеросклеротическим процессом формирования липидной бляшки. При втором типе поражается медиальная оболочка сосудов малого и среднего калибра, в которой наблюдается диссеминированное и прогрессирующее отложение фосфата кальция [23], этот тип кальциноза известен как медиальный кальциноз артерий (МКА) или артериосклероз Мёнкеберга. КАМЖ – форма МКА, полагают, что присутствие КАМЖ на маммограмме указывает на наличие МКА и в других сосудистых областях [5].

МКА вызывает повышение жесткости артериальной стенки, что приводит к фундаментальным нарушениям центральной гемодинамики: изменению формы пульсовой волны, увеличению постнагрузки левого желудочка, снижению перфузии коронарных артерий и увеличению пульсового давления [24-26]. Существует мнение, что механизмы формирования ССЗ у женщин с КАМЖ в значительной мере связаны именно с увеличением артериальной жесткости из-за наличия МКА в других сосудистых областях [5].

Характер взаимодействия между МКА и атеросклерозом имеет прежде всего биомеханическую природу. При интактной медиальной оболочке развитие АСБ первоначально не приводит к уменьшению просвета сосуда за счет его расширения по окружности [27], и только позднее происходит внутреннее ремоделирование, приводящее к "выбуханию" атеромы и уменьшающее площадь просвета сосуда. Если медиальная оболочка кальцинирована, её жесткость может быть намного больше, чем жесткость интимы [28] и при прогрессировании атеросклероза она будет ограничивать возможность сосуда к расширению и способствовать "выдвижению" бляшки в просвет сосуда и ускоренному формированию его стеноза.

Выявленная в настоящем исследовании положительная связь между КАМЖ и каротидным атеросклерозом может быть интерпретирована исходя из представленных выше биомеханических закономерностей. Можно предположить, что у женщин с КАМЖ имеются проявления кальцификации медиальной оболочки СА, ограничивающей дилатацию сосуда на начальном этапе развития атеросклеротических изменений, это приводит к ускорению

внутреннего ремоделирования и развитию более раннего и более выраженного стенозирования сосуда, что и было нами отмечено в группе женщин с наличием КАМЖ.

В настоящем исследовании выявлена статистически значимая положительная связь между бессимптомно протекающим атеросклерозом СА и КАМЖ. Показано, что у женщин с КАМЖ наличие хотя бы 1 АСБ в СА встречается значимо чаще, чем при отсутствии КАМЖ – в 79,8% и 60,6% случаев соответственно ($p=0,005$). При этом у женщин с КАМЖ по сравнению с женщинами без КАМЖ имеется большее количество АСБ ($p<0,001$), а также более выраженная степень стенозирования СА, оцениваемая по показателям максимального, суммарного и среднего стеноза артерии ($p=0,001$). Т.о., женщины с КАМЖ имеют не только более высокую вероятность наличия атеросклероза СА, как такового, но и большую степень выраженности атеросклеротических изменений в каротидной области.

Результаты настоящего исследования согласуются с данными немногочисленных известных работ, посвященных связи КАМЖ с атеросклерозом каротидной зоны. В исследовании N.Sedighi с соавт. в группе из 204 женщин вероятность АСБ в СА при КАМЖ оказалась в 3 раза выше, чем при отсутствии кальциноза (ОШ 3,13; 95% ДИ 1,3-7,57) [8]. Аналогичные данные получены в меньшей по численности группе женщин ($n=80$), где у женщин с наличием и отсутствием КАМЖ АСБ в СА были выявлены в 96% и 22% случаев соответственно [9]. В указанном исследовании была продемонстрирована связь атероматоза СА со степенью тяжести КАМЖ – при умеренно выраженном кальцинозе отмечена более высокая частота выявления АСБ, чем при легком.

В настоящем исследовании, в отличие от ряда зарубежных работ [29-31], не выявлено связи КАМЖ с более высокими значениями ТКМ, что, по-видимому, было обусловлено одинаковой частотой АГ в сравниваемых группах – фактора, оказывающего наиболее существенное влияние на величину данного параметра.

Особо значимым результатом настоящей работы является впервые продемонстрированная в России связь между тяжестью КАМЖ и выраженностью каротидного атеросклероза, когда более тяжелому КАМЖ, оцениваемому в баллах, соответствовала более высокая степень стенозирования СА, определяемая по показателям максимального ($p=0,018$) и суммарного стеноза ($p=0,003$). Выявленная закономерность показывает, что наличие тяжелого КАМЖ может служить индикатором более выраженных атеросклеротических изменений СА, и, соответственно, более высокого уровня сердечно-сосудистого риска. Эти результаты находятся в полном соответствии с известными данными литературы о более высокой вероятности ИБС при умеренном и тяжелом КАМЖ по сравнению с легким кальцинозом [4].

Проведенное исследование подтвердило значение КАМЖ, как перспективного маркера сердечно-сосудистого риска у женщин и целесообразность учета данного показателя при разработке персонализированных профилактических стратегий. Показана необходимость количественной оценки проявлений КАМЖ на маммограмме, так как более тяжелый кальциноз может указывать на более выраженный атеросклероз СА и, соответственно, на более высокий уровень сердечно-сосудистого риска.

Раннее выявление заболеваний атеросклеротического генеза представляет большой практический интерес, так как связанный с этим риск осложнений может быть снижен при начале профилактики на ранних стадиях патологического процесса. Определение КАМЖ при маммографии является одним из перспективных подходов к выявлению бессимптомных женщин с более высоким сердечно-сосудистым риском, нуждающихся в дополнительном обследовании и профилактическом лечении. Данная технология требует детальной разработки и внедрения в практику проведения профилактических осмотров женского населения, что позволит использовать маммографию для совместного скрининга двух наиболее тяжелых и потенциально фатальных заболеваний в женской популяции — рака молочной железы и ССЗ.

Ограничения исследования

Представленные закономерности были получены на выборке женщин, обратившихся в медицинскую организацию для проведения диагностической и профилактической маммографии по направлению врача или по собственной инициативе. При

более широком охвате групп женского населения маммографическим обследованием в рамках диспансеризации и профилактических осмотров могут наблюдаться несколько иные закономерности, связанные, в частности, с наличием сопутствующих заболеваний и факторов риска, что планируется изучить в дальнейших исследованиях.

Заключение

Наличие КАМЖ на маммограмме ассоциируется с более высокой частотой атеросклероза СА, а также с большей выраженностью атеросклеротических изменений в СА. Выявлена положительная связь между степенью тяжести КАМЖ и степенью стенозирования СА. Получены новые данные о неблагоприятной значимости КАМЖ, что подтверждает перспективность использования маммографии как скрининговой методики для выявления лиц с повышенным уровнем сердечно-сосудистого риска.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России.

Funding. The study was performed with the support of National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine.

References/Литература

1. Pennells L, Kaptoge S, Wood A, et al. Equalization of four cardiovascular risk algorithms after systematic recalibration: individual-participant meta-analysis of 86 prospective studies. *Eur Heart J*. 2019;40(7):621–631. DOI:10.1093/eurheartj/ehy653.
2. Jacobs A.K. Coronary intervention in 2009: are women no different than men? *Circ Cardiovasc Interv*. 2009;2(1):69–78. DOI:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.847954.
3. Kenkre TS, Malhotra P, Johnson BD, et al. Ten-Year Mortality in the WISE Study (Women's Ischemia Syndrome Evaluation). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10(12):e003863. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003863.
4. Lee SC, Phillips M, Bellinge J, et al. Is breast arterial calcification associated with coronary artery disease? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(7):e0236598. DOI:10.1371/journal.pone.0236598.
5. Hendriks EJE, de Jong PA, van der Graaf Y, et al. Breast arterial calcifications: A systematic review and meta-analysis of their determinants and their association with cardiovascular events. *Atherosclerosis*. 2015;239(1):11–20. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.035.
6. Osman M, Regner S, Osman K, et al. Association between breast arterial calcification on mammography and coronary artery disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Womens Health*. 2022;31(12):1719–26. DOI:10.1089/jwh.2020.8733.
7. Bochkareva EV, Butina EK, Savin AS, et al. Breast arteries calcification: a potential surrogate marker for cerebrovascular disease. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2020;23(5):164–169 (In Russ.) [Бочкарева Е.В., Бутина Е.К., Савин А.С., и др. Кальциноз артерий молочной железы: потенциальный суррогатный маркер цереброваскулярных заболеваний. Профилактическая медицина. 2020;23(5):164–169]. DOI:10.17116/profmed202023051164.
8. Sedighi N, Radmard AR, Radmehr A, et al. Breast arterial calcification and risk of carotid atherosclerosis: Focusing on the preferentially affected layer of the vessel wall. *Eur J Radiol*. 2011;79(2):250–256. DOI:10.1016/j.ejrad.2010.04.007.
9. Yağtu M. Evaluating the Association between Breast Arterial Calcification and Carotid Plaque Formation. *J Breast Health*. 2015;11(4):180–185. DOI:10.5152/tjbh.2015.2544.
10. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al; ESC Scientific Document Group 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455.
11. Plichart M, Celermajer DS, Zureik M, et al. Carotid intima-media thickness in plaque-free site, carotid plaques and coronary heart disease risk prediction in older adults. The Three-City Study. *Atherosclerosis*. 2011;219(2):917–924. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2011.09.024.
12. Adams A, Bojara W, Schunk K, et al. Early diagnosis and treatment of coronary heart disease in asymptomatic subjects with advanced vascular atherosclerosis of the carotid artery (Type III and IV b Findings Using Ultrasound) and Risk Factors. *Cardiol Res*. 2018;9(1):22–27. DOI:10.14740/cr667w.
13. Tada H, Nakagawa T, Okada H, et al. Clinical impact of carotid plaque score rather than carotid intima — media thickness on recurrence of atherosclerotic cardiovascular disease events. *J Atheroscler Thromb*. 2020;27:38–46. DOI:10.5551/jat.49551.
14. Bochkareva EV, Butina EK, Bayramkulova NK, et al. Prevalence and severity of breast arterial calcification on routine mammography. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(5):530–535 (In Russ.) [Бочкарева Е.В., Бутина Е.К., Байрамкулова Н.Х., и др. Распространенность и степень тяжести кальциноза артерий молочной железы — нового маркера сердечно-сосудистого риска у женщин. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2022;18(5):530–535]. DOI:10.20996/1819-6446-2022-09-01.
15. Loberant N, Salamon V, Carmi N, Chernihovsky A. Prevalence and Degree of Breast Arterial Calcifications on Mammography: A Cross-sectional Analysis. *J Clin Imaging Sci*. 2013;3:36. DOI:10.4103/2156-7514.119013.
16. Kobalava ZhD, 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.
17. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY (11th edition). Diabetes mellitus. 2023;26(25):1-231. (In Russ.) [Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Клинические рекомендации "Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом" (11-й выпуск). Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Сахарный диабет. 2023;26(25):1-231. DOI:10.14341/DM13042.
18. Bochkareva EV, Butina EK, Bayramkulova NK, et al. Assessment of the Severity of Breast Artery Calcification on a Mammogram: Intraoperator and Interoperator Reproducibility. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(5):688-695 (In Russ.) [Бочкарева Е.В., Бутина Е.К., Байрамкулова Н.Х., и др. Оценка тяжести кальциноза артерий молочной железы на маммограмме как маркера сердечно-сосудистого риска: внутри- и межоператорская воспроизводимость показателей. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(5):688-695]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-07.
19. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. Cerebrovasc Dis. 2012;34(4):290-296. DOI:10.1159/000343145.
20. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine. J Am Soc Echocardiogr. 2008;48:93-111. DOI:10.1016/j.echo.2007.11.011.
21. Kaprin AD, Starinskij VV, Shahzadova AO. Cancer in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Moscow: MNIОI them. PA Herzen — branch of FSBI NMRRC of the Ministry of health of Russia. 2020 (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].
22. Lanzer P, Hannan FM, Lanzer JD, et al. Medial Arterial Calcification: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2021;78(11):1145-1165. DOI:10.1016/j.jacc.2021.06.049.
23. Villa-Bellosta R, Egidio J. Phosphate, pyrophosphate, and vascular calcification: a question of balance. Eur Heart J. 2017;38(23):1801-1804. DOI:10.1093/eurheartj/ehv605.
24. Reesink KD, Spronck B. Constitutive interpretation of arterial stiffness in clinical studies: A methodological review. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2019;316(3):H693-H709. DOI:10.1152/ajpheart.00388.2018.
25. McEniery CM, McDonnell BJ, So A, et al. Aortic calcification is associated with aortic stiffness and isolated systolic hypertension in healthy individuals. Hypertension. 2009;53(3):524-31. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.126615.
26. Mitchell GF. Aortic stiffness, pressure and flow pulsatility, and target organ damage. J Appl Physiol. 2018;125(6):1871-1880. DOI:10.1152/jappphysiol.00108.2018.
27. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med. 1987;316(22):1371-5. DOI:10.1056/NEJM198705283162204.
28. Fok PW, Lanzer P. Media sclerosis drives and localizes atherosclerosis in peripheral arteries. PLoS One. 2018;13(10):e0205599. DOI:10.1371/journal.pone.0205599.
29. Yildiz S, Yildiz A, Ertug N, et al. Association of breast arterial calcification and carotid intima-media thickness. Heart Vessels. 2008;23(6):376-82. DOI:10.1007/s00380-008-1058-5.
30. Büyükkaya R, Büyükkaya A, Altunkaş A, et al. Breast arterial calcifications and carotid-intima thickness and hemodynamics: Is there any association? Anadolu Kardiyol Derg. 2014;14(4):378-82. DOI:10.5152/akd.2014.4705.
31. Sarrafzadegan N, Ashrafi F, Noorbakhsh M, et al. Association of breast artery calcification with coronary artery disease and carotid intima-media thickness in premenopausal women. East Mediterr Health J. 2009;15(6):1474-82.

Сведения об Авторах/About the Authors

Бочкарева Елена Викторовна [Elena V. Bochkareva]

eLibrary SPIN 9296-7838, ORCID 0000-0003-0836-7539

Бутина Екатерина Кронидовна [Ekaterina K. Butina]

eLibrary SPIN 1170-0594, ORCID 0000-0003-2960-7044

Байрамкулова Нурджан Хусейевна [Nyurdzhan Kh. Bayramkulova]

eLibrary SPIN 8605-5679, ORCID 0000-0002-0883-1955

Ким Ирина Витальевна [Irina V. Kim]

eLibrary SPIN 8000-3195, ORCID 0000-0001-5122-4723

Молчанова Ольга Викторовна [Olga V. Molchanova]

eLibrary SPIN 5860-0052, ORCID 0000-0003-3623-5752

Филичкина Елена Михайловна [Elena M. Filichkina]

eLibrary SPIN 3153-4281, ORCID 0000-0003-3715-6896

Яровая Елена Борисовна [Elena B. Yarovaya]

eLibrary SPIN 5591-8439, ORCID 0000-0002-6615-4315

Метельская Виктория Алексеевна [Victoria A. Metelskaya]

eLibrary SPIN 2764-8620, ORCID 0000-0001-8665-9129

Драпкина Оксана Михайловна [Oxana M. Drapkina]

eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Периоперационное повреждение миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца при плановых хирургических вмешательствах на артериях нижних конечностей

Кудаев Ю. А. *, Воробьева А. В., Лоховинина Н. Л., Абесадзе И. Т., Алуغيшвили М. З., Титенков И. В., Чернявский М. А., Панов А. В.

Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Цель. Оценить распространенность ишемического повреждения миокарда и кардиопротективный эффект никорандила по динамике высокочувствительного сердечного тропонина (вч-сТн) у больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) при плановых хирургических вмешательствах на артериях нижних конечностей, а также выявить предикторы неблагоприятных кардиальных событий.

Материал и методы. В исследование включены 70 пациентов со стабильной ИБС, госпитализированных для планового аутовенозного бедренно-подколенного шунтирования (БПШ). Все больные после рандомизации были разделены на две группы: группа контроля — 35 пациентов и основная группа — 35 пациентов, которым дополнительно к базовой лекарственной терапии за 2 часа до операции назначали никорандил (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) в разовой дозе 20 мг. В послеоперационном периоде оценивали частоту развития повреждения миокарда по динамике повышения вч-сТн. Полученные первичные данные подвергались математической обработке с применением пакета программ R-Studio на языке R.

Результаты. Исходно больные обеих групп были сопоставимы по клиническим характеристикам, проводимой лекарственной терапии и продолжительности сосудистой операции. В основной группе пациентов, получающих никорандил, отмечено статистически значимое снижение частоты периоперационного повреждения миокарда. В контрольной группе в 5 случаях уровень вч-сТн через 24 часа после хирургического вмешательства превысил пороговые значения, что свидетельствовало о повреждении миокарда в раннем послеоперационном периоде, в группе никорандила динамика повышения отсутствовала (14% vs. 0%, $p=0,027$). В результате проведенного регрессионного анализа выявлен предиктор периоперационного повреждения миокарда — фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $<50\%$. Наличие ФВ ЛЖ $<50\%$ увеличивает риск повреждения миокарда в раннем послеоперационном периоде в 7,36 раз ($p=0,04$) по результатам однофакторного и в 9,15 раз ($p=0,048$) по результатам многофакторного регрессионного анализа.

Заключение. Периоперационное повреждение миокарда — частое осложнение у пациентов с ИБС при реваскуляризации нижних конечностей. Применение никорандила (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) перед плановыми сосудистыми реконструкциями способствует снижению частоты ишемического повреждения миокарда в раннем послеоперационном периоде и не сопровождается нежелательными явлениями, что определяет целесообразность использования данного фармакологического подхода для улучшения клинических исходов хирургического лечения заболеваний артерий нижних конечностей у больных стабильными формами ИБС. Предиктором повреждения миокарда, определяемого по динамике уровня вч-сТн, является ФВ ЛЖ $<50\%$.

Ключевые слова: никорандил, ишемическая болезнь сердца, периоперационное повреждение миокарда, реваскуляризация нижних конечностей.



Для цитирования: Кудаев Ю. А., Воробьева А. В., Лоховинина Н. Л., Абесадзе И. Т., Алуغيшвили М. З., Титенков И. В., Чернявский М. А., Панов А. В. Периоперационное повреждение миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца при плановых хирургических вмешательствах на артериях нижних конечностей. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(5):444-451. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2937. EDN YHERCJ

Perioperative myocardial injury in patients with coronary artery disease during elective lower limb surgery

Kudaev Yu. A. *, Vorobyova A. V., Lohovininina N. L., Abesadze I. T., Alugishvili M. Z., Titenkov I. V., Chernyavsky M. A., Panov A. V.
Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

Aim. To assess the prevalence of ischemic myocardial injury and the cardioprotective effect of nicorandil by assessing high-sensitivity cardiac troponin (hs-cTn) in patients with stable coronary artery disease (CAD) during elective lower limb surgery, as well as to identify predictors of adverse cardiac events.

Material and methods. The study included 70 patients with stable coronary artery disease hospitalized for elective autogenous femoropopliteal bypass (FPB) surgery. After randomization, all patients were divided into two following groups: control group — 35 patients; main group — 35 patients, who, in addition to standard therapy, were prescribed nicorandil (Cordinic, PIQ-PHARMA) in a single dose of 20 mg 2 hours before surgery. In the postoperative period, the incidence of myocardial injury was assessed by hs-cTn increase. The obtained primary data were subjected to mathematical processing using the R-Studio software package (R language).

Results. At baseline, patients in both groups were comparable in clinical characteristics, therapy, and duration of vascular surgery. In the main group of patients receiving nicorandil, a significant decrease in the incidence of perioperative myocardial injury was noted. In 5 patients of the control group, hs-cTn level 24 hours after surgery exceeded the threshold value, which indicated myocardial injury in the early postoperative period. In the nicorandil group, there was no hs-cTn increase (14% vs 0%, $p=0,027$). Regression analysis identified a predictor of perioperative myocardial injury — left ventricular ejection fraction (LVEF) $<50\%$. LVEF $<50\%$ increases the risk of myocardial injury in the early postoperative period by 7.36 times ($p=0,04$) and 9.15 times ($p=0,048$) according to univariate and multivariate regression analysis, respectively.

Conclusion. Perioperative myocardial injury is a common complication in patients with CAD undergoing lower extremity revascularization. The use of nicorandil (Cordinic, PIQ-PHARMA) before elective revascularization surgery helps reduce the incidence of ischemic myocardial injury in the early postoperative period and is not

accompanied by adverse reactions, which rationales this approach to improve the clinical outcomes of lower extremity revascularization in patients with stable CAD. A predictor of myocardial injury, determined by hs-cTn, is a LVEF <50%.

Keywords: nicorandil, coronary artery disease, perioperative myocardial injury, lower extremity revascularization.

For citation: Kudaev Yu. A., Vorobyova A. V., Lokhovina N. L., Abesadze I. T., Alugishvili M. Z., Titenkov I. V., Chernyavsky M. A., Panov A. V. Perioperative myocardial injury in patients with coronary artery disease during elective lower limb surgery. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(5):444-451. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2937. EDN YHERCJ

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): kudaev51@mail.ru

Received/Поступила: 20.07.2023

Review received/Рецензия получена: 02.08.2023

Accepted/Принята в печать: 10.10.2023

Введение

Периоперационное повреждение миокарда — ишемическое повреждение кардиомиоцитов во время или в течение 30 дней после внесердечного хирургического вмешательства, которое может привести к некрозу миокарда [1]. Повреждение миокарда определяется исключительно как наличие по меньшей мере одного значения сердечного тропонина выше верхнего референтного предела (99-го перцентиля) в послеоперационном периоде при отсутствии критериев инфаркта миокарда (ИМ) [2].

Проведенные исследования продемонстрировали прогностическую значимость периоперационного повреждения миокарда [2, 3]. В исследовании VISION, включавшем 21842 пациента в возрасте старше 45 лет после внекардиальных операций, послеоперационное повышение высокочувствительного сердечного тропонина (вч-сТн) без клинико-инструментальных признаков ишемии миокарда было значимо связано с 30-дневной летальностью, уровень которой составил 1,2%, а также увеличивало риск развития застойной сердечной недостаточности (СН), жизнеугрожающих нарушений ритма и ИМ [2]. Прогностическая значимость и отсутствие рутинного скрининга маркеров повреждения миокарда в реальной клинической практике определяют актуальность данной проблемы.

Отмечено, что высокая распространенность факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) и ишемической болезни сердца (ИБС) среди пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей (ЗАНК) способствует повышению риска периоперационных кардиальных событий [4, 5]. Сердечно-сосудистые осложнения (ССО) при внесердечных операциях продлевают госпитализацию, увеличивают медицинские расходы системы здравоохранения и служат главной причиной летальности [6]. В качестве основных стратегий снижения риска осложнений при сосудистых вмешательствах у больных ИБС рассматривают превентивную реваскуляризацию миокарда или оптимизацию медикаментозной терапии.

Убедительные данные, основанные на крупных рандомизированных исследованиях, в пользу профилактической коронарной реваскуляризации в настоящее время не представлены [7]. Лекарственная терапия остается основным инструментом кардиопротекции перед внесердечными вмешательствами. Несмотря на целый ряд исследований, посвященных оптимальному медикаментозному лечению больных с кардиальной патологией перед внесердечными операциями, единое мнение экспертов определено только в отношении положительного влияния бета-адреноблокаторов (ББ) и статинов [7, 8]. В сложившейся ситуации возрастает необходимость поиска новых способов фармакологической профилактики периоперационных кардиальных событий.

Перспективы изучения кардиопротективного эффекта никорандила у пациентов с ИБС перед реваскуляризацией нижних конечностей обусловлены антиангинальными свойствами препарата, которые обеспечиваются сочетанием нитратоподобного эффекта нитратной группы и влиянием на состояние калиевых каналов, благодаря остатку амида никотиновой кислоты. Воспроизведение нитратоподобного эффекта осуществляется за счет роста концентрации циклического гуанилмонофосфата и повышения выработки эндотелий-зависимого фактора релаксации [9]. Активация АТФ-зависимых калиевых каналов митохондрий, в свою очередь, приводит к воспроизведению эффекта ишемического preconditionирования [10].

Метаанализ, включавший 1864 пациента, продемонстрировал, что использование препарата при плановом чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) способствует улучшению систолической функции левого желудочка и снижению частоты сердечно-сосудистых событий (ССС) [11]. Другой метаанализ 24 исследований с участием 2965 больных с ИМ показал, что назначение никорандила при ЧКВ улучшает перфузию миокарда, снижает частоту кардиальных осложнений и послеоперационную летальность [12]. Использование пероральной формы препарата до и в течение месяца после ЧКВ снижает

риск ССС в отдаленном послеоперационном периоде [13]. При анализе 18 рандомизированных исследований с участием 2055 пациентов с ИМ отмечено, что применение никорандила перед первичным ЧКВ улучшает коронарный кровоток и препятствует развитию реперфузионного синдрома после вмешательства, а также снижает риск развития СН или повторной госпитализации [14]. Назначение препарата в дополнение к медикаментозной терапии ИБС первой линии в предоперационном периоде коронарного шунтирования (КШ) способствует оптимизации показателей качества жизни и течения раннего послеоперационного периода [15]. Отмечено, что назначение препарата в пероральной форме в дозе 20 мг за 2 часа до планируемого коронарного вмешательства обеспечивает его максимальную эффективность [16].

Цель исследования — оценка частоты ишемического повреждения миокарда и кардиопротективного эффекта никорандила при плановом аутовенозном бедренно-подколенном шунтировании (БПШ) у больных стабильной ИБС по динамике вч-сТн, а также анализ факторов риска неблагоприятных кардиальных событий.

Материал и методы

В открытое проспективное рандомизированное исследование включались пациенты со стабильной ИБС, госпитализированные в клинику сосудистой хирургии ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" для плановой реваскуляризации нижних конечностей. В результате скрининга отобраны 70 больных (56 мужчин, 14 женщин) с показаниями к аутовенозному БПШ. Медиана возраста больных — 66 лет (61; 69).

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова" Минздрава России. Все участники исследования подписывали информированное согласие.

Критериями исключения были: острый ИМ, хроническая СН III-IV функционального класса (ФК), брадикардия (частота сердечных сокращений менее 50 ударов в минуту), систолическое артериальное давление (САД) ниже 100 мм рт.ст., атриовентрикулярная блокада II и III степени, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в течение предшествующих 6 месяцев, тяжелая почечная недостаточность, уровень гемоглобина менее 100 г/л, прием ингибиторов фосфодиэстеразы-5.

Все больные ИБС, которым планировалось плановое БПШ, методом простой рандомизации были разделены на две группы: основная группа — с назначением пероральной формы никорандила, группа контроля — стандартной лекарственной терапии. В основной группе (n=35) в дополнение к базовой

медикаментозной терапии, получаемой пациентами, назначался никорандил (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) в разовой дозе 20 мг за 2 часа до операции. В контрольной группе больных (n=35) никорандил в предоперационном периоде не использовался.

Перед рандомизацией осуществлялся сбор анамнеза, в ходе которого уточнялись история развития основного и сопутствующих заболеваний, принимаемая медикаментозная терапия, проводилось физикальное, лабораторное и инструментальное обследование. Подтверждением наличия стабильной ИБС считали симптомы стенокардии, перенесенный ИМ, ЧКВ и КШ в анамнезе. Оценка ФК стенокардии осуществлялась на основании классификации Канадского сердечно-сосудистого общества. Лабораторные исследования включали общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением креатинина, скорости клубочковой фильтрации (расчет по формуле CKD-EPI), общего билирубина, печеночных трансаминаз, липидного спектра, N-концевого натрийуретического пептида про-В-типа (NT-proBNP) и вч-сТн. Клинический и биохимический анализы крови выполнялись на автоматическом анализаторе с применением реактивов и контрольных материалов фирмы Roche (Швейцария). Определение вч-сТн I выполнялось на анализаторе Architect i2000 с использованием тест-системы Abbott ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I (Abbott Laboratories, США). Верхняя граница нормы вч-сТн составляла 0,034 нг/мл. Инструментальные исследования включали электрокардиографию (ЭКГ) (электрокардиограф GE Medical Systems MAC 120 ST, США), эхокардиографию (ЭхоКГ) с оценкой ФВ ЛЖ методом Симпсона (аппарат General Electric Vivid 7, США).

Всем больным под общей анестезией выполнено аутовенозное БПШ по стандартной методике с формированием дистального анастомоза между аутовеной и подколенной артерией, проксимального анастомоза между аутовеной и общей бедренной артерией. Послойный шов ран в местах артериального доступа выполняли после пуска кровотока и определения отчетливой пульсации зоны реконструкции.

Через 24 часа после операции осуществляли контроль уровня вч-сТн, ЭКГ и ЭхоКГ. Периоперационным повреждением миокарда, согласно четвертому универсальному определению ИМ, считалось повышение уровня вч-сТн в динамике, превышающее 99-й перцентиль верхней границы нормы, при отсутствии болевого синдрома в грудной клетке, ишемических изменений на ЭКГ и новых зон нарушения локальной сократимости по данным ЭхоКГ.

Продолжительность наблюдения за результатами предоперационного применения никорандила составила от 6 до 18 дней госпитального периода.

Полученные первичные данные подвергались математической обработке с применением пакета программ RStudio (версия 2022.02.0 Build 443 — ©

Таблица 1. Клиническая характеристика и периоперационные параметры пациентов основной и контрольной групп

Показатель	Группа никорандила, (n=35)	Группа контроля, (n=35)	p
Мужчины, n (%)	30 (85,7)	26 (74,3)	0,371
Женщины, n (%)	5 (14,3)	9 (25,7)	
Возраст, лет	67 (60; 70)	65 (61,5; 68,5)	0,676
Индекс массы тела, кг/м ²	26,3 (24,35; 29,07)	26,6 (25,05; 31,65)	0,327
Курение, n (%)	29 (83)	27 (77)	0,766
Артериальная гипертензия, n (%)	32 (91)	30 (86)	0,710
ФК стенокардии, n (%)	II – 22 (62,9) III – 4 (11,4)	II – 21 (60) III – 2 (5,7)	0,579
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	9 (26)	12 (34)	0,603
ЧКВ в анамнезе, n (%)	8 (23)	12 (34)	0,428
КШ в анамнезе, n (%)	4 (11)	7 (20)	0,513
Фибрилляция предсердий, n (%)	6 (17)	9 (26)	0,561
ХБП, n (%)	9 (26)	6 (17)	0,561
Сахарный диабет, n (%)	9 (26)	11 (31)	0,792
ОНМК в анамнезе, n (%)	7 (20)	10 (29)	0,578
ФВ ЛЖ, %	60 (56; 64)	55 (50,5; 60,5)	0,19
ФВ ЛЖ <50%, n (%)	6 (17)	8 (23)	0,766
Гемоглобин, г/л	136 (122; 145,05)	127,7 (118,7; 144,8)	0,496
Креатинин, мкмоль/л	86 (75; 102,5)	84 (73; 97,5)	0,347
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	81 (61,5; 89,5)	71 (63,5; 87,5)	0,733
ОХС, ммоль/л	4,35 (3,81; 5,16)	4,5 (3,34; 5,11)	0,557
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,43 (2,03; 3,16)	2,4 (1,77; 2,95)	0,474
NT-proBNP, пг/мл	208 (83; 419)	117 (90; 457)	0,796
Время операции, мин	190 (180; 200)	190 (180; 195)	0,896
Количество койко-дней, сут	8 (7; 9,5)	9 (7,5; 11)	0,103
Данные представлены в виде Ме (25%; 75%), если не указано иное ФК – функциональный класс, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, КШ – коронарное шунтирование, ХБП – хроническая болезнь почек, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, NT-proBNP – N-концевой натрийуретический пептид pro-B-типа			

2009-2022 RStudio, Inc., USA) на языке R (версии 4.1.3). Проверка нормальности распределения показателей оценивалась критерием Шапиро-Уилка. Для сравнения непрерывных показателей между группами использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Сравнение показателей до и после операции проводилось с помощью критерия Вилкоксона. Непрерывные показатели описывались в виде медиана (Ме) (первый квартиль; третий квартиль) (Q1; Q3). Бинарные показатели количества событий описывались как количество событий и частоты с построением 95% доверительного интервала (ДИ) по формуле Вилсона. Бинарные и категориальные показатели в группах сравнивались точным двусторонним критерием Фишера. Коррекция ошибки множественного сравнения проводилась методом Бенджамини-Хохберга. Выявление предикторов негативных событий проводилось построением одно- и многофакторных моделей логистической регрессии. Перед построением многофакторных моделей исключались коррелируемые ковариаты. Согласованность многофакторных моделей проверялась тестом Хосмера-Лемешова. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне

значимости $p = 0.05$, т.е. различие считалось статистически значимым, если $p < 0.05$.

Результаты

В исследовании приняли участие 56 мужчин и 14 женщин. Медиана возраста больных основной группы составила 67 лет (60; 70), группы контроля – 65 лет (61,5; 68,5). Основными факторами ССР были курение и артериальная гипертензия (АГ): их частота в группе никорандила составила 83% и 91%, в группе контроля – 77% и 86% соответственно. Распространенность избыточного веса или ожирения в основной группе – 71%, в контрольной – 74%. Заболеваемость сахарным диабетом (СД) и хронической болезнью почек (ХБП) в группе никорандила составила по 26%, в группе контроля – 31% и 17% соответственно. ОНМК перенесли 17 (24,3%) человек: 7 (20%) – в основной и 10 (29%) – в контрольной. У 14 (20%) больных ранее выполнялись операции на каротидных артериях, у 7 (20%) – в основной группе и у 7 (20%) – в контрольной. Дислипидемией страдали 18 (51%) боль-

Таблица 2. Медикаментозная терапия пациентов основной и контрольной групп в предоперационном периоде

Препараты	Группа никорандила (n=35)	Группа контроля (n=35)	p
ББ, %	89 (74; 95)	89 (74; 95)	>0,999
БМКК, %	37 (23; 54)	46 (30; 62)	0,628
иАПФ, %	43 (28; 59)	66 (49; 79)	0,092
БРА, %	49 (33; 64)	29 (16; 45)	0,140
Диуретики, %	26 (14; 42)	34 (21; 51)	0,603
Статины, %	100 (90; 100)	94 (81; 98)	0,493
АСК, %	97 (85; 99)	89 (74; 95)	0,356
Клопидогрел, %	43 (28; 59)	37 (23; 54)	0,808
ПОАК, %	20 (10; 36)	14 (6; 29)	0,752

Данные представлены в виде % (95% ДИ)

ББ — бета-адреноблокаторы, БМКК — блокаторы медленных кальциевых каналов, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, АСК — ацетилсалициловая кислота, ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты

ных основной группы и 15 (43%) — контрольной. На догоспитальном этапе целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) (менее 1,4 ммоль/л) был достигнут в 6 (8,6%) случаях, из них 2 (6%) в группе никорандила и 4 (11%) в группе контроля. Мультифокальный атеросклероз с вовлечением трех сосудистых бассейнов (коронарные, каротидные и артерии нижних конечностей) верифицирован у 51% пациентов основной группы и у 40% группы контроля. Таким образом, у всех больных, включенных в исследование, выявлялись множественные факторы ССР и коморбидные состояния.

Пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по клиническим характеристикам и периоперационным параметрам (табл. 1).

При поступлении в группе никорандила у 62,9% пациентов наблюдалась стенокардия II ФК и у 11,4% — III ФК, в контрольной группе 60% и 5,7% соответственно. Фибрилляцией предсердий (ФП) страдали 6 (17%) больных группы никорандила и 9 (26%) — группы контроля. ИМ перенесли 9 (26%) пациентов основной группы и 12 (34%) — контрольной. В группе никорандила у 8 (23%) больных проведено ЧКВ и 4 (11%) — КШ; в контрольной группе у 12 (34%) и 7 (20%) пациентов соответственно. При этом выполнение реваскуляризации миокарда не было обусловлено фактом предстоящей сосудистой операции.

Обе группы пациентов были сопоставимы и по характеру медикаментозной терапии, проводимой до операции (табл. 2).

При приеме никорандила в основной группе в дозе 20 мг за 2 часа до операции не зарегистрировано случаев развития побочных эффектов действия препарата и не зафиксировано эпизодов выраженной гипотензии (САД <100 мм рт.ст.). Всем пациентам по стандартной методике выполнили аутовенозное БПШ. Длительность операции в среднем составила 190 мин в обеих группах. Летальных исходов, случаев ИМ и ОНМК в обеих группах наблюдения не

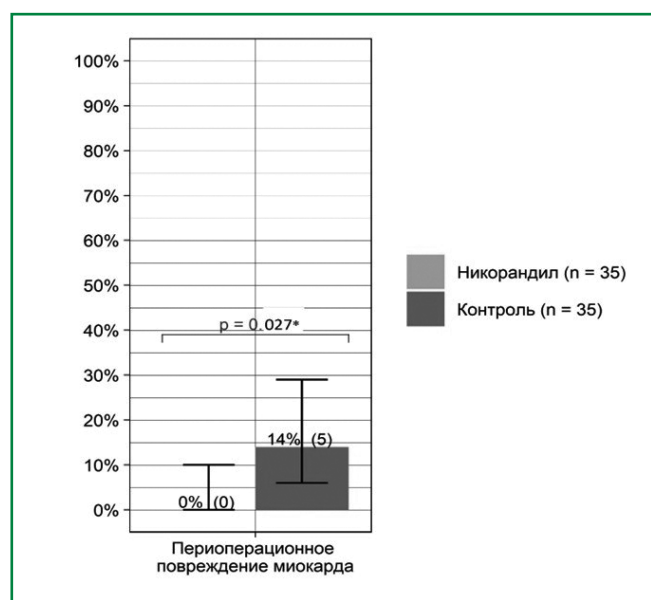


Рисунок 1. Частота периоперационного повреждения миокарда при бедренно-подколенном шунтировании в основной и контрольной группах

зарегистрировано. Выявлено статистически значимое межгрупповое различие при анализе случаев повреждения миокарда (рис. 1).

В контрольной группе в 5 случаях уровень вч-сТн через 24 часа после операции превысил пороговые значения, что свидетельствовало о повреждении миокарда в раннем послеоперационном периоде, в группе никорандила динамика повышения вч-сТн отсутствовала (14% vs. 0%, $p=0,027$) (рис. 2).

В результате регрессионного анализа среди всех показателей выявлен предиктор периоперационного повреждения миокарда — ФВ ЛЖ <50%. Наличие ФВ ЛЖ <50% увеличивает риск повреждения миокарда в 7,36 раз ($p=0,04$) по данным однофакторного анализа (табл. 3).

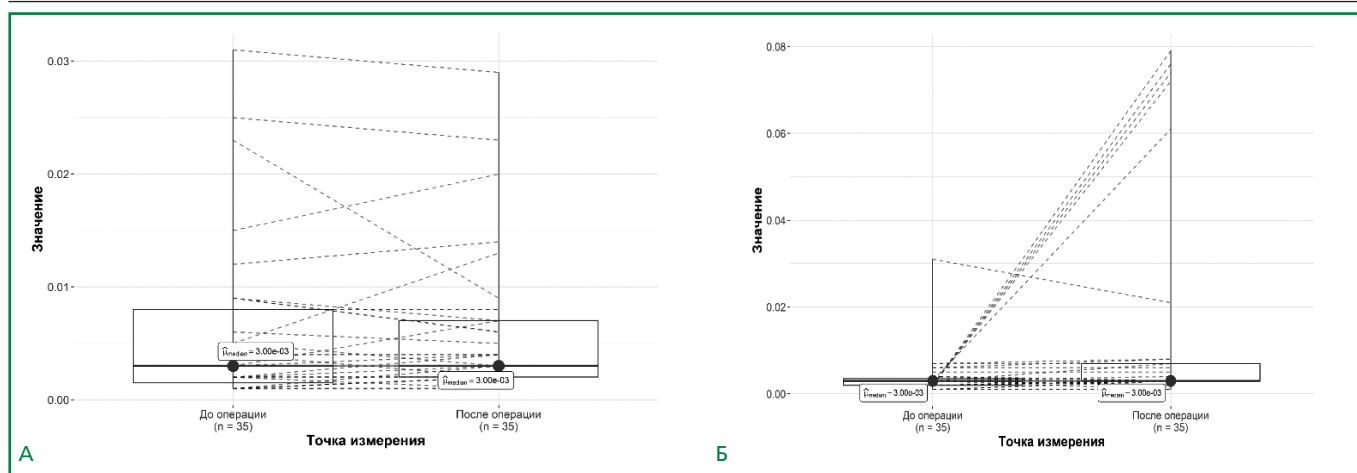


Рисунок 2. Динамика уровня вч-сТн через 24 часа после реваскуляризации нижних конечностей у больных основной (А) и контрольной (Б) групп

Таблица 3. Факторы риска периоперационного повреждения миокарда у пациентов с ИБС при реваскуляризации нижних конечностей

Фактор	Однофакторные модели		Многофакторная модель	
	ОШ (95% ДИ)	р-критерий	ОШ (95% ДИ)	р-критерий
ФВ ЛЖ <50%	7,36 (1,1; 61,18)	0,040	9,15 (1,06; 107,6)	0,048
ХСН	0,13 (0,01; 0,93)	0,073	0,09 (0; 0,82)	0,059
ОНМК в анамнезе	5,46 (0,83; 44,68)	0,077	6,42 (0,75; 73,08)	0,094

ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения

Многофакторный регрессионный анализ показал, что ФВ ЛЖ <50% увеличивает риск повреждения миокарда в 9,15 раз ($p=0,048$).

Обсуждение

Учитывая высокий риск ССО и неуклонный рост количества операций на периферических артериях в Российской Федерации за счет создания сети сосудистых центров, изучение проблемы своевременной диагностики кардиальных событий и их профилактики представляется крайне актуальной задачей и подчеркивает важность проведения пилотных исследований с целью ее решения.

На сегодняшний день пристальное внимание уделяют периоперационному повреждению миокарда, которое протекает без типичных клинических симптомов ишемии и ассоциировано с повышенной летальностью как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периодах [2, 17]. Стоит отметить, что повреждение миокарда чаще выявляется у лиц с верифицированными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [18]. По данным проспективного когортного одноцентрового исследования BASEL-PMI повреждение миокарда диагностировалось у 15% пациентов с ИБС, перенесших внесердечную операцию [19]. В проведенном исследовании в группе

контроля уровень вч-сТн превысил пороговые значения в раннем послеоперационном периоде в 14% случаев, что сопоставимо с современными представлениями о распространенности повреждения миокарда. С целью диагностики повреждения миокарда эксперты Европейского общества кардиологов рекомендуют пациентам старше 65 лет или с установленным ССЗ определять уровень вч-сТн до и через 24 часа после внесердечного хирургического вмешательства высокого риска, к которым относят и артериальные реконструкции [7]. Активное внедрение в повседневную клиническую практику контроля концентрации вч-сТн при внекардиальных операциях повышает осведомленность о частоте ССО и своевременно проводить необходимые лечебные мероприятия.

Снижению частоты кардиальных событий при сосудистых операциях способствуют модификация образа жизни и контроль факторов ССР, проведение рациональной фармакотерапии, реваскуляризация миокарда, которая должна выполняться согласно существующим рекомендациям, а не только с превентивной целью [8]. Фармакологическая профилактика повреждения миокарда при реваскуляризации нижних конечностей у пациентов с ИБС в настоящее время заключается в использовании ББ, статинов, блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и антитромботических препаратов. Однако в услови-

ях высокой распространенности периоперационного повреждения миокарда среди пациентов с мультифокальным атеросклерозом и ограниченного выбора лекарственных препаратов для предупреждения кардиальных событий возрастает актуальность разработки инновационных медикаментозных подходов к профилактике ССО.

Идея изучения возможности фармакологической защиты миокарда пероральной формой никорандила у больных ИБС при БПШ основывалась на анализе ранее опубликованных данных о кардиопротективном эффекте препарата при стабильной ИБС [20, 21], плановых и экстренных коронарных вмешательствах [11, 14]. При этом клинические исследования никорандила в отношении профилактики ССО у пациентов с ИБС при сосудистых операциях на сегодняшний день отсутствуют, что позволяет говорить о проведенном исследовании как о пилотном, которое открывает новый взгляд на возможности применения препарата в клинической практике. По данным проведенного нами исследования назначение препарата в дозе 20 мг за 2 часа до реваскуляризации нижних конечностей у пациентов с ИБС позволило статистически значимо снизить частоту случаев повреждения миокарда в основной группе (0% vs. 14%, $p=0,027$), что подтверждает наши предположения о его положительном влиянии на клинические исходы сосудистых операций, сопряженных с высоким риском ухудшения коронарного кровотока. При этом прием никорандила у пациентов, включенных в исследование, не сопровождался нежелательными явлениями и значимой артериальной гипотензией. Отмечается, что наиболее часто регистрируемыми побочными эффектами никорандила являются головная боль, которая становится причиной отмены препарата в 5% случаев, а также ортостатическая гипотензия, обусловленная высокими начальными дозами (40 мг) [22].

Проведенный регрессионный анализ позволил установить, что независимый предиктор развития повреждения миокарда – ФВ ЛЖ <50%. Согласно существующим представлениям, низкая ФВ ЛЖ является пограничным предиктором послеоперационных ССО [7]. Таким образом, выявление систолической дисфункции ЛЖ определяет необходимость интенсификации мероприятий по предупреждению кардиальных событий у данной группы пациентов.

Полученные в ходе пилотного исследования данные об эффективности никорандила в профилактике повреждения миокарда у пациентов с ИБС при реваскуляризации нижних конечностей определяют целесообразность дальнейшего изучения влияния препарата

на риск развития кардиальных осложнений в многоцентровых проспективных исследованиях, с возможностью включения больных ИБС перед хирургическими вмешательствами на аорте и каротидных артериях.

Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают широкую распространенность периоперационного повреждения миокарда и эффективность применения никорандила при хирургических вмешательствах, связанных с гипоксией миокарда, что подчеркивает необходимость определения уровня вч-сТн в периоперационном периоде в динамике и определяет целесообразность применения данного фармакологического подхода для улучшения клинических исходов хирургического лечения ЗАНК у пациентов с ИБС.

Ограничения исследования

Данное исследование является одноцентровым с коротким периодом наблюдения, поэтому необходимо подтверждение результатов в многоцентровых исследованиях.

Заключение

Использование никорандила (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) у больных со стабильной ИБС в дозе 20 мг за 2 ч до планового БПШ приводит к снижению частоты периоперационного повреждения миокарда, определяемого по динамике уровня вч-сТн и не сопровождается нежелательными клиническими проявлениями. Предиктор повреждения миокарда в раннем послеоперационном периоде – ФВ ЛЖ <50%. Результаты исследования определяют перспективы прогнозирования кардиальных осложнений, оптимизации лечебно-диагностических процессов и лечения пациентов с ИБС, госпитализированных для реваскуляризации нижних конечностей.

Отношения и Деятельность. Нет.

Relationships and Activities. None.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова. Публикация статьи поддержана компанией ПИК-ФАРМА, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Funding. The study was performed with the support of the Almazov National Medical Research Center. The publication of the article is supported by the PIK-PHARMA company, but it did not affect own opinion of the authors.

References/Литература

1. Botto F, Alonso-Coello P, Chan MT, et al. Myocardial injury after non-cardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology*. 2014;120(3):564-578. DOI:10.1097/ALN.000000000000113.
2. Devereaux PJ, Biccari BM, Sigamani A, et al. Association of postoperative high-sensitivity troponin levels with myocardial injury and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *J Am Med Assoc*. 2017;317(16):1642-1651. DOI:10.1001/jama.2017.4360.
3. Puelacher C, Lurati Buse G, Seeburger D, et al. Perioperative Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Incidence, Mortality, and Characterization. *Circulation*. 2018;137(12):1221-1232. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030114.
4. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2017;39(9):763-816. DOI:10.1093/eurheartj/ehx095.
5. Smilowitz NR, Gupta N, Guo Y, et al. Trends in cardiovascular risk factor and disease prevalence in patients undergoing non-cardiac surgery. *Heart*. 2018;104(14):1180-1186. DOI:10.1136/heartjnl-2017-312391.
6. Semel ME, Lipsitz SR, Funk LM, et al. Rates and patterns of death after surgery in the United States, 1996 and 2006. *Surgery*. 2012;151(2):171-182. DOI:10.1016/j.surg.2011.07.021.
7. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, et al.; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2022;43(39):3826-3924. DOI:10.1093/eurheartj/ehac270.
8. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al.; American College of Cardiology; American Heart Association. 2014 ACC/ AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(22):77-137. DOI:10.1016/j.jacc.2014.07.944.
9. Goldschmidt M, Landzberg BR, Frishman WH. Nicorandil: a potassium channel opening drug for treatment of ischemic heart disease. *Clin J Pharmacol*. 1996;36(7):559-572. DOI:10.1002/j.1552-4604.1996.tb04219.x.
10. Lenz M, Kaun C, Krychtiuk KA, et al. Effects of Nicorandil on Inflammation, Apoptosis and Atherosclerotic Plaque Progression. *Biomedicines*. 2021;9(2):120. DOI:10.3390/biomedicines9020120.
11. Zhao XT, Zhang CF, Liu QJ. Meta-analysis of Nicorandil effectiveness on myocardial protection after percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):144. DOI:10.1186/s12872-019-1071-x.
12. Zhou J, Xu J, Cheng A, et al. Effect of nicorandil treatment adjunctive to percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res*. 2020;48(11):1-21. DOI:10.1177/0300060520967856.
13. Soboleva GN, Gostishchev RV, Rogozha AN, et al. The Effect of Pharmacological Preconditioning with Nicorandil before Elective Coronary Stenting on the Long-Term Prognosis of Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(2):191-198 (In Russ.) [Соболева Г.Н., Гостищев Р.В., Рогоза А.Н., и др. Влияние фармакологического preconditionирования никорандилом перед плановым чрескожным коронарным вмешательством на отдаленный прогноз больных стабильной ишемической болезнью сердца. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(2):191-198]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-05.
14. Xu L, Wang L, Li K, et al. Nicorandil prior to primary percutaneous coronary intervention improves clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:1389-1400. DOI:10.2147/DDDT.S195918.
15. Argunova YuA, Shaleva VA, Fedorova NV, Barbarash OL. Preoperative management in coronary artery bypass surgery. The role of effective therapy. *Russ Jour of Card and Cardiovasc Surg*. 2021;14(3):139-145 (In Russ.) [Аргунова Ю.А., Шалева В.А., Федорова Н.В., Барбараш О.Л. Подготовка пациента к коронарному шунтированию. Роль эффективной медикаментозной терапии. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2021;14(3):139-145]. DOI:10.17116/kardio20211403139.
16. Yang J, Zhang J, Cui W, et al. Cardioprotective effects of single oral dose of nicorandil before selective percutaneous coronary intervention. *Anatol J Cardiol*. 2015;15(2):125-131. DOI:10.5152/akd.2014.5207.
17. Puelacher C, Gualandro DM, Glarner N, et al.; BASEL-PMI Investigators. Long-term outcomes of perioperative myocardial infarction/injury after non-cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2023;44(19):1690-1701. DOI:10.1093/eurheartj/ehac798.
18. Gueckel J, Puelacher C, Glarner N, et al. Patient- and procedure-related factors in the pathophysiology of perioperative myocardial infarction/injury. *Int J Cardiol*. 2022;353:15-21. DOI:10.1016/j.ijcard.2022.01.015.
19. Szargary L, Puelacher C, Lurati Buse G, et al.; BASEL-PMI Investigators. Incidence of major adverse cardiac events following non-cardiac surgery. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;10(5):550-558. DOI:10.1093/ehjacc/zuaa008.
20. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9314):1269-1275. DOI:10.1016/S0140-6736(02)08265-X.
21. Martsevich SYu, Lukina YuV, Kutishenko NP, et al. Initial Results of Long-Term Nicorandil Treatment Effect on the Probability of Cardiovascular Complications in Patients with Stable Coronary Artery Disease (Data of Observational NIKEA Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(3):335-342 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., и др. Первые результаты оценки влияния длительного применения никорандила на вероятность возникновения сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной ишемической болезнью сердца (данные наблюдательного исследования НИКЕА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(3):335-342]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-335-342.
22. Frampton J, Buckley MM, Fitton A. Nicorandil. A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in angina pectoris. *Drugs*. 1992;44(4):625-655. DOI:10.2165/00003495-199244040-00008.

Сведения об Авторах/About the Authors

Кудаев Юрий Анатольевич [Yuriy A. Kudaev]

eLibrary SPIN 5777-8873, ORCID 0000-0002-2111-0765

Воробьева Анастасия Владимировна [Anastasia V. Vorobeva]

eLibrary SPIN 7740-5263, ORCID 0009-0003-9089-2208

Лоховинина Наталья Львовна [Natalya L. Lkhovinina]

eLibrary SPIN 3245-9718, ORCID 0000-0002-9579-061X

Абесадзе Инга Тенгизовна [Inga T. Abesadze]

eLibrary SPIN 6978-3167, ORCID 0000-0002-2322-327X

Алугишвили Марианна Захариевна [Marianna Z. Alugishvili]

eLibrary SPIN 1333-9129, ORCID 0000-0002-9397-655X

Титенков Игорь Викторович [Igor V. Titenkov]

eLibrary SPIN 5959-1551, ORCID 0000-0002-1771-1023

Чернявский Михаил Александрович [Mikhail A. Chernyavsky]

eLibrary SPIN 5009-7818, ORCID 0000-0003-1214-0150

Панов Алексей Владимирович [Aleksey V. Panov]

eLibrary SPIN 5103-6363, ORCID 0000-0003-3356-3873

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Госпитальные исходы инфаркта миокарда у пациентов, постоянно получающих прямые пероральные антикоагулянты

Чашин М. Г.^{1,2*}, Горшков А. Ю.¹, Драпкина О. М.¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

²Городская клиническая больница им. В. П. Демикова, Москва, Россия

Цель. Оценить клиническое течение инфаркта миокарда (ИМ) и его госпитальные исходы у пациентов, получающих постоянную терапию прямыми пероральными антикоагулянтами (ПОАК).

Материал и методы. В анализ включены данные 390 пациентов (средний возраст $64,1 \pm 12,8$ лет), получивших лечение по поводу ИМ. Большинство составляли мужчины 61,5% ($n=240$). Всем больным выполнялся стандартный объем диагностических и лечебных мероприятий в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, включая коронароангиографию и чрескожные коронарные вмешательства по показаниям. Проанализированы клинико-анамнестические данные, результаты лабораторных исследований (в т.ч. уровень С-реактивного белка, тропонина I, гемостазиограмма). Изучено клиническое течение ИМ в госпитальном периоде, летальность и частота развития осложнений.

Результаты. Пациенты были разделены на две группы, в основную группу вошёл 41 пациент с постоянным приемом ПОАК, а в контрольную группу – 349 пациентов, не получающих ПОАК. Пациенты 65 лет и старше составляли 68,3% ($n=28$) основной группы ($p=0,0033$), среди них отмечалась большая доля лиц, перенесших нарушения мозгового кровообращения и венозные тромбозы ($p<0,01$). Фибрилляция предсердий (ФП) ранее диагностирована у 75,6% ($n=31$) больных основной группы ($p<0,0001$). ИМ с подъемом ST (ИМnST) зарегистрирован в 39,0% ($n=16$) случаев в основной группе, и в 47,3% ($n=165$) случаев – в контрольной ($p=0,3161$). 85,4% ($n=35$) пациентов основной группы относились к категории высокого госпитального риска по шкале GRACE 1.0, тогда как в контрольной группе 50,4% ($n=176$) ($p<0,0001$). По выраженности явлений недостаточности кровообращения обе группы значительно не различались ($p=0,1549$). Возврат сегмента ST к изолинии на электрокардиограмме при поступлении в стационар регистрировался у 43,8% ($n=7$) пациентов основной группы и у 18,1% ($n=30$) группы контроля ($p=0,0238$). По тяжести поражения коронарного русла и характеру антеградного кровотока в инфаркт-связанной артерии больные обеих групп оказались сопоставимы ($p>0,05$). Предшествующий прием ПОАК не оказывал значимого влияния на частоту развития желудочно-кишечных кровотечений в госпитальном периоде – отношение шансов (ОШ) 3,96 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,76–20,66), а также на уровень летальности ОШ 1,47 (95% ДИ 0,37–5,85).

Заключение. У пациентов с ИМ, получающих постоянную терапию ПОАК, статистически значимо чаще регистрировался возврат сегмента ST к изолинии при поступлении в стационар, по сравнению с пациентами не получавшими ПОАК. Прием ПОАК не оказывал значимого влияния на летальность и частоту развития осложнений в госпитальном периоде течения ИМ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, прямые пероральные антикоагулянты, терапия антикоагулянтами.



Для цитирования: Чашин М. Г., Горшков А. Ю., Драпкина О. М. Госпитальные исходы инфаркта миокарда у пациентов, постоянно получающих прямые пероральные антикоагулянты. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(5):452-460. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2962. EDN FXCKDI

Inhospital outcomes of myocardial infarction in patients receiving direct oral anticoagulants

Chashchin M. G.^{1,2*}, Gorshkov A. Yu.¹, Drapkina O. M.¹

¹National Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

²Demikhov City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Aim. To evaluate the clinical course and in-hospital outcomes of myocardial infarction (MI) in patients receiving continuous direct oral anticoagulant (DOAC) therapy.

Material and methods. Data from 390 patients treated for MI were included in the analysis. The mean age was 64.1 ± 12.8 years. The majority were men (61.5%; $n=240$). All patients underwent standard diagnostic and therapeutic procedures according to clinical guidelines, including coronary angiography and percutaneous coronary intervention when indicated. Clinical, anamnestic and laboratory data (including C-reactive protein level, troponin I, coagulation test) were analysed. The in-hospital course of MI, mortality and incidence of complications were evaluated.

Results. Patients were divided into two groups according to DOAC therapy received. The main group included 41 patients with constant DOAC intake, while the control group consisted of 349 patients not receiving DOAC. Patients aged 65 years and older accounted for 68.3% ($n=28$) of the main group ($p=0,0033$), with a high proportion of cerebral circulation disorders and venous thrombosis ($p<0,01$). Atrial fibrillation was diagnosed in 75.6% ($n=31$) of patients in the main group ($p<0,0001$). ST elevation MI (STEMI) was seen in 39.0% ($n=16$) of cases in the main group and 47.3% ($n=165$) of cases in the control group ($p=0,3161$). As a result, 85.4% ($n=35$) of patients in the main group had a high GRACE-1 risk, compared to 50.4% ($n=176$) in the control group ($p<0,0001$). The two groups did not differ significantly in the severity of heart failure ($p=0,1549$). ST-segment resolution on admission electrocardiogram was observed in 43.8% ($n=7$) of the main group and 18.1% ($n=30$) of the control group ($p=0,0238$). According to coronary involvement severity and the type of antegrade flow in the infarct-related artery, patients in both groups were comparable ($p>0,05$). Prior DOAC administration had no significant effect on the incidence of gastrointestinal bleeding (odds ratio (OR), 3.96 (95% Confidence Interval (CI) 0.76–20.66)) and mortality (OR 1.47 (95% CI 0.37–5.85)) during hospitalization.

Conclusion. Patients with MI who received continuous DOAC therapy had significantly more frequent ST-segment resolution at hospital admission compared with patients who did not receive DOAC. DOAC administration had no significant effect on mortality and incidence of in-hospital complications of MI.

Keywords: myocardial infarction, direct oral anticoagulants, anticoagulant therapy, DOAC.

For citation: Chashchin M. G., Gorshkov A. Yu., Drapkina O. M. Inhospital outcomes of myocardial infarction in patients receiving direct oral anticoagulants. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(5):452-460. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2962. EDN FXCKDI

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): dr.chashchin@gmail.com

Received/Поступила: 11.09.2023

Review received/Рецензия получена: 16.10.2023

Accepted/Принята в печать: 07.11.2023

Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается одной из ведущих причин смерти населения развитых и развивающихся стран [1]. Несмотря на широкое применение ингибиторов агрегации тромбоцитов для профилактики тромботических осложнений, риск развития инфаркта миокарда (ИМ) по-прежнему остается высоким [2].

В остром периоде ИМ происходит нарушение коагуляционного гомеостаза, которое сопровождается тромбозом коронарных артерий [3]. Это может привести к неполной обструкции или окклюзии просвета сосуда, прекращению кровотока в инфаркт-ответственной артерии (ИОА), ишемии миокарда в зоне кровоснабжения ИОА, а с течением непродолжительного времени – к его гибели [4].

Литературные данные указывают на то, что пациенты с ИМ без полной окклюзии ИОА характеризуются меньшей зоной ишемии и некроза миокарда и как следствие, менее тяжелым течением в остром и подостром периоде, меньшим риском развития осложнений и более благоприятными ближайшими и отдаленными исходами [5, 6]. Патогенетически это может быть обусловлено как относительной сохранностью антеградного кровотока, так и выраженностью внутрисистемных и межсистемных коллатералей.

Внедрение тромболизиса, развитие сети региональных сосудистых центров с возможностью экстренного эндоваскулярного лечения, оптимизация маршрутизации больных ИМ позволили существенно сократить сроки реперфузии ИОА и улучшить прогнозы, однако проблема продолжительности окклюзии ИОА и объема пораженного миокарда остается актуальной [7].

Оптимистичные данные современных клинических исследований, позволяют рассматривать возможность включения препаратов группы пероральных антикоагулянтов (ПОАК) в схему антитромботической терапии у пациентов с ИБС, представляющих категорию высокого риска атеротромботических осложнений [8, 9].

Предположение об эффективности комбинированной терапии ПОАК и дезагрегантами основано на одновременном воздействии на различные звенья гемостаза, что потенциально позволяет улуч-

шить контроль за процессами свертывания крови и тромбообразования. ПОАК блокируют синтез или функцию факторов свертывания крови, таких как тромбин, факторы II, VII, IX, X и XI, что способствует замедлению скорости образования сгустка [10]. Воздействуя на звенья коагуляционного каскада, ПОАК приводят к угнетению превращения фибриногена в фибрин-мономер и к подавлению тромбопоосредованной агрегации тромбоцитов [11]. Действие дезагрегантов, в свою очередь, также направлено на ингибирование активности тромбоцитов. Совместный эффект определяется в более эффективном подавлении агрегации тромбоцитов и формировании сгустка.

Несмотря на ожидаемые позитивные антитромботические эффекты совместного применения ПОАК и дезагрегантов, данная комбинация повышает риск геморрагических осложнений, что существенно ограничивает как возможность применения комбинации, так и применение ПОАК в терапевтических дозировках [12, 13]. В настоящее время рекомендованная доза ривароксабана в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой (АСК) для пациентов со стабильной ИБС и/или клинически значимым атеросклерозом периферических артерий, характеризующихся высоким риском ишемических осложнений, составляет 2,5 мг [14, 15]. Данная комбинация продемонстрировала свою относительную безопасность и эффективность в ряде крупных клинических исследований как у пациентов со стабильной ИБС, так и среди пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).

В последние годы число публикаций, описывающих высокую эффективность ПОАК в профилактике сердечно-сосудистых событий, существенно выросло, что указывает на большой интерес к проблеме [12, 14-16], однако данные о влиянии постоянного приема ПОАК на тяжесть клинического течения ИМ в остром периоде по-прежнему ограничены. Предполагается, что прием ПОАК может улучшить прогноз пациентов с ИМ не только за счет блокирования механизмов коагуляции, но и за счет улучшения реологических свойств крови и микроциркуляции в миокарде, противовоспалительного эффекта [17, 18]. Таким образом, дальнейшее проведение исследований необходимо для более глубокого понимания влияния терапии ПОАК на течение ИМ и оптимизации антитромботических стратегий.

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с ИМ

Показатель	Основная группа (n=41)	Контрольная группа (n=349)	p
Мужской пол, n (%)	25 (61,0)	215 (61,6)	0,9376
Возраст, лет	73,0 [62,0; 82,0]	63,0 [56,0; 71,0]	<0,0001
Возраст ≥65 лет, n (%)	28 (68,3)	154 (44,1)	0,0033
ИМТ, кг/м ²	29,0 [28,0; 31,0]	30,0 [27,0; 34,0]	0,1045
Индекс коморбидности Charlson	3,0 [2,0; 4,0]	3,0 [2,0; 4,0]	0,1395
Стенокардия напряжения в анамнезе, n (%)	36 (87,8)	266 (76,2)	0,0931
ПИКС, n (%)	14 (34,1)	107 (30,7)	0,6479
ЧКВ в анамнезе, n (%)	7 (17,1)	50 (14,3)	0,6377
АКШ, n (%)	3 (7,3)	5 (1,4)	0,0119
Наследственность, n (%)	7 (17,1)	61 (17,5)	0,9484
Сахарный диабет, n (%)	9 (22,0)	104 (29,8)	0,2947
Гипертоническая болезнь, n (%)	32 (78,0)	259 (74,2)	0,5933
ОНМК, n (%)	16 (39,0)	34 (9,7)	<0,0001
Венозные тромбозы, n (%)	6 (14,6)	11 (3,2)	0,0007
ФП, n (%)	31 (75,6)	45 (12,9)	<0,0001
Постоянная форма ФП, n (%)	4 (12,9)	6 (13,3)	1,0
COVID-19 в анамнезе, n (%)	12 (29,3)	154 (44,1)	0,0687
Данные представлены как медиана и межквартильный интервал — Ме [Q25; Q75], если не указано иное АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИМТ — индекс массы тела, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ФП — фибрилляция предсердий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, COVID-19 — COronaVirus Disease 2019			

В условиях нестабильности атеросклеротической бляшки, разрыва ее покрышки, комбинированная терапия ПОАК и антиагрегантами потенциально может способствовать более медленному тромбообразованию и формированию более рыхлого сгустка [19]. Дегенерация структуры тромба и сдвиг коагуляционного гомеостаза в сторону гипокоагуляции может сопровождаться снижением частоты окклюзий просвета коронарных артерий тромботическими массами и увеличению частоты случаев спонтанных реперфузий, что потенциально может быть ассоциировано с более благоприятным течением ИМ. Изучение данной гипотезы легло в основу проведенного исследования.

Цель нашего исследования — изучение клинического течения ИМ и его госпитальных исходов у пациентов, получающих постоянную терапию ПОАК.

Материал и методы

Из госпитального регистра регионального сосудистого центра Городской клинической больницы им. В. П. Демихова г. Москвы были отобраны данные пациентов, получивших лечение по поводу ИМ в период с июля 2020 по март 2021 гг. Сведения о течении госпитального периода, результатах лабораторных и инструментальных исследований анализировались на основании информации, представленной в электронной медицинской карте Единой медицинской информационно-аналитической системы. Критерии включения: диагноз ИМ, верифицированный клинически и по данным лабораторных и инструментальных исследований; наличие архивных данных о проведенной коронароангиографии (КАГ); полнота данных электронной истории болезни.

Критерии не включения: острое повреждение миокарда, опосредованное проведением эндоваскулярного, хирургического вмешательства или явившееся осложнением иных методов лечения; смерть на догоспитальном этапе или до поступления в рентгеноперационную; отсутствие лабораторных данных об уровне тропонина I в крови и его динамике; хронические воспалительные заболевания в анамнезе, в т.ч. аутоиммунные; признаки внебольничной пневмонии, вне зависимости от этиологии; наличие гнойных ран и инфекций мягких тканей; верифицированные ранее злокачественные онкологические заболевания; анемия средней и тяжелой степени; признаки острой респираторной вирусной инфекции, а также наличие клинических или лабораторных данных, указывающих на острый период COVID-19 на момент поступления в стационар или выявившиеся в течение периода госпитализации.

Для последующего ретроспективного анализа отобраны данные 390 пациентов, соответствующих критериями включения. Протокол исследования одобрен независимым этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России №05-02/21 от 03.06.2021 г. Всем пациентам проводился объем диагностических и лечебных мероприятий в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями по ведению пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST и без подъема сегмента ST Минздрава РФ [20]. Оценивались клинико-анамнестические данные больных, результаты лабораторных исследований

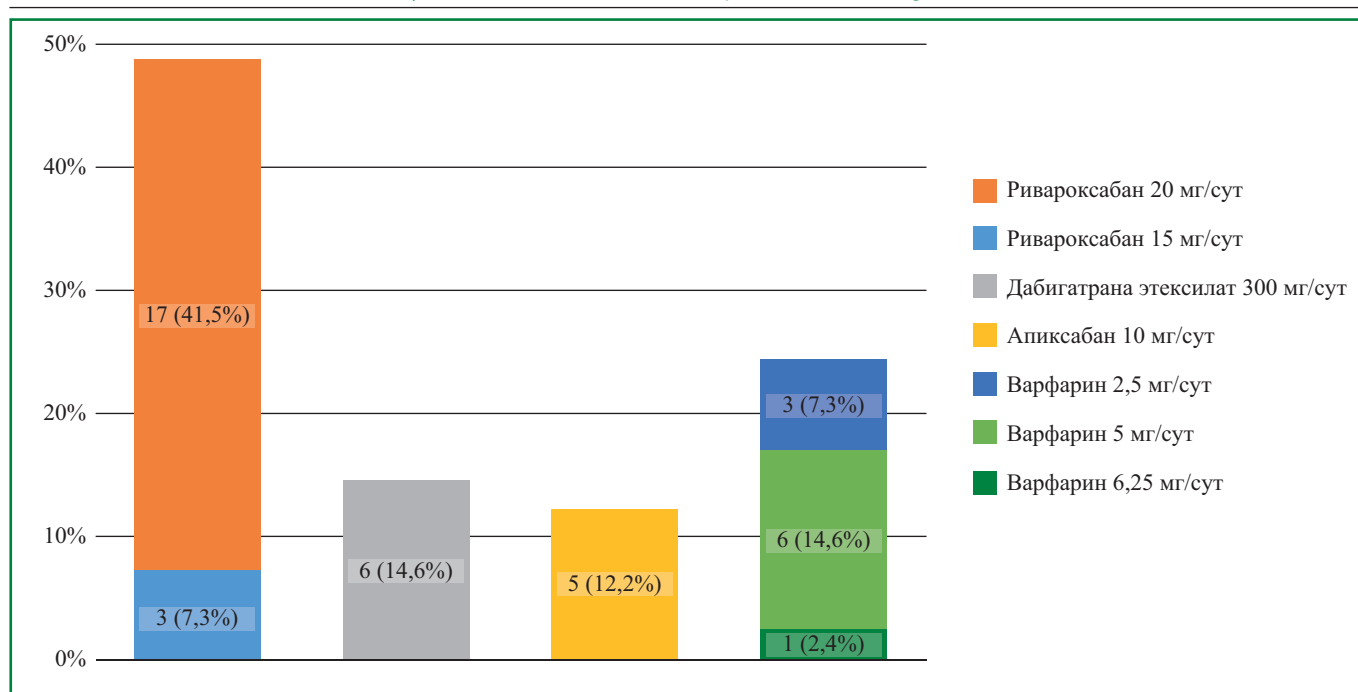


Рисунок 1. Получаемые прямые пероральные антикоагулянты

(общий анализ крови, биохимический анализ крови, в т.ч. уровень С-реактивного белка, тропонина I в динамике, коагулограмма, исследование титра антител IgM/IgG к SARS-CoV-2 полуколичественным методом, исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) мазка из рото- и носоглотки SARS-CoV-2), результаты инструментальных методов исследования (электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), КАГ). Изучено клиническое течение в госпитальном периоде, летальность и частота развития осложнений.

Статистический анализ данных выполнялся при помощи программ Excel 2016 ("Microsoft", США) и JMP Pro 17 ("SAS", США). Для оценки соответствия распределения непрерывных данных использовался критерий Колмогорова-Смирнова с коррекцией Лиллиефорса. Показатели с нормальным распределением или близкому к нему описывались средним и стандартным отклонением ("M±SD"), в ином случае – в виде медианы и интерквартильного размаха ("Me [Q25%; Q75%]"). Качественные признаки представлены в виде долей и частот выявления признака (%). Значимость различий между группами по количественным данным оценивалась с помощью U-критерия Манна-Уитни, для качественных показателей – χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. Для оценки влияния факторов на исход применялась модель бинарной логистической регрессии с определением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). При проверке статистических гипотез, уровень значимости был зафиксирован на уровне ошибки первого рода равной 0,05.

Результаты

Средний возраст пациентов составил $64,1 \pm 12,8$ лет. Большинство больных составляли мужчины 61,5% (n=240). Доля больных с повторным ИМ – 31,0% (n=121), артериальной гипертензией (АГ) – 74,6 (n=291), сахарным диабетом (СД) 2 типа – 30,0% (n=113). АСК получали 26,9% (n=105), ПОАК – 10,5% (n=41) больных.

В зависимости от получаемой терапии пациенты были разделены на две группы, в основную группу вошел 41 пациент, находящейся на постоянной терапии ПОАК, а в контрольную группу – 349 пациентов, не принимавших ПОАК.

В табл. 1 представлены клинико-анамнестические характеристики пациентов в изучаемых группах. Подавляющее большинство составляли лица мужского пола. Пациенты основной группы были старше, 68,3% (n=28) составляли больные 65 лет и старше (p=0,0033). Среди пациентов основной группы отмечалась большая доля лиц, которым ранее проводилось аортокоронарное шунтирование, с перенесенным острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), а также с венозными тромбозами в анамнезе (p<0,01). Фибрилляция предсердий (ФП) отмечалась у 75,6% (n=31) больных основной группы (p<0,0001), среди них постоянная форма в 19,3% (n=6) случаев.

На рис. 1 представлена частота приема различных ПОАК. Практически половина больных (48,8% (n=20)) получала ривароксабан в дозировках 15 и 20 мг в сутки (15% (n=3) и 85% (n=17), соответ-

Таблица 2. Медикаментозная терапия до развития ИМ у больных

Показатель	Основная группа (n=41)	Контрольная группа (n=349)	p
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	8 (19,5)	97 (27,8)	0,2581
иАПФ, n (%)	8 (19,5)	80 (22,9)	0,6212
БРА, n (%)	6 (14,6)	40 (11,5)	0,5513
Антагонисты кальция, n (%)	3 (7,3)	31 (8,9)	0,7368
Бета-блокаторы, n (%)	11 (26,8)	63 (18,1)	0,1751
Нитраты, n (%)	4 (9,8)	36 (10,3)	0,9111
Статины, n (%)	3 (7,3)	68 (19,5)	0,0562
Антагонисты альдостерона, n (%)	1 (2,4)	23 (6,6)	0,2954
Антиаритмические препараты, n (%)	6 (14,6)	3 (0,9)	<0,0001
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина-II, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента			

Таблица 3. Сроки развития и локализация ИМ и данные объективного обследования пациентов с ИМ

Показатель	Основная группа (n=41)	Контрольная группа (n=349)	p
ИМпST, n (%)	16 (39,0)	165 (47,3)	0,3161
ИМбпST, n (%)	25 (61,0)	184 (52,7)	
Передняя локализация, n (%)	25 (61,0)	172 (49,3)	0,0546
Нижняя локализация, n (%)	8 (19,5)	133 (38,1)	
Боковая локализация, n (%)	8 (19,5)	44 (12,6)	
Время от первого контакта до госпитализации, мин	44,0 [37,0; 66,0]	61,00 [38,0; 85,50]	0,1587
Время от появления симптомов до КАГ, мин	240,0 [195,0; 360,0]	240,0 [150,0; 330,0]	0,5695
САД, мм рт.ст.	131,0 [112,0; 150,0]	135,0 [122,0; 148,0]	0,4649
ДАД, мм рт.ст.	74,0 [67,0; 90,0]	80,0 [73,0; 90,0]	0,1706
ЧСС, уд/мин	82,0 [72,0; 96,0]	76,0 [67,0; 90,0]	0,0352
SpO ₂ , %	96,0 [94,0; 97,0]	97,0 [96,0; 98,0]	0,0629
Killip I, n (%)	25 (61,0)	263 (75,4)	0,1549
Killip II, n (%)	9 (22,0)	51 (14,6)	
Killip III, n (%)	4 (9,8)	26 (7,4)	
Killip IV, n (%)	3 (7,3)	9 (2,6)	
Низкий риск (GRACE), n (%)	0 (0,0)	45 (12,9)	<0,0001
Средний риск (GRACE), n (%)	6 (14,6)	128 (36,7)	
Высокий риск (GRACE), n (%)	35 (85,4)	176 (50,4)	
Данные представлены как медиана и межквартильный интервал – Ме [Q25; Q75], если не указано иное			
ДАД – диастолическое артериальное давление, ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, КАГ – коронароангиография, САД – систолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений			

ственно), а четверть – варфарин (24,4% (n=10)), при этом 8 пациентов амбулаторно не контролировали величину международного нормализованного отношения (МНО), 1 пациент проводил самостоятельный контроль МНО с помощью портативного коагулометра и лишь у 1 пациента имелись записи о регулярном контроле МНО в поликлинике по месту жительства в сроки, установленные лечащим врачом.

Пациенты основной группы значимо чаще принимали антиаритмические препараты (14,6% vs 0,9%, p<0,0001) и несколько реже статины (7,3% vs 19,5%), однако статистическая значимость межгрупповых различий не достигнута (p=0,0562). По частоте применения основных групп лекарственных препаратов в период, предшествующий настоящей госпитализации (табл. 2), обе группы статистически значимо между собой не различались (p>0,05).

У большинства пациентов диагностирован инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (ИМбнST, табл. 3). В основной группе инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМnST) регистрировался в 39,0% (n=16) случаев, тогда как в контрольной группе – в 47,3% (n=165), однако различия оказались статистически не значимыми (p=0,3161). В обеих группах преобладали больные с передней локализацией ИМ (p=0,0546). По временным интервалам от появления первых симптомов ишемии миокарда до госпитализации в стационар и до выполнения КАГ обе группы между собой сопоставимы (p=0,5695).

Выраженность явлений острой сердечной недостаточности Killip I-II наблюдалась у подавляющего большинства больных в обеих группах (p=0,1549, см. табл. 3). Пациенты основной группы статистиче-

Таблица 4. Данные инструментального обследования пациентов с ИМ

Показатель	Основная группа (n=41)	Контрольная группа (n=349)	p
ЭКГ			
Резолюция сегмента ST на ЭКГ при поступлении в стационар*, n (%)	7 (43,8)	30 (18,1)	0,0238
Преходящая АВ блокада 3 ст, n (%)	5 (12,2)	12 (3,7)	0,0240
Пароксизм ФП, n (%)	7 (17,1)	28 (8,0)	0,0765
ФЖ на ДГЭ, n (%)	3 (7,3)	12 (3,7)	0,2014
Частая ЖЭС, n (%)	1 (2,4)	18 (5,2)	0,7068
ЭхоКГ			
Нормокинез, n (%)	4 (10,8)	45 (13,3)	0,1506
Гипокинез, n (%)	13 (35,1)	146 (43,2)	
Акинез, n (%)	14 (37,8)	126 (37,3)	
Дискинез, n (%)	6 (16,2)	21 (6,2)	
ФВ ЛЖ, %	46,0 [36,5; 55,0]	49,0 [43,0; 55,0]	0,1624
КАГ			
TIMI 0-1, n (%)	16 (39,0)	166 (47,6)	0,2998
TIMI 2-3, n (%)	25 (61,0)	183 (52,4)	
Правый тип КК, n (%)	29 (70,7)	245 (70,2)	0,0998
Многососудистое поражение, n (%)	13 (31,7)	122 (35,0)	0,6791
Стентирование ИОА, n (%)	38 (92,7)	336 (96,3)	0,2727
ЧКВ на других сосудах, n (%)	2 (4,9)	39 (11,2)	0,2137
Феномен no/slow reflow, n (%)	3 (7,3)	14 (4,0)	0,3268
SyntaxScore, баллов	11,5 [8,5; 30,0]	16,0 [9,5; 28,0]	0,7589
* – для пациентов с ИМnST (n=16 в основной группе, n=165 в контрольной группе) Данные представлены как медиана и межквартильный интервал – Ме [Q25; Q75], если не указано иное АВ – атриевентрикулярная, ДГЭ – догоспитальный этап, ЖЭС – желудочковая экстрасистолия, ИОА – инфаркт-ответственная артерия, КАГ – коронароангиография, КК – коронарный кровоток, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФЖ – фибрилляция желудочков, ФП – фибрилляция предсердий, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ – электрокардиография, ЭхоКГ – эхокардиография			

Таблица 5. Результаты лабораторных исследований у пациентов с ИМ

Показатель	Основная группа (n=41)	Контрольная группа (n=349)	p
Общий и биохимический анализ крови			
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,3 [3,5; 4,6]	4,7 [4,3; 5,0]	0,0002
Гемоглобин, г/л	132,0 [111,0; 144,0]	139,5 [127,3; 151,0]	0,0015
Лейкоциты, $10^9/л$	8,70 [7,8; 10,5]	9,45 [7,7; 11,9]	0,4416
Тромбоциты, $10^9/л$	235,0 [202,0; 263,0]	250,5 [207,5; 296,8]	0,0536
Креатинин, мкмоль/л	102,4 [94,1; 124,5]	92,0 [77,8; 106,1]	0,0015
Общий холестерин, ммоль/л	4,5 [3,7; 5,0]	5,0 [4,0; 6,1]	0,0261
Калий, ммоль/л	4,4 [4,1; 4,8]	4,2 [3,9; 4,6]	0,1239
СРБ, мг/л	15,4 [5,9; 20,9]	15,0 [5,0; 42,5]	0,7308
Тропонин I, нг/мл	2,4 [0,9; 9,1]	4,1 [1,7; 10,4]	0,2646
Коагулограмма			
АЧТВ, сек	28,2 [25,5; 36,5]	25,8 [22,1; 29,2]	0,0748
Протромбиновое время, сек	14,7 [13,1; 16,6]	12,9 [12,0; 14,1]	0,0089
МНО	1,4 [1,2; 1,5]	1,2 [1,1; 1,3]	0,0063
Фибриноген, г/л	5,04 [4,1; 6,0]	3,4 [2,4; 5,0]	0,5170
Данные представлены как медиана и межквартильный интервал – Ме [Q25; Q75], если не указано иное АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, СРБ – с-реактивный белок, МНО – международное нормализованное отношение			

ски значительно чаще относились к категории высокого госпитального риска в соответствии со шкалой GRACE 1.0 по сравнению с пациентами контрольной группы (85,4% (n=35) и 50,4% (n=176), $p<0,0001$).

В табл. 4 представлены данные инструментальных методов обследования. Возврат сегмента ST к изолинии на ЭКГ при поступлении в стационар значительно чаще регистрировался у пациентов основной

Таблица 6. Госпитальные исходы и осложнения у пациентов с ИМ

Показатель	Основная группа (n=41)	Контрольная группа (n=349)	p
Длительность госпитализации, дни	9,0 [7,0; 10,0]	8,0 [5,0; 9,0]	0,0731
Пароксизм ФП, n (%)	7 (17,1)	14 (4,0)	0,0032
Тромбоз стента, n (%)	0 (0,0)	2 (0,6)	0,6270
ОНМК, n (%)	1 (2,4)	4 (1,1)	0,4864
ЖКК, n (%)	3 (7,3)	6 (1,7)	0,0579
Летальный исход, n (%)	5 (12,2)	21 (6,0)	0,1336
Данные представлены как медиана и межквартильный интервал – Me [Q25; Q75], если не указано иное			
ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение, ФП – фибрилляция предсердий, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения			

группы ($p=0,0238$). Эпизоды полной АВ-блокады выявлялись у 12,2% ($n=5$) больных основной группы, что статистически значимо чаще, по сравнению с контрольной группой – 3,7% ($n=12$) ($p=0,0240$). По данным ЭхоКГ, объему поражения коронарного русла, частоте выполнения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) изучаемые группы были сопоставимы ($p>0,05$). Феномен no/slow reflow отмечался у 4,3% ($n=17$) пациентов, значимых различий между группами не выявлено ($p=0,3268$).

По результатам лабораторных исследований, у пациентов основной группы отмечался меньший уровень эритроцитов, более низкая концентрация гемоглобина, холестерина по сравнению с пациентами контрольной группы ($p<0,05$) (табл. 5). Уровень креатинина плазмы, величина протромбинового времени и МНО оказались значимо выше в основной группе ($p<0,05$). Значение МНО у пациентов получающих варфарин составило 2,1 [1,7; 2,9], 7 пациентов из 10 достигли целевых значений (МНО 2-3), у 1 больного значение МНО составило 4,8 и потребовало временного прекращения приема варфарина.

Все пациенты основной группы на госпитальном этапе получали тройную антитромботическую терапию: АСК, клопидогрел и ПОАК. Пациенты контрольной группы получали двойную антитромбоцитарную терапию: АСК, ингибитор P2Y₁₂ (prasugrel или тикагрелор и в двух случаях клопидогрел).

Средняя продолжительность госпитализации составила 8,0 [6,0; 9,0] дней для пациентов обеих групп (табл. 6). Пароксизмы ФП значимо чаще наблюдались в основной группе пациентов, по сравнению с контрольной ($p=0,0032$). В основной группе зарегистрировано 7,3% ($n=3$) случаев желудочно-кишечных кровотечения (ЖКК) на фоне обострения язвенной болезни желудка, тогда как в контрольной группе – 1,7% ($n=6$), ОШ 4,5 (95% ДИ 1,09–18,78; $p=0,038$). Общая летальность составила 6,7% ($n=26$), из которых 12,2% ($n=5$) в основной группе и 6,0% ($n=21$) в контрольной ($p=0,1336$). В основной группе не зарегистрировано ни одного случая тромбоза стента, в группе контроля отмечался 1 случай острого и 1 случай подострого тромбоза ранее имплантированного стента ($p=0,6270$).

В результате многофакторного анализа с поправкой на пол, возраст, индекс массы тела, тип ИМ, наличие СД, тяжесть острой сердечной недостаточности, степень поражения коронарного русла, значимости, в качестве независимого предиктора исхода, факт постоянного приема ПОАК не продемонстрировал – ОШ 1,47 (95% ДИ 0,37–5,85; $p=0,5110$). Аналогичные результаты получены и при оценке шансов развития ЖКК – ОШ 3,96 (95% ДИ 0,76–20,66; $p=0,6120$).

Обсуждение

В результате выполненного анализа не удалось выявить значимого влияния постоянного приема ПОАК на клиническое течение ИМ. Пациенты основной и контрольной группы оказались сопоставимы как по типу ИМ, так и по изученным характеристикам антеградного кровотока в ИОА.

Важно отметить, что все пациенты с ИМ, в соответствии с клиническими рекомендациями, в остром периоде получали инфузию нефракционированного гепарина или инъекции низкомолекулярных гепаринов, а после проведения ЧКВ – тройную антитромботическую терапию в составе АСК, ингибитора P2Y₁₂ и привычного ПОАК в рекомендованной лечебной дозировке [21, 22].

Пациенты изучаемой нами когорты, в целом оказались более отягощенными по факторам риска в сравнении с пациентами московского регистра ОКС [23]. Около 30% пациентов имели СД, переносили ранее ИМ и отмечали клинические проявления предшествующей стенокардии напряжения, что существенно чаще показателей, представленных в регистре. Группа пациентов, постоянно получавших ПОАК была значимо старше, треть из них переносили ранее ИМ, чаще отмечались ОНМК, имели более выраженный коморбидный фон; подавляющее большинство больных составляли пациенты с ФП и тромбозами, что и являлось фактором, определившим постоянный прием ПОАК.

Наиболее частым ПОАК, назначенным в изученной когорте больных, был ривароксабан, что, по

всей видимости, связано с его относительно высокой популярностью среди врачебного сообщества, доказанной эффективностью и безопасностью [24]. Также обращает на себя внимание значительная доля больных, получающих варфарин (практически четверть пациентов принимали антагонист витамина К). Однако ни один из них не имел данных, указывающих на наличие объективных противопоказаний к приему ПОАК. Учитывая ретроспективный дизайн исследования, установить обоснованность назначения варфарина в каждом конкретном случае не представлялось возможным, однако одной из вероятных причин, может быть экономический аспект. Данные ранее опубликованных отчетов указывают, что несмотря на повышение доступности ПОАК в льготной сети, применение варфарина до сих пор остается на достаточно высоком уровне [16, 25].

В группе ПОАК основная доля пациентов получала бета-блокаторы, в то время как амиодарон и соталол принимали лишь небольшое число больных. Также обращает на себя внимание низкая частота приема статинов в целом, несмотря на высокую коморбидность и частоту ишемических событий в анамнезе [26].

Основной контингент включенных пациентов характеризовался высоким расчетным госпитальным риском по шкале GRACE 1.0, что в т.ч. обусловлено критериями включения в исследования (верифицированный ИМ, наличие стенозирующего атеросклеротического поражения по данным КАГ), а также особенностями и сроками маршрутизации пациентов более высокого риска в ангиографическую лабораторию. Так, пациенты низкого и среднего риска, у которых по каким-либо причинам не выполнялась КАГ, в выборку не вошли.

Более низкий уровень эритроцитов и гемоглобина в группе, находившейся на терапии ПОАК, косвенно может являться следствием побочных эффектов, обусловленных приемом ПОАК. Однако важно отметить, что средние значения, не выходили за пределы референтного интервала.

По результатам КАГ, у пациентов, получающих ПОАК реже наблюдалась окклюзия ИОА, по сравнению с теми, кто не принимал ПОАК, однако несмотря на это группы были сопоставимы по тяжести клинического течения, выраженности нарушений сократительной функции миокарда, летальности.

Между тем, можно отметить тенденцию к несколько более высокой частоте ЖКК в госпитальном периоде (7,3%) у пациентов, получавших ПОАК, по сравнению с пациентами, не получавшими ПОАК (1,7%), которая имеет объективные основания достичь статистической значимости при увеличении объема выборки.

ПОАК продолжают набирать популярность в качестве эффективного и безопасного дополнения к стандартной антитромбоцитарной терапии у пациентов с ИБС высокого коронарного риска для профилактики сосудистых осложнений. Анализ эффективности приема ПОАК у пациентов с острой коронарной патологией представляется перспективным направлением для будущих исследований.

Ограничение исследования

Небольшой объем выборки и ретроспективный дизайн, который не позволял получить ряд важных данных о применении ПОАК, таких как длительность приема препаратов, их дозировка, регулярность, частота малых и больших кровотечений и пр., что, несомненно, играет существенную роль при оценке эффективности проводимой терапии.

Заключение

В результате проведенного исследования установлено, что у пациентов с ИМ, находящихся на постоянной терапии ПОАК, значимо чаще регистрировался возврат сегмента ST к изолинии при поступлении в стационар, однако, несмотря на более старший возраст, и более высокий риск по шкале GRACE 1.0, летальность и частота развития осложнений в госпитальном периоде сопоставима с группой больных, не получавших ПОАК.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины.

Funding. The study was performed with the support of National Research Center for Therapy and Preventive Medicine.

References / Литература

1. Shalnova SA, Drapkina OM, Kutsenko VA, et al. Myocardial infarction in the population of some Russian regions and its prognostic value. Russ J Cardiol. 2022;27(6):4952. (In Russ.) [Шальнова С.А., Драпкина О.М., Куценко В.А., и др. Инфаркт миокарда в популяции некоторых регионов России и его прогностическое значение. Российский кардиологический журнал. 2022;27(6):4952]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-4952.
2. Ryagina VA, Matrenin KI, Shchurov DG, Teptsova TS. Pharmacoeconomic analysis of antithrombotic therapy in patients with acute coronary syndrome and patients with atrial fibrillation who underwent percutaneous coronary intervention. Farmakoeconomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology. 2022;15(4):407-417 (In Russ.)

[Рягина В.А., Матрёнин К.И., Щуров Д.Г., Тепцова Т.С. Фармакоэкономический анализ применения антитромботической терапии у пациентов с острым коронарным синдромом, а также у пациентов с фибрилляцией предсердий, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2022;15(4):407-417]. DOI:10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.156.

3. Gorbacheva NS, Veselovskaya NG, Nikolaeva MG, et al. New risk factors for acute myocardial infarction in young men. Kardiologiya: novosti, mneniya, obucheniye [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2022; 10 (3):42-49 (In Russ.) [Горбачева Н.С.,

- Веселовская Н.Г., Николаева М.Г., и др. Новые факторы риска острого инфаркта миокарда у мужчин молодого возраста. Кардиология: Новости Мнения Обучение. 2022;10:42-9]. DOI:10.33029/2309-1908-2022-10-3-42-49.
4. Eremkina Tya, Sychev IV, Ryzhov AV, et al. Pathogenetic mechanisms of development of myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries: modern view of the problem. Modern Problems of Science and Education. 2020; 150:1 (In Russ.) [Еремкина Т.Я., Сычев И.В., Рызов А.В., и др. Патогенетические механизмы развития инфаркта миокарда без обструктивного атеросклероза коронарных артерий: современный взгляд на проблему. Современные Проблемы Науки и Образования. 2020; 150:1]. DOI:10.17513/spno.29918.
5. Aslanger EK. Beyond the ST-segment in Occlusion Myocardial Infarction (OMI): Diagnosing the OMI-nous. Turkish J Emerg Med. 2023;23:1-4. DOI:10.4103/2452-2473.357333.
6. Помозова ТР, Лыков ЮВ, Комарова ИС, et al. Clinical and laboratory features of primary acute myocardial infarction in patients with obstructive and non-obstructive coronary atherosclerosis. Kardiologiya. 2019;59:41-51 (In Russ.) [Помозова Т.П., Лыков Ю.В., Комарова И.С., и др. Клинико-лабораторные особенности первичного острого инфаркта миокарда у пациентов с обструктивным и необструктивным коронарным атеросклерозом. Кардиология. 2019;59(10S):41-51]. DOI:10.18087/cardio.2640.
7. Kontsevaya AV, Bates K, Schirmer H, et al. Management of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction in Russian hospitals adheres to international guidelines. Open Heart. 2020;7. DOI:10.1136/openhrt-2019-001134.
8. Kashtalov VV, Barbarash OL. Actual problems of antithrombotic therapy in acute coronary syndrome (following the material presented at the European society of cardiology congress 2017). Medical Council. 2017;(12):82-88 (In Russ.) [Кашталан В.В., Барбараш О.Л. Актуальные проблемы анти тромботической терапии при остром коронарном синдроме. Медицинский совет. 2017;12:82-88]. DOI:10.21518/2079-701X-2017-12-82-88.
9. Soloveva MV, Boldueva SA. Antithrombotic therapy and its impact on prognosis in patients with atrial fibrillation and myocardial infarction. Long-term observation results. CardioSomatics. 2021;12(3):158-165 (In Russ.) [Соловьева М.В., Болдуева С.А. Анти тромботическая терапия и ее влияние на прогноз у больных с фибрилляцией предсердий, перенесших инфаркт миокарда. Данные многолетнего наблюдения. CardioСоматика. 2021;12(3):158-165]. DOI:10.17816/22217185.2021.3.201044.
10. Reagan WJ, Brooks MB, Grozovsky R, et al. To Clot or Not to Clot: Deepening Our Understanding of Alterations in the Hemostatic System. Toxicol Pathol. 2022;50(7):890-4. DOI:10.1177/01926233221125172.
11. Margetić S, Goret SŠ, Čelap I, et al. Direct oral anticoagulants (DOACs): From the laboratory point of view. Acta Pharm. 2022;72:459-82. DOI:10.2478/acph-2022-0034.
12. Wang W, Huang Q, Pan D, et al. The optimal duration of triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome or undergoing percutaneous coronary intervention: A network meta-analysis of randomized clinical trials. Int J Cardiol. 2022;357:33-8. DOI:10.1016/j.ijcard.2022.03.047.
13. Haller PM, Sulzgruber P, Kaufmann C, et al. Bleeding and ischaemic outcomes in patients treated with dual or triple antithrombotic therapy: systematic review and meta-analysis. Eur Hear J Cardiovasc Pharmacother. 2019;5:226-36. DOI:10.1093/EHJCV/PVZ021.
14. Fanaroff AC, Hasselblad V, Roe MT, et al. Antithrombotic Agents for Secondary Prevention after Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Int J Cardiol. 2017;241:87. DOI:10.1016/j.IJCARD.2017.03.046.
15. Liu J, Fan M, Zhao J, et al. Efficacy and safety of antithrombotic regimens after coronary intervention in patients on oral anticoagulation: Traditional and Bayesian meta-analysis of clinical trials. Int J Cardiol. 2016;205:89-96. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.12.005.
16. Panchenko EP. Is there still room for warfarin after the appearance of direct oral anticoagulants? Atherothrombosis. 2023;12(2):32-42 (In Russ.) [Панченко Е.П. Осталось ли место для варфарина после появления прямых оральных антикоагулянтов? Атеротромбоз. 2022;12(2):32-42]. DOI:10.21518/2307-1109-2022-12-2-32-42.
17. Nakase T, Moroi J, Ishikawa T. Anti-inflammatory and antiplatelet effects of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in acute phase of ischemic stroke patients. Clin Transl Med. 2018;7:2-7. DOI:10.1186/s40169-017-0179-9.
18. Borst O, Münzer P, Alnaggar N, et al. Inhibitory mechanisms of very low-dose rivaroxaban in non-ST-elevation myocardial infarction. Blood Adv. 2018;2:715-30. DOI:10.1182/bloodadvances.2017013573.
19. Ghattas A, Shantsila E, Lip GYH. Antithrombotic therapy after percutaneous coronary intervention in anticoagulated patients: A fine balance between thrombosis and bleeding. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2011;5:5-9. DOI:10.1177/1753944710397225.
20. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4103. (In Russ.) [Клинические рекомендации 2020. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Российский Кардиологический Журнал. 2020;51(11):251-310]. DOI:10.15829/29/1560-4071-2020-4103.
21. Yavelov IS. Parenteral anticoagulants in the treatment of acute coronary syndrome: what modern clinical guidelines say. Atherothrombosis. 2022;12(1):46-58 (In Russ.) [Явелов И.С. Парентеральные антикоагулянты в лечении острого коронарного синдрома: что говорят современные клинические рекомендации. Атеротромбоз. 2022;12(1):46-58]. DOI:10.21518/2307-1109-2022-12-1-46-58.
22. Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateishnikov DA, et al. 2020 Clinical Practice Guidelines for Acute Coronary Syndrome Without ST Segment Elevation. Russ J Cardiol. 2021;26(4):149-202 (In Russ.) [Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеишников Д.А. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4449]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4449.
23. Ehrlich AD. Moscow's first case of acute coronary syndrome: results of a 6-month follow-up. Neotlozhnaja kardiologija 2014;2:3-9 (In Russ.) [Эрлих А.Д. Первый московский регистр острого коронарного синдрома: результаты 6-месячного наблюдения. Неотложная кардиология. 2014;(2):3-9].
24. Turpie AGG. Advances in oral anticoagulation treatment: The safety and efficacy of rivaroxaban in the prevention and treatment of thromboembolism. Ther Adv Hematol. 2012;3:309-23. doi:10.1177/2040620712453067.
25. Tavluva EV, Savkova ON, Zernova E V, et al. Prevalence of oral anticoagulant therapy in clinical practice in patients hospitalized with acute ischemic stroke. Russ J Cardiol. 2023;27(12):5149 (In Russ.) [Тавлуева Е.В., Савкова О.Н., Зернова Е.В. и др. Частота использования пероральных антикоагулянтов в реальной клинической практике у пациентов, госпитализированных с острым ишемическим инсультом. Российский кардиологический журнал. 2022;27(12):5149]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5149.
26. Zharkova ED, Martsevich SY, Lukina YV, et al. Assessment of the Quality of Drug Therapy in Patients with Stable Coronary Artery Disease in the Second Stage of the ALIGN Study. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2022;18(3):306-310 (In Russ.) [Жаркова Е.Д., Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В. и др. Оценка качества медикаментозной терапии у пациентов со стабильно протекающей ишемической болезнью сердца в рамках второго этапа исследования ALIGN. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2022;18(3):306-310]. DOI:10.20996/1819-6446-2022-06-12.

Сведения об Авторах/About the Authors

Чашин Михаил Георгиевич [Mikhail G. Chashchin]
eLibrary SPIN 4511-5960, ORCID 0000-0001-6292-3837
Горшков Александр Юрьевич [Alexandr Yu. Gorshkov]
eLibrary SPIN 6786-8438, ORCID 0000-0002-1423-214X

Драпкина Оксана Михайловна [Oxana M. Drapkina]
eLibrary SPIN: 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Prognostic Significance of Echocardiographic Characteristics in Patients with Type 2 Myocardial Infarction: comparison with Type 1 Myocardial Infarction

Hoang T. H.^{1*}, Maiskov V. V.^{2,3}, Merai I. A.^{2,3}, Safarova A. F.^{2,3}, Kobalava Z. D.²

¹Pham Ngoc Thach University of Medicine, Ho Chi Minh City, Vietnam

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

³Vinogradov Moscow City Clinical Hospital, Moscow, Russia.

Aim. To outline echocardiographic features and assess their prognostic significance for major cardiovascular adverse events (MACEs) within 12 months in patients with type 2 myocardial infarction (MI), compared to type 1 MI (T1MI).

Material and methods. The prospective observational study included 161 MI patients who underwent coronary angiography within 24 hours of admission. Type 2 MI (T2MI) diagnosis aligned with the Fourth Universal Definition. Echocardiography and speckle-tracking echocardiography were performed within 72 hours of hospitalization. MACEs encompassed cardiovascular death, non-fatal MI, non-fatal stroke, and HF-related readmissions. Logistic regression analysis was conducted to evaluate their associations with the outcomes.

Results. T2MI were diagnosed in 74 patients (median age, 65 years; males, 55,4%). During follow up, 18 patients for each MI type experienced at least one MACE event. Left ventricular (LV) systolic dysfunction (LV ejection fraction [LVEF] <50%) was observed in 41 (55,4%) T2MI patients, compared with 66 (75,9%) T1MI patients ($p=0.014$). Median LVEF and global longitudinal strain [GLS] were 47,5% and 13,4%, respectively, for T2MI, compared to 45% and 13,9%, respectively, for T1MI ($p=0.032$ and $p=0.332$, respectively). LV diastolic dysfunction [DD] was observed in 56 (75,7%) T2MI and 77 (88,5%) T1MI patients. Grade III was more frequent in T2MI in comparison with T1MI (14,9% vs 1,1%, $p=0.001$, respectively), whereas grade I was more common in T1MI patients (75,9% vs 43,2%, $p=0.004$, respectively). Right ventricular (RV) dysfunction was observed more frequent in T2MI patients, compared to those with T2MI (52,7% vs 35,6%, $p=0.025$, respectively). In univariate analysis, grade III DD was significantly associated with MACEs in T2MI (odds ratio [OR] 5,1, 95% confidence interval [CI], 1,3–18,5, $p=0.017$). In multivariate analysis, GLS $\leq 9,6\%$ (OR = 17,3, 95% CI 3,0–99,5, $p=0.001$), and prior MI (OR = 16,6, 95% CI 1,7–157,6, $p=0.015$) were significantly associated with a heightened risk of MACEs in T2MI patients.

Conclusion. Patients with T2MI had high prevalence of LV and RV dysfunction. Echocardiographic assessments, particularly speckle-tracking echocardiography, hold promise in predicting adverse outcomes for these individuals.

Keywords: type 2 myocardial infarction, systolic function, diastolic function, global longitudinal strain.



For citation: Hoang T. H., Maiskov V. V., Merai I. A., Safarova A. F., Kobalava Z. D. Prognostic Significance of Echocardiographic characteristics in Patients with Type 2 Myocardial Infarction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(5):461-469. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2940. EDN UIWFYM

Прогностическое значение эхокардиографических показателей у пациентов с инфарктом миокарда 2 типа: сравнение с инфарктом миокарда 1 типа

Хоанг Ч. Х.^{1*}, Майсков В. В.^{2,3}, Сафарова А. Ф.^{2,3}, Мерай И. А.^{2,3}, Кобалава Ж. Д.²

¹ Медицинский университет Фам Нгок Тач, Хошимин, Вьетнам

² Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

³ ГКБ имени В. В. Виноградова ДЗМ, Москва, Россия

Цель. Описать эхокардиографические особенности и оценить их прогностическую значимость в отношении основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (major adverse cardiovascular events, MACE) в течение 12 месяцев у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) 2 типа, по сравнению с ИМ 1 типа.

Материал и методы. В проспективное обсервационное исследование был включен 161 пациент с ИМ, которым в течение 24 часов после госпитализации была выполнена коронарография. Диагностика ИМ 2 типа проводилась согласно четвертому универсальному определению. Стандартная эхокардиография и спекл-трекинг эхокардиография проводились в течение 72 часов после госпитализации. МАСЕ включали сердечно-сосудистую смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт и повторные госпитализации, связанные с хронической сердечной недостаточностью. Для оценки их связи с исходом был проведен логистический регрессионный анализ.

Результаты. ИМ 2 типа был диагностирован у 74 больных (медиана возраста 65 лет, мужчины – 55,4%). В ходе наблюдения при каждом типе ИМ 18 пациентов перенесли по меньшей мере одно МАСЕ. Систолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) (фракция выброса ЛЖ [ФВ ЛЖ] <50%) наблюдалась у 41 (55,4%) пациента ИМ 2 типа, в сравнении с 66 (75,9%) пациентами ИМ 1 типа ($p=0,014$). Медиана ФВ ЛЖ и глобальной продольной деформации составляли 47,5% и 13,4%, соответственно, для ИМ 2 типа, по сравнению с 45% и 13,9%, соответственно, для ИМ 1 типа ($p=0,032$ и $p=0,332$, соответственно). Диастолическая дисфункция (ДД) ЛЖ наблюдалась у 56 (75,7%) пациентов ИМ 2 типа и у 77 (88,5%) пациентов с ИМ 1 типа. ДД III степени встречалась чаще при ИМ 2 типа, по сравнению с ИМ 1 типа (14,9% против 1,1%, $p=0,001$, соответственно), в то время как ДД I степени встречалась чаще при ИМ 1 типа (75,9% против 43,2%, $p=0,004$, соответственно). Дисфункция ПЖ наблюдалась чаще у пациентов с ИМ 2 типа по сравнению с пациентами с ИМ 1 типа (52,7% против 35,6%, $p=0,025$, соответственно). При однофакторном анализе ДД III степени была значимо связано с МАСЕ у пациентов с ИМ 2 типа (отношение шансов [ОШ] 5,1, 95% доверительный интервал [ДИ], 1,3–18,5, $p=0,017$). При многофакторном анализе величина глобальной продольной деформации $\leq 9,6\%$ (ОШ=17,3, 95% ДИ 3,0–99,5, $p=0,001$) и ИМ в анамнезе (ОШ=16,6, 95% ДИ 1,7–157,6, $p=0,015$) были достоверно связаны с повышенным риском МАСЕ у пациентов с ИМ 2 типа.

Заключение. У пациентов с ИМ 2 типа отмечена высокая частота дисфункции ЛЖ и ПЖ. Эхокардиографическое исследование, особенно спекл-трекинг эхокардиография, способны предсказать неблагоприятные исходы у данной категории пациентов.

Ключевые слова: инфаркт миокарда 2 типа, систолическая функция, диастолическая функция, глобальная продольная деформация.

Для цитирования: Хоанг Ч.Х., Майсков В.В., Сафарова А.Ф., Мерай И.А., Кобалава Ж.Д. Прогностическое значение эхокардиографических показателей у пациентов с инфарктом миокарда 2 типа миокарда: сравнение с инфарктом миокарда 1 типа. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(5):461-469. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2940. EDN UIWFYM

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): truonghh@pnt.edu.vn

Received/Поступила: 31.07.2023

Review received/Рецензия получена: 09.08.2023

Accepted/Принята в печать: 07.11.2023

Introduction

Myocardial infarction (MI) is widely acknowledged as the most prevalent clinical manifestation of coronary artery disease, which remains the primary cause of cardiovascular mortality worldwide and leads to significant health implications [1]. According to Fourth Universal Definition, MI is classified into five distinct types, with type 1 and type 2 MI being the most commonly observed ones [1, 2]. Type 1 MI (T1MI) is characterized by coronary atherothrombosis resulting from plaque rupture, whereas type 2 MI (T2MI) occurs due to an imbalance between myocardial oxygen supply and demand unrelated to atherothrombosis. Numerous studies have shown that T2MI is associated with poorer short- and long-term outcomes compared to T1MI [3-5]. However, currently, there are no established guidelines for the diagnosis, management, and risk stratification specifically developed for this group of patients.

Echocardiography plays an important role in diagnosis, treatment, and assessment of cardiovascular risk in patients with MI. Clinical outcomes after MI are determined by the initial structural and functional changes resulting from myocardial necrosis, therefore assessment of echocardiographic parameters is of paramount importance in the management of these patients [6-8]. Left ventricular (LV) systolic dysfunction is a common and serious complication of MI, characterized by a decrease in LV ejection fraction (EF) [9]. Additionally, similar to most other heart diseases, MI leads to LV diastolic dysfunction [10, 11] and right ventricular (RV) dysfunction [12, 13]. The presence of LV diastolic dysfunction and RV involvement after MI is associated with unfavorable in-hospital and long-term prognoses [12-14]. In addition, number of studies with comprehensive assessment of echocardiographic parameters and their relationship with prognosis among T2MI patients are limited [15-18]. Therefore, the aim of this study were to (1) characterize echocardiographic features and (2) investigate prognostic value of these parameters for clinical outcomes in patients with T2MI, compared to T1MI.

Material and methods

Study design and participants

This single-center prospective observational cohort study included patients aged >18 years, presenting to the Intensive Care Unit at Vinogradov City Clinical Hospital in Moscow, with acute MI, who underwent coronary angiography <24 hours after symptom onset from January 1, 2017, to December 31, 2018. Exclusion criteria were patients diagnosed with type 3, 4, and type 5 MI, as well as those who developed MI during hospitalization. Detailed data on demographic and clinical characteristics, medications, as well as laboratory, electrocardiography (ECG), echocardiography, coronary angiography parameters, and clinical complications were collected during the index hospitalization. The study complies with the guidelines of the Declaration of Helsinki and was independently approved by the local Ethics Committee of the Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia. All patients provided written informed consent.

Definition of MI

Myocardial infarction is defined as acute myocardial injury detected by a rise and/or fall of cardiac troponin values, with at least 1 value above the 99th percentile upper reference limit in a clinical setting consistent with acute myocardial ischemia [1].

Adjudication of MI types

For each case, a consensus was reached by two general cardiologists and two board-certified interventional cardiologists. Two general cardiologists assigned the cause of T2MI, while two interventional cardiologists assigned the coronary involvement on all coronary angiography images. T2MI was diagnosed in those with acute myocardial injury and symptoms or signs of myocardial ischemia on the electrocardiography/echocardiography when there was objective evidence of myocardial oxygen supply or demand mismatch, and atherothrombosis was ruled out upon review of coronary angiography. Signs of atherothrombosis [19, 20] and clinical criteria of myocardial oxygen demand and supply imbalance used in the present study were described in previous

Table 1. Clinical criteria of type 2 myocardial infarction

Atherothrombosis signs on coronary angiography	Defined as exhibiting any of the following features: (1) an intraluminal filling defect consistent with thrombus, defined as an abrupt vessel cutoff with persistence of contrast, or an intraluminal filling defect in a patent vessel within or next to a stenotic region with surrounding homogeneous contrast opacity; (2) plaque ulceration, defined as contrast and hazy contours beyond the vessel lumen; and (3) plaque irregularity, defined by irregular margins or overhanging edges, and impaired flow [19, 20];
Clinical evidence of myocardial oxygen supply-demand mismatch	(1) Anemia, defined as hemoglobin ≤ 88.6 g/L for males or ≤ 80.6 g/L for females (in accordance with previous studies of type 2 myocardial infarction [16, 42]), or acute gastrointestinal bleeding, or red blood cell transfusion prior to or within 24 hours following the peak serum troponin; (2) Severe hypertension, defined as systolic blood pressure (SBP) >180 mm Hg or SBP >160 mm Hg with concomitant progressive retinopathy and/or encephalopathy and/or pulmonary edema requiring treatment with nitrates or diuretics [16, 25, 42]; (3) Tachyarrhythmia, defined as any rhythm disturbance with a ventricular rate >150 bpm, excluding sinus tachycardia. This encompasses ventricular tachyarrhythmia lasting for 20 minutes, or supraventricular tachyarrhythmia lasting 20 minutes with a ventricular rate exceeding 150 bpm [16, 42]; (4) Bradyarrhythmia requiring medical treatment or cardiac pacing [16, 25, 42]; (5) Respiratory infection determined by clinical signs (flu-like illness with fever, cough, and sore throat) and laboratory tests (increased markers of inflammation) with abnormalities in the physical examination of the respiratory system [22].
Abbreviations: SBP — systolic blood pressure.	

studies [16, 21, 22] (Table 1). We excluded triggers such as hypotension, respiratory failure, and shock due to uncertainty in the pathogenesis of MI development. Since respiratory failure and shock can develop due to MI complications, for example, on the background of acute HF or within the framework of cardiogenic shock, they are often recorded in ST-segment elevation MI [23].

Echocardiography

All patients underwent an echocardiographic examination using the Vivid 7 ultrasound system (General Electric Healthcare, USA) within 72 hours after hospitalization. The reference limits for all echocardiographic parameters were determined in accordance with American Society of Echocardiography (ASE) guidelines [24]. LV ejection fraction (EF) was determined by the modified biplane Simpson method [24]. LV diastolic dysfunction was determined in accordance with current guidelines [25]. Grade I diastolic dysfunction (impaired relaxation) was established at an E/A ratio ≤ 0.8 and a peak E-wave velocity ≤ 0.5 cm/s. Grade II (pseudonormal) diastolic dysfunction at an E/A ratio of 0.8 to 2.0 (or an E/A ratio ≤ 0.8 with a peak E-wave velocity > 0.5 cm/s), with two of the following indicators: left atrial volume index (LAVi) >34 ml/m², tricuspid regurgitation (TR) velocity > 2.8 m/s, or average E/e' ratio > 14 . Grade III (restrictive) diastolic dysfunction was defined as an E/A ratio ≥ 2.0 . Patients without criteria for grade III diastolic dysfunction were classified as "undefined" (when only two of the three criteria among LAVi, TR velocity, and E/e' were available, or one was positive, and one was negative). RV systolic function was evaluated by 3 following parameters: tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), RV fractional area change (FAC), and peak tricuspid annular systolic velocity by pulsed-wave tissue Doppler imaging (S') in accordance with ASE guidelines [24]. RV systolic dysfunction was established at RV

FAC $< 35\%$ or S' <9.5 cm/s or TAPSE < 17 mm [24]. TR velocity was recorded, and pulmonary artery systolic pressure (PASP) was calculated as follows: $4 \times (\text{peak TR velocity})^2 + 5$. Speckle-tracking echocardiography was used to evaluate LV global longitudinal strain (GLS) using the Automatic Functional Imaging (AFI) software. GLS was automatically calculated based on data from the apical four-, two-, and three-chamber views using the AFI software. LV systolic function was assessed based on LVEF and GLS. LV systolic function was considered reduced when LVEF $<50\%$ [24]. A GLS $>20\%$ was considered indicative of preserved global longitudinal LV function [26]. Echocardiography was performed by two experienced sonographers, accredited at the expert level in echocardiography. Intraclass correlation coefficient was used for assessment of intra-observer and inter-observer variability. The inter- and intra-observer coefficients of variation were below 4% and 5%, respectively for all echocardiographic parameters.

Follow-up

The primary outcome was the composite of major cardiovascular adverse events (MACEs) at 1 year that included cardiovascular death, non-fatal MI, non-fatal stroke, and HF-related readmissions. Cause of death was ascertained from hospital records and death registry. Information on HF-related hospitalization was obtained from hospital records, primary care physicians in the outpatient department and telephone contact with the patients or family members and by the HF case managers. HF-related readmissions were defined as admission because of dyspnea with objective signs of pulmonary congestion and treatment with intravenous diuretic agents. All follow-up data for all patients were available until this time.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and

Table 2. Baseline patient Characteristics

Variables	All patients	T1MI	T2MI	P
Number of patients	161	87	74	
Age, years, Me (IQR)	63 (55; 69.5)	60 (53; 68)	65 (57; 70)	0.039
Men, n (%)	102 (63.4)	61 (70.1)	41 (55.4)	0.071
ST elevation, n (%)	67 (41.6)	61 (70.1)	6 (8.1)	<0.001
Hypertension, n (%)	141 (87.6)	71 (81.6)	70 (94.6)	0.016
Prior myocardial infarction, n (%)	23 (14.3)	8 (9.2)	15 (20.3)	0.069
Prior revascularization, n (%)	12 (7.5)	6 (6.9)	6 (8.1)	0.774
Chronic heart failure, n (%)	15 (9.3)	4 (4.6)	11 (14.9)	0.031
Diabetes mellitus, n (%)	23 (14.3)	10 (11.5)	13 (17.6)	0.367
Prior stroke/TIA, n (%)	12 (5.5)	7 (8.0)	5 (6.8)	1.0
Atrial fibrillation, n (%)	10 (6.2)	2 (2.3)	8 (10.8)	0.045
Chronic kidney disease, n (%)	5 (3.1)	2 (2.3)	3 (4.1)	0.662
Peripheral artery disease, n (%)	1 (0.6)	0 (0)	1 (1.4)	0.460
Chronic obstructive pulmonary disease, n (%)	20 (13.4)	10 (11.5)	10 (13.5)	0.812
Systolic BP, mm Hg, Me (IQR)	140 (120, 166.5)	130 (115, 140)	170 (145, 180)	<0.001
Heart rate, bpm, Me (IQR)	80 (68, 92.5)	76 (68, 88)	85 (74, 100)	0.005
Troponin, ng/mL, Me (IQR)	0.58 (0.1; 3.91)	1.78 (0.1; 17.1)	0.26 (0.09; 1.11)	<0.001
Hemoglobin, g/L, Me (IQR)	141 (129; 149.5)	143 (134; 153)	135.5 (120.7; 140)	<0.001
Creatinine, μ mol/L Me (IQR)	97 (86; 112)	96 (85; 108)	98 (86; 118.5)	0.317
Non-obstructive coronary artery disease, n (%)	32 (19.9)	0 (0)	32 (43.2)	<0.001
Obstructive coronary artery disease, n (%)	129 (80.1)	87 (100)	42 (56.7)	<0.001
1 vessel, n (%)	29 (18)	21 (24.1)	8 (10.8)	0.039
2 vessels, n (%)	30 (18.6)	18 (20.7)	12 (16.2)	0.545
3 vessels, n (%)	70 (43.5)	48 (55.2)	22 (29.7)	0.001
Percutaneous coronary intervention, n (%)	120 (74.5)	86 (98.9)	34 (45.9)	<0.001
Beta-blockers, n (%)	150 (93.2)	82 (94.3)	68 (91.9)	0.756
ACEi/ARBs, n (%)	144 (89.4)	78 (89.7)	66 (89.2)	1.0
Aspirin, n (%)	147 (91.3)	87 (100)	60 (81.1)	<0.001
P2Y ₁₂ inhibitors, n (%)	158 (98.1)	87 (100)	71 (95.9)	0.095
Statins, n (%)	158 (98.1)	87 (100)	71 (95.9)	0.095
Anticoagulants, n (%)	18 (11.2)	3 (3.4)	15 (20.3)	0.001
Primary cause of supply-demand imbalance				
Coronary vasospasm, n (%)	-	-	4 (5.4)	-
Anemia, n (%)	-	-	11 (14.9)	-
Severe hypertension, n (%)	-	-	51 (58.9)	-
Respiratory infection, n (%)	-	-	7 (9.5)	-
Tachyarrhythmia, n (%)	-	-	19 (25.7)	-
Bradyarrhythmia, n (%)	-	-	4 (5.4)	-
Number of supply-demand imbalance etiologies				
Single, n (%)	-	-	56 (75.7)	-
Multiple, n (%)	-	-	18 (24.3)	-

T1MI – type 1 myocardial infarction, T2MI – type 2 myocardial infarction, ACEi – angiotensin-converting enzyme inhibitors, ARBs – angiotensin II receptor blockers, BP – blood pressure, IQR – interquartile range, Me – median, TIA – transient ischemic attack

MedCalc Statistical Software version 20.2 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium). Quantitative variables are presented as mean $\pm$ standard deviation (SD) in normal distribution or median (Me) and interquartile range (IQR) in non-normal distribution. Qualitative variables are presented as frequency and percentage. Data distribution was verified by Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests. Comparisons of categorical variables were performed by chi-squared and Fisher's exact tests. Continuous variables were assessed using paired or unpaired Student's t test or the Mann-Whitney U

test. Univariate logistic regression analysis was used to identify associations with MACEs, generating odds ratios (OR) and their 95% confidence intervals (CIs). To assess prediction ability of continuous variables, receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed with determining area under the curves (AUCs), their 95% CI, sensitivity, specificity and cut-off value for logistic regression analysis. All factors associated with MACEs then were entered to multivariate logistic regression analysis by stepwise method. All analyses with P values <0.05 were considered significant.

Table 3. Echocardiographic data of patients with type 1 and type 2 myocardial infarction

Variable	All patients (n=161)	T1MI (n=87)	T2MI (n=74)	P
LV systolic function				
LV EF, %, Me (IQR)	45 (40; 54)	45 (40; 48)	47.5 (40; 56)	0.032
LV EF ≥50%, n (%)	54 (33.5)	21 (24.1)	33 (44.6)	0.014
41-49%, n (%)	64 (39.8)	42 (48.3)	22 (29.7)	
≤40%, n (%)	43 (26.7)	24 (27.6)	19 (25.7)	
GLS, %, Me (IQR)	13.9 (11.1; 17.1)	13.9 (11.4; 17.1)	13.4 (10.1; 16.8)	0.332
Hypo-/akinesia, n (%)	100 (62.1)	66 (75.9)	34 (45.9)	<0.001
Dyskinesia, n (%)	16 (9.9)	13 (14.9)	3 (4.1)	0.032
LV diastolic function				
E-wave, cm/sec, Me (IQR)	70.7 (55.3; 83)	70.9 (52.8; 82)	69.3 (56.7; 83.1)	0.908
A-wave, cm/sec, Me (IQR)	74.4 (60.9; 88)	71 (61; 86)	75.2 (56.8; 89.8)	0.957
E/A ratio, Me (IQR)	0.86 (0.71; 1.29)	0.87 (0.73; 1.19)	0.86 (0.67; 1.42)	0.769
E/A ≤0.8, n (%)	71 (44.1)	39 (44.8)	32 (43.2)	0.874
E/A >0.8 и <2, n (%)	78 (48.4)	47 (54.0)	31 (41.9)	0.155
E/A ≥2, n (%)	12 (7.5)	1 (1.1)	11 (14.9)	0.001
TDI septal e' (cm/sec), Me (IQR)	6.4 (4; 8.9)	7 (5.2; 9.5)	6.1 (4; 9)	0.005
TDI lateral e' (cm/sec), Me (IQR)	8.7 (6; 10.9)	9 (7.7; 11)	8 (5; 10)	0.002
E/e' average, Me (IQR)	7.75 (5.94; 11.5)	7.15 (5.64; 9.21)	8.5 (6.37; 14.5)	0.006
E/e' average >14, n (%)	29 (18.0)	7 (8.0)	22 (29.7)	<0.001
E/e' average <10, n (%)	112 (69.6)	70 (80.5)	42 (56.8)	0.002
E/e' average ≥10 и ≤14, n (%)	20 (12.4)	10 (11.5)	10 (13.5)	0.812
DT, msec, Me (IQR)	176 (144; 237)	155 (136; 206)	187.5 (153.5; 233)	0.037
Diastolic dysfunction grade				
Normal, n (%)	32 (18.8)	10 (11.5)	18 (24.3)	
Grade I, n (%)	95 (59)	66 (75.9)	32 (43.2)	0.004
Grade II, n (%)	22 (13.7)	10 (11.5)	13 (17.6)	0.774
Grade III, n (%)	12 (7.5)	1 (1.1)	11 (14.9)	0.001
LA size				
LAVi, ml/m ² , Me (IQR)	32.9 (24.7; 41.5)	31.9 (25; 38.5)	34.2 (24.3; 45.5)	0.244
LAVi >34 ml/m ² , n (%)	78 (48.1)	37 (42.5)	41 (55.4)	0.116
RV systolic function				
TR velocity, m/sec, Me (IQR)	2.26 (1.58; 2.71)	1.52 (2.22; 2.70)	2.29 (1.59; 2.72)	0.105
TR velocity >2.8 m/sec, n (%)	32 (19.9)	17 (19.5)	15 (20.3)	1.0
PASP, mm Hg, Me (IQR)	26 (16; 35)	24.5 (15.8; 33.2)	26 (16; 35)	0.623
TAPSE, mm, Me (IQR)	20.5 (17; 23)	21 (18; 23)	20 (16; 24)	0.431
TAPSE/PASP, mm Hg, Me (IQR)	0.85 (0.57; 1.3)	0.89 (0.57; 1.3)	0.81 (0.51; 1.29)	0.393
RV FAC, %, Me (IQR)	46 (33; 56)	46 (36.2; 54.4)	45 (32.1; 54.8)	0.618
S', mm, Me (IQR)	12.9 (11; 14.9)	13 (11.4; 14.9)	12.6 (9; 15.4)	0.089
RV systolic dysfunction, n (%)	70 (43.5)	31 (35.6)	39 (52.7)	0.025
TAPSE <17 mm, n (%)	33 (20.5)	12 (13.8)	21 (28.4)	0.03
RV FAC <35%, n (%)	42 (26.1)	20 (23)	22 (29.7)	0.367
S' velocity <9.5 cm/sec, n (%)	23 (14.3)	4 (4.6)	19 (25.7)	<0.001
Valvular disease				
Aortic stenosis, n (%)	10 (6.2)	1 (1.2)	9 (12.2)	0.006
Mitral stenosis, n (%)	1 (0.6)	0 (0)	1 (1.4)	0.462
T1MI – type 1 myocardial infarction, T2MI – type 2 myocardial infarction, EF – ejection fraction, FAC – fractional area change, GLS – global longitudinal strain, IQR – interquartile range, LAVi – left atrial volume index, LV – left ventricle, PASP – pulmonary arterial systolic pressure, RV – right ventricle, TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion, TDI – tissue doppler imaging, TR – tricuspid regurgitation				

Results

Out of 241 patients with MI who underwent coronary angiography, 161 were included in the study after strict adjudication. Among them, 87 were classified as T1MI and 74 as T2MI. Eighty patients were excluded from the study as follows: 41 – due to clinical criteria indicating myocardial oxygen demand and

supply imbalance in T1MI, 39 – due to the absence of atherothrombosis signs on coronary angiography and provoking conditions for T2MI. The median age of T2MI patients was 65 years (males, 55.4%), while 8.1% had ST elevation. Patient characteristics are listed in Table 2. In T2MI patients, hypertension was commonly observed, along with prior MI and diabetes mellitus in one-fifth of cases. T2MI patients had lower median

Table 4. Prognostic performance of echocardiographic parameters in patients with type 2 myocardial infarction

Variables	Univariate Analysis, Odds ratio (95%CI)	P	Multivariate Analysis, Odds ratio (95%CI)	P
Prior myocardial infarction	3.8 (1.1-12.8)	0.03	16.6 (1.7-157.6)	0.015
GLS $\leq$ 9.6%	15.7 (4.2-58.8)	<0.001	17.3 (3.0-99.5)	0.001
e' average $\leq$ 5 cm/sec	5.1 (1.6-16.0)	0.005	11.2 (1.0-139.5)	0.06
E/e' average $>$ 11.59	5.5 (1.7-17.2)	0.004	1.4 (0.1-19.3)	0.822
PASP $>$ 25 mm Hg	3.7 (1.1-12.9)	0.036	2.0 (0.2-23.9)	0.595
TAPSE/PASP $\leq$ 0.8	5.0 (1.4-17.4)	0.011	4.5 (0.4-51.5)	0.229
E/A $\geq$ 2	5.1 (1.3-19.5)	0.017	1.4 (0.1-17.0)	0.768
LV EF	0.944 (0.888-1.005)	0.069	1.019 (0.934-1.111)	0.674

CI — confidence interval, EF — ejection fraction, GLS — global longitudinal strain, LV — left ventricle, PASP — pulmonary artery systolic pressure, TAPSE — tricuspid annular plane systolic excursion

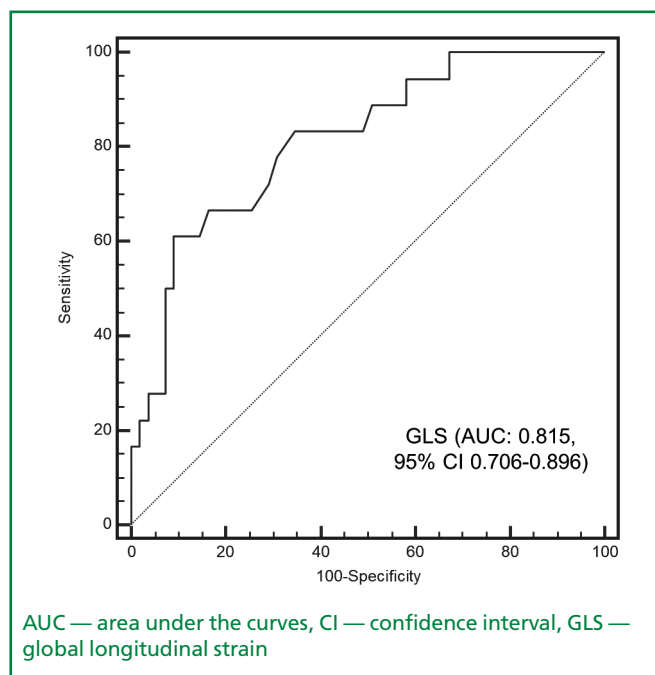


Figure 1. Receiver operating characteristic curve depicting the performance of global longitudinal strain in prediction of major adverse cardiovascular events in patients with type 2 myocardial infarction

serum troponin and hemoglobin levels compared to T1MI patients. Among the T2MI patients, 56.7% (42 of 74) had obstructive coronary artery disease, and 29.7% (22 patients) of them had three-vessel disease. PCI was indicated in 45.9% of T2MI patients. T2MI patients received evidence-based therapy, including beta-blockers, aspirin/clopidogrel, statins, and either angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers (ACEIs/ARBs) in over 90% of cases. The most common causes of supply-demand mismatch were severe hypertension (58.9% [51 of 74]), followed by tachyarrhythmia (32% [30 of 93]) and anemia (14.9% [11 of 74]).

LV systolic function

Among T2MI patients, the median LVEF was 47.5% (IQR: 40-56%), with 55.4% showing reduced EF (LVEF

$<$ 50%), while the median LVEF for T1MI patients was 45% (IQR: 40-48%), with reduced EF in 75.9% of cases (Table 3). The proportion of patients with LVEF $\leq$ 40% was similar between T1MI and T2MI, accounting for one-fourth of each. The median GLS was 13.4% for type 2 MI patients and 13.9% for type 1 MI patients, with no significant difference observed.

LV diastolic function.

Left atrial enlargement was noted in 55.4% of patients with T2MI and 42.5% of patients with T1MI, with no significant difference between the groups. Diastolic dysfunction was present in 75.7% of T2MI patients, with 32.5% having moderate or severe dysfunction. Elevated LV filling pressure, defined by an average E/e' ratio $\geq$ 14, was observed in 29.7% of T2MI patients compared to 8.0% in T1MI patients ($p<0.001$).

The median TR velocity was 2.29 m/s, and a velocity $>$ 2.8 m/s was found in 20.3% of T2MI patients (see Table 3). RV systolic dysfunction was more frequent in T2MI patients compared to T1MI patients (52.7% vs. 35.6%, $p=0.025$). Reduced RV FAC was present in 29.7%, and abnormal TAPSE was noted in 28.4% among T2MI patients.

Mitral and Aortic Valve Disease

Aortic stenosis was more frequent in T2MI patients compared to T1MI patients (12.2% vs 1.2%, $p=0.006$). Mitral stenosis was rare in both type 1 and type 2 MI, noted in only 1.4% of type 2 MI cases.

Factors associated with MACE during follow-up

There were 36 MACEs (including 3 deaths, 5 MIs, 2 strokes, and 26 HF-related readmissions) within 12 months, with 18 events for each MI type. Among T2MI patients, the echocardiographic factors associated with MACEs in the univariate analysis were GLS, e', E/e' ratio, PASP, TAPSE, TAPSE/PASP ratio, and E/A ratio (Table 4).

In the multivariate analysis, after adjusting for age, sex, and prior MI, GLS $\leq$ 9.6% (OR=17.3, 95% CI 3.0-99.5, $p=0.001$) and prior MI (OR=16.6, 95% CI 1.7-157.6, $p=0.015$) remained significantly associated with a heightened risk of MACEs. The ROC curve analysis demonstrated that GLS exhibited good discrimination in predicting MACEs among T2MI patients (AUC=0.815, 95% CI 0.706-0.896, $p<0.0001$, cut-off value =9.6%, sensitivity 61.1%, specificity 90.9%) (Fig. 1).

Table 5. Association between diastolic dysfunction grade and major adverse cardiovascular events in patients with type 1 and type 2 myocardial infarction

Diastolic dysfunction grade	Type 1 myocardial infarction	P	Type 2 myocardial infarction	P
	Odds ratio (95%CI)		Odds ratio (95%CI)	
I	6.9 (0.8-55.7)	0.068	2.2 (0.7-7.7)	0.1134
II	2.5 (0.3-21.6)	0.390	1.5 (0.4-5.6)	0.553
III	-	-	5.1 (1.3-19.5)	0.017
CI – confidence interval				

Furthermore, when normal diastolic function was used as the reference, restrictive diastolic dysfunction grade was found to be significantly associated with an increased risk of MACEs in T2MI patients (OR=5.1, 95% CI, 1.3-18.5, $p=0.017$) (Table 5).

Discussion

In this study, we initially performed echocardiographic examinations to assess the prognostic value in patients with T2MI. Our findings revealed that T2MI patients had a higher LVEF compared to T1MI patients, and the proportion of patients with LVEF <50% was lower in the T2MI group. This observation could be attributed to the relatively low occurrence of new regional wall abnormalities in T2MI patients. In contrast, some previous studies reported lower LVEF in patients with T2MI, with values around 40-45% compared to 50% in T1MI patients [15-18]. However, another study showed no significant difference in LVEF between the two groups (LVEF of 54% for T2MI and 56% for T1MI, $p=0.172$) [18].

Using speckle-tracking echocardiography, we assessed global longitudinal LV systolic strain in T2MI patients, which was found to be 95.9% with a median GLS of 13.4%. GLS decrease was associated with an increased probability of MACEs during the 1-year follow-up, aligning with previously published studies [27-29]. This study is the first to demonstrate the clinical value of GLS in risk stratification among T2MI patients. For instance, Ersbøll et al. [29] studied 849 patients hospitalized with MI and LVEF >40% and found that GLS < 14% was associated with a three-fold increased risk of all-cause mortality and re-hospitalization for decompensated heart failure (Hazard ratio [HR] 3.21, 95% CI: 1.82-5.67, $p < 0.001$) within 2.5 years compared to the group with GLS $\geq 14\%$. Moreover, GLS < 14% was significantly associated with cardiovascular mortality (HR 12.7, 95% CI: 3.0-54.6, $p < 0.001$).

In this study, we identified LV diastolic dysfunction in 75.7% of patients with T2MI and 88.1% of patients with T1MI, which aligns with the literature data for MI [30, 31]. Notably, T2MI patients showed a higher occurrence of grade II and III LV diastolic dysfunction (32.5% vs 12.6%), leading to significant differences in echocardiographic parameters between T2MI and T1MI.

This could be attributed to higher rates of E/A ratio >2 and E/e' ratio >14 in T2MI, characteristic of the restrictive LV diastolic dysfunction. Severe LV diastolic dysfunction in our study was associated with an increased risk of MACEs, consistent with previous studies [32-34]. For instance, Pozzoli et al. [35] demonstrated that early (3-12 weeks) LV diastolic dysfunction (E/A ratio >1) after MI in patients with EF <40% ($n=107$) was associated with a higher risk of death, heart transplantation, and re-hospitalization for heart failure (HR 4.1, 95% CI 1.9-9.9, $p=0.0017$) during 2 years of follow-up.

The predominance of restrictive LV diastolic dysfunction in T2MI in our study could be attributed to markedly increased LV filling pressure, leading to increased left atrial pressure and eventually resulting in pulmonary hypertension. These findings are in the line with previously published data [36, 37]. Both Pozzoli et al. [37] and Giannuzzi et al. [36] established a strong association between restrictive filling and pulmonary capillary wedge pressure in MI patients ($r=0.83$, $p < 0.001$).

Limited data were available on the echocardiographic characteristics of patients with T2MI. López-Cuenca et al. [18] conducted a study with 707 patients with T1MI and 117 patients with T2MI, revealing higher rates of aortic stenosis (24% vs. 5%, $p < 0.001$) and mitral regurgitation (20% vs. 10%, $p=0.001$) in the T2MI group compared to T1MI. However, there were no significant differences in aortic and tricuspid regurgitation between the two groups. Aortic stenosis has been considered a clinical condition associated with myocardial oxygen demand and supply imbalance, leading to adjustments in T2MI diagnosis in some studies [17, 38-41]. For instance, Stein et al. [17] detected aortic stenosis in 10 (8%) of 127 patients with T2MI in their study. In a multicenter population-based prospective study with 4572 MI patients admitted to the intensive care unit, 862 (19%) cases were diagnosed with T2MI, and aortic stenosis was detected in 10% of these patients, consistent with our findings [39].

In our study, clinical conditions such as severe hypertension (58.9%), tachyarrhythmia (25.7%), anemia (14.9%), and respiratory infection (9.5%) were significant contributors to T2MI. However, in multivariate analysis, we did not find significant evidence of these factors increasing the risk of MACEs within 12 months. The role of these factors have

been demonstrated in previous studies, including anemia [42, 43], infections [43, 44], and provoking conditions [45]. This lack of significance may be attributed to the relatively small size of the type 2 MI cases in our study, which could have hindered to detect these associations.

With expanded echocardiography in these patients, we have contributed new data on the assessment of LV and RV function, as well as the risk stratification value of LV GLS. Our study has opened up new possibilities for using echocardiography, particularly the assessment of LV GLS, as a predictor of major adverse outcomes within 12 months (including death, recurrent MI, stroke, and HF-related rehospitalization). Additionally, our findings on the prevalence of restrictive LV diastolic dysfunction among T2MI patients and its related outcomes prompt further research.

The present study had several limitations. Firstly, the sample size was relatively small, and patient enrollment was restricted to the intensive care unit, making it difficult to generalize the results to the entire T2MI population. Some T2MI patients may have been hospitalized in other departments with comorbidities, potentially affecting echocardiography results. Additionally, not using tagged magnetic resonance imaging as

a reference method for evaluating GLS was a drawback. Furthermore, the study lacked the use of intravascular ultrasound or optical coherence tomography angiography to detect acute atherosclerotic plaque disruption or atherothrombosis, which could have aided in establishing MI type diagnosis and potentially introduced patient selection bias.

Conclusions

Among patients with T2MI, there were notable occurrences of both LV and RV dysfunctions. Echocardiographic evaluations, including speckle-tracking echocardiography, hold promise in predicting adverse outcomes for these individuals. Moreover, the significant association between grade III LV diastolic dysfunction and adverse outcomes highlights the potential of echocardiography in guiding management strategies for this high-risk patient group.

Relationships and Activities. None.

Funding. The study was performed with the support of "RUDN University Program 5-100".

References

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):237-269. DOI:10.1093/eurheartj/ehy462.
2. Vargas KG, Haller PM, Jäger B, et al. Variations on classification of main types of myocardial infarction: a systematic review and outcome meta-analysis. *Clin Res Cardiol*. 2019;108(7):749-762. DOI:10.1007/s00392-018-1403-3.
3. Chapman AR, Shah ASV, Lee KK, et al. Long-term outcomes in patients with type 2 myocardial infarction and myocardial injury. *Circulation*. 2018;137(12):1236-1245. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031806.
4. Bularga A, Hung J, Daghem M, et al. Coronary Artery and Cardiac Disease in Patients with Type 2 Myocardial Infarction: A Prospective Cohort Study. *Circulation*. 2022;145(16):1188-1200. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058542.
5. Raphael CE, Roger VL, Sandoval Y, et al. Incidence, Trends and Outcomes of Type 2 Myocardial Infarction in a Community Cohort. *Circulation*. 2020;141(6):454-463. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043100.
6. St John Sutton M, Lee D, Rouleau JL, et al. Left ventricular remodeling and ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *Circulation*. 2003;107(20):2577-2582. DOI:10.1161/01.cir.0000070420.51787.a8.
7. Gaudron P, Eilles C, Kugler I, Ertl G. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. Potential Mechanisms and Early Predictors. *Circulation*. 1993;87(3):755-763. DOI:10.1161/circ.89.4.8149558.
8. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: Experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 1990;81(4):1161-1172. DOI:10.1161/01.CIR.81.4.1161.
9. Minicucci MF, Azevedo PS, Polegato BF, et al. Heart failure after myocardial infarction: Clinical implications and treatment. *Clin Cardiol*. 2011;34(7):410-414. DOI:10.1002/clc.20922.
10. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of Diastolic Filling of Left Ventricle in Health and Disease: Doppler Echocardiography Is the Clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(1):8-18. DOI:10.1016/S0735-1097(97)00144-7.
11. Ohno M, Cheng C, Little WC. Mechanism of Altered Patterns of Left Ventricular Filling During the Development of Congestive Heart Failure. *Circulation*. 1994;89:2241-2250.
12. Piccolo R, Niglio T, Spinelli L, et al. Reperfusion correlates and clinical outcomes of right ventricular dysfunction in patients with inferior ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2014;114(2):243-249. DOI:10.1016/j.amjcard.2014.04.034.
13. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: Pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation*. 2008;117(13):1717-1731. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.653584.
14. Di Bella G, Siciliano V, Aquaro GD, et al. Right ventricular dysfunction: an independent and incremental predictor of cardiac deaths late after acute myocardial infarction. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015;31(2):379-387. DOI:10.1007/s10554-014-0559-9.
15. Saaby L, Poulsen TS, Diederichsen ACP, et al. Mortality rate in type 2 myocardial infarction: Observations from an unselected hospital cohort. *Am J Med*. 2014;127(4):295-302. DOI:10.1016/j.amjmed.2013.12.020.
16. Saaby L, Poulsen TS, Hosbond S, et al. Classification of myocardial infarction: Frequency and features of type 2 myocardial infarction. *Am J Med*. 2013;126(9):789-797. DOI:10.1016/j.amjmed.2013.02.029.
17. Stein GY, Herscovici G, Korenfeld R, et al. Type-II myocardial infarction — patient characteristics, management and outcomes. *PLoS One*. 2014;9(1):e84285. DOI:10.1371/journal.pone.0084285.
18. López-Cuenca A, Gómez-Molina M, Flores-Blanco PJ, et al. Comparison between type-2 and type-1 myocardial infarction: clinical features, treatment strategies and outcomes. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(1):15-22. DOI:10.11909/j.issn.1671-5411.2016.01.014.
19. Ambrose JA, Winters SL, Stern A, et al. Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5(3):609-616. DOI:10.1016/S0735-1097(85)80384-3.
20. Qiao J, Fishbein MC. The Severity of Coronary Atherosclerosis at Sites of Plaque Rupture With Occlusive Thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17(5):1138-1142. DOI:10.1016/0735-1097(91)90844-Y.
21. Landes U, Bental T, Orvin K, et al. Type 2 myocardial infarction: A descriptive analysis and comparison with type 1 myocardial infarction. *J Cardiol*. 2016;67(1):51-56. DOI:10.1016/j.jjcc.2015.04.001.
22. Ruane L, Buckley T, Hoo SYS, et al. Triggering of acute myocardial infarction by respiratory infection. *Intern Med J*. 2017;47(5):522-529. DOI:10.1111/imj.13377.
23. Ibanez B, James S, Agewall S, et al; ESC Scientific Document Group (2018). 2017 ESC Guidelines for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting With ST-segment Elevation. *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-177. DOI:10.1093/eurheartj/ehx393.
24. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-271. DOI:10.1093/ehjci/jev014.
25. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314. DOI:10.1093/ehjci/jev082.
26. Favot M, Courage C, Ehrman R, et al. Strain Echocardiography in Acute Cardiovascular Diseases. *West J Emerg Med*. 2016;17(1):54-60. DOI:10.5811/westjem.2015.12.28521.

27. Munk K, Andersen NH, Terkelsen CJ, et al. Global left ventricular longitudinal systolic strain for early risk assessment in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous intervention. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25(6):644-651. DOI:10.1016/j.echo.2012.02.003.
28. Bendary A, Tawfeek W, Mahros M, Salem M. The predictive value of global longitudinal strain on clinical outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and preserved systolic function. *Echocardiography.* 2018;35(7):915-921. DOI:10.1111/echo.13866.
29. Ersbøll M, Valeur N, Mogensen UM, et al. Prediction of all-cause mortality and heart failure admissions from global left ventricular longitudinal strain in patients with acute myocardial infarction and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(23):2365-2373. DOI:10.1016/j.jacc.2013.02.061.
30. Poulsen SH, Jensen SE, Egstrup K. Longitudinal changes and prognostic implications of left ventricular diastolic function in first acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1999;137(5):910-918.
31. Azozi A, Youssef A, Alshehri A, et al. Correlation between ST segment shift and cardiac diastolic function in patients with acute myocardial infarction. *J Electrocardiol.* 2018;51(4):592-597. DOI:10.1016/j.jelectrocard.2018.03.006.
32. Meta-Analysis Research Group in Echocardiography (MeRGE) AMI Collaborators, Møller JE, Whalley GA, et al. Independent prognostic importance of a restrictive left ventricular filling pattern after myocardial infarction: an individual patient meta-analysis: Meta-analysis research group in echocardiography acute myocardial infarction. *Circulation.* 2008;117(20):2591-2598. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.738625.
33. Zhou Y, Liu L, Cheng T, et al. Grade 3 Echocardiographic Diastolic Dysfunction Is Associated With Increased Risk of Major Adverse Cardiovascular Events After Surgery: A Retrospective Cohort Study. *Anesth Analg.* 2019;129(3):651-658. DOI:10.1213/ANE.0000000000003807.
34. Halley CM, Houghtaling PL, Khalil MK, et al. Mortality rate in patients with diastolic dysfunction and normal systolic function. *Arch Intern Med.* 2011;171(12):1082-1087. DOI:10.1001/archinternmed.2011.244.
35. Pozzoli M, Capomolla S, Sanarico M, et al. Doppler evaluations of left ventricular diastolic filling and pulmonary wedge pressure provide similar prognostic information in patients with systolic dysfunction after myocardial infarction. *Am Heart J.* 1995;129(4):716-725. DOI:10.1016/0002-8703(95)90321-6.
36. Giannuzzi P, Imbarato A, Temporelli PL, et al. Doppler-derived mitral deceleration time of early filling as a strong predictor of pulmonary capillary wedge pressure in postinfarction patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23(7):1630-1637. DOI:10.1016/0735-1097(94)90667-X.
37. Pozzoli M, Capomolla S, Opasich C, et al. Left ventricular filling pattern and pulmonary wedge pressure are closely related in patients with recent anterior myocardial infarction and left ventricular dysfunction. *Eur Heart J.* 1992;13(8):1067-1073. DOI:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060315.
38. Sandoval Y, Smith SW, Sexton A, et al. Type 1 and 2 Myocardial Infarction and Myocardial Injury: Clinical Transition to High-Sensitivity Cardiac Troponin I. *Am J Med.* 2017;130(12):1431-1439.e4. DOI:10.1016/j.amjmed.2017.05.049.
39. Putot A, Jeanmichel M, Chague F, et al. Type 2 Myocardial Infarction: A Geriatric Population-based Model of Pathogenesis. *Aging Dis.* 2020;11(1):108-117. DOI:10.14336/AD.2019.0405.
40. Gard A, Lindahl B, Batra G, et al. Diagnosing type 2 myocardial infarction in clinical routine. A validation study. *Scand Cardiovasc J.* 2019;53(5):259-265. DOI:10.1080/14017431.2019.1638961.
41. Smilowitz NR, Weiss MC, Mauricio R, et al. Provoking conditions, management and outcomes of type 2 myocardial infarction and myocardial necrosis. *Int J Cardiol.* 2016;218:196-201. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.05.045.
42. Cediel G, Sandoval Y, Sexton A, et al. Risk Estimation in Type 2 Myocardial Infarction and Myocardial Injury: The TARRACO Risk Score. *Am J Med.* 2018;132(2):217-226. DOI:10.1016/j.amjmed.2018.10.022.
43. Putot A, Derrida SB, Zeller M, et al. Short-Term Prognosis of Myocardial Injury, Type 1, and Type 2 Myocardial Infarction in the Emergency Unit. *Am J Emerg Med.* 2018;131(10):1209-1219. DOI:10.1016/j.amjmed.2018.04.032.
44. Putot A, Chague F, Manckoundia P, et al. Post-Infectious Myocardial Infarction: New Insights for Improved Screening. *J Clin Med.* 2019;8(6):827. DOI:10.3390/jcm8060827.
45. Hoang TH, Lazarev PV, Maiskov VV, et al. Concordance and Prognostic Relevance of Angiographic and Clinical Definitions of Myocardial Infarction Type. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2021;26(5):463-472. DOI:10.1177/10742484211005929.

Сведения об Авторах/About the Authors

Хоанг Чьонг Хюй [Hoang Truong Huy]
eLibrary SPIN 5684-0275, ORCID 0000-0002-2013-2647
Майсков Виктор Викторович [Maiskov Victor V.]
eLibrary SPIN 7370-7545, ORCID 0009-0002-2135-2606
Мерай Имад Ахмадович [Merai Imad A.]
eLibrary SPIN 4477-7559, ORCID 0000-0001-6818-8845

Сафарова Айтен Фуад [Safarova Ayten F.]
eLibrary SPIN 2661-6501, ORCID 0000-0003-2412-5986
Кобалава Жанна Давидовна [Kobalava Zhanna D.]
eLibrary SPIN 9828-5409, ORCID 0000-0002-5873-1768

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Фармакогенетика и фармакокинетика ривароксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек

Шаталова Н. А.^{1*}, Сычев Д. А.¹, Мирзаев К. Б.¹, Кочетков А. И.¹, Эбзеева Е. Ю.¹,
Дашабылова В. Б.¹, Бочков П. О.¹, Тучкова С. Н.¹, Глаголев С. В.²

¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия

²Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Цель. Изучить взаимосвязь между наличием полиморфных вариантов генов *ABCB1* (*rs2032582*, *rs1045642*, *rs1128503*), *CYP3A5* (*rs776746*), *CYP3A4* (*rs35599367*) и *CYP2J2* (*rs890293*) и остаточной равновесной концентрации (*C_{min,ss}*) ривароксабана у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) и хронической болезнью почек (ХБП) 3 и 4 стадий.

Материал и методы. В исследование включены 123 пациента в возрасте от 52 до 97 лет (медиана возраста 82 года) с ФП в сочетании с ХБП 3 и 4 стадий. Выполнены фармакокинетическое и фармакогенетическое тестирования.

Результаты. *C_{min,ss}* и остаточная концентрация, скорректированная по дозе (*C_{min,ss}/D*) ривароксабана были статистически значимо выше у пациентов с генотипом *TT*, чем с генотипом *CT* по полиморфному варианту *rs1045642* гена *ABCB1* (*C_{min,ss}* 60,5 [36,7;173] нг/мл и 54,8 [23,1;97,3] нг/мл, соответственно, *p*=0,016; *C_{min,ss}/D* 4,06 [2,3;8,1] нг/мл/мг и 2,2 [1,1;4,9] нг/мл/мг, соответственно, *p*=0,006). У пациентов, имеющих *T* аллель (генотипы *CT* и *TT*), по сравнению с носителями генотипа *CC*, *C_{min,ss}* и *C_{min,ss}/D* были статистически значимо выше (*C_{min,ss}* 60,5 [36,7;173] нг/мл и 45,8 [20,9;82,3] нг/мл, соответственно, *p*=0,029; *C_{min,ss}/D* 4,06 [2,3;8,1] нг/мл/мг и 2,6 [1,2;4,8] нг/мл/мг, соответственно, *p*=0,014). Также *C_{min,ss}* и *C_{min,ss}/D* были статистически значимо выше у пациентов с генотипом *TT* по полиморфному варианту *rs2032582* гена *ABCB1*, чем у пациентов с генотипом *GG* (*p*=0,02 и *p*=0,016, соответственно). *C_{min,ss}* и *C_{min,ss}/D* у носителей аллеля *T* (генотипы *GT* и *TT*) были статистически значимо выше, чем у гомозигот по аллелю *T* (*C_{min,ss}* 57,1 [27,7;106,0] нг/мл против 37,6 [18,6;61,7] нг/мл, соответственно, *p*=0,024; *C_{min,ss}/D* 3,6 [1,7;7,4] нг/мл/мг против 2,3 [1,1;4,09] нг/мл/мг, соответственно, *p*=0,032). Не было выявлено различий *C_{min,ss}* и *C_{min,ss}/D* ривароксабана при сравнении генотипов *TC*, *CC* и *TT* полиморфизма *rs1128503* гена *ABCB1*. При сравнении *C_{min,ss}* и *C_{min,ss}/D* ривароксабана среди носителей генотипов *AG* и *GG* полиморфизма *rs776746* гена *CYP3A5* *rs776746A>G* не было выявлено статистической значимости (*p*>0,05). Также не обнаружено различий *C_{min,ss}* и *C_{min,ss}/D* при сравнении носителей генотипов *CC* и *CT* полиморфизма *rs35599367* гена *CYP3A4*, и носителей *CC* и *AC* полиморфизма *rs890293* гена *CYP2J2* (*p*>0,05).

Заключение. Носительство аллелей *T* по полиморфным вариантам *rs1045642* и *rs2032582* гена *ABCB1* влияет на *C_{min,ss}* и *C_{min,ss}/D* ривароксабана.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек, ривароксабан, фармакокинетика, фармакогенетика.



Для цитирования: Шаталова Н. А., Сычев Д. А., Мирзаев К. Б., Кочетков А. И., Эбзеева Е. Ю., Дашабылова В. Б., Бочков П. О., Тучкова С. Н., Глаголев С. В. Фармакогенетика и фармакокинетика ривароксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(5):470-478. DOI: 10.20996/1819-6446-2023-2970. EDN DZRUEP

Pharmacogenetics and pharmacokinetics of rivaroxaban in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease

Shatalova N. A.^{1*}, Sychev D. A.¹, Mirzoev K. B.¹, Kochetkov A. I.¹, Ebzeeva E. Y.¹, Dashabylova V. B.¹, Bochkov P. O.¹, Tuckova S. N.¹, Glagolev S. V.²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

²Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Aim. To study the possible relationship between polymorphic variants of *ABCB1* (*rs2032582*, *rs1045642*, *rs1128503*), *CYP3A5* (*rs776746*), *CYP3A4* (*rs35599367*) and *CYP2J2* (*rs890293*) genes with residual equilibrium concentrations (*C_{min,ss}*) of rivaroxaban in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) and stage 3 and 4 chronic kidney disease (CKD).

Material and methods. A total of 123 patients 52 to 97 years old (median age, 82 years) with AF in combination with stage 3 and 4 CKD were included in the study. Each patient underwent a pharmacogenetic and pharmacokinetic study.

Results. *C_{min,ss}* and dose-adjusted concentration (*C_{min,ss}/D*) of rivaroxaban were significantly higher in patients with the *TT* genotype than with the *CT* genotype of the polymorphic variant *rs1045642* of the *ABCB1* gene (*C_{min,ss}* 60,5 [36,7;173] ng/ml and 54,8 [23,1;97,3] ng/ml, respectively, *p*=0,016; *C_{min,ss}/D* 4,06 [2,3;8,1] ng/ml/mg and 2,2 [1,1;4,9] ng/ml/mg, *p*=0,006). In patients with the *T* allele (*CT* and *TT* genotypes), compared with *CC* genotype carriers, *C_{min,ss}* and *C_{min,ss}/D* were significantly higher (*C_{min,ss}* 60,5 [36,7;173] ng/ml and 45,8 [20,9;82,3] ng/ml, respectively, *p*=0,029; *C_{min,ss}/D* 4,06 [2,3;8,1] ng/ml/mg and 2,6 [1,2;4,8] ng/ml/mg, respectively, *p*=0,014). Also, *C_{min,ss}* and *C_{min,ss}/D* was significantly higher in patients with the *TT* genotype according to the polymorphic variant *rs2032582* of the *ABCB1* gene than in patients with the *GG* genotype (*p*=0,02 and *p*=0,016 respectively). *C_{min,ss}* and *C_{min,ss}/D* in *T* allele (*GT* and *TT* genotypes) carriers were significantly higher than in *T* allele homozygotes (*C_{min,ss}* 57,1 [27,7;106,0] ng/ml versus 37,6 [18,6;61,7] ng/ml respectively, *p*=0,024; *C_{min,ss}/D* 3,6 [1,7;7,4] ng/ml/mg versus 2,3 [1,1;4,09] ng/ml/mg respectively, *p*=0,032). Differences in *C_{min,ss}* and *C_{min,ss}/D* of rivaroxaban were detected when comparing *TC*, *CC* and *TT* genotypes of polymorphism *rs1128503* of the *ABCB1* gene. When comparing *C_{min,ss}* and *C_{min,ss}/D* of rivaroxaban among carriers of *AG* and *GG* genotypes of the *rs776746* polymorphism of the *CYP3A5* *rs776746A>G* gene, no significance was detected (*p*>0,05). Also, no difference in *C_{min,ss}* and *C_{min,ss}/D* was found when comparing carriers of the *CC* and *CT* genotypes of the *rs35599367* polymorphism of the *CYP3A4* gene, and carriers of the *CC* and *AC* genotypes of the *rs890293* polymorphism of the *CYP2J2* gene (*p*>0,05).

Conclusion. The carriage of *T* allele by polymorphic variants *rs1045642* and *rs2032582* of the *ABCB1* gene affects *C_{min,ss}* and *C_{min,ss}/D* of rivaroxaban.

Keywords: atrial fibrillation, chronic kidney disease, rivaroxaban, pharmacokinetics, pharmacogenetics.

For citation: Shatalova N. A., Sychev D. A., Mirzoev K. B., Kochetkov A. I., Ebzeeva E. Y., Dashabylova V. B., Bochkov P. O., Tuchkova S. N., Glagolev S. V. Pharmacogenetics and pharmacokinetics of rivaroxaban in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(5):470-478. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2970. EDN DZRUEP

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): shatalova_23-1994@mail.ru

Received/Поступила: 04.10.2023

Review received/Рецензия получена: 26.10.2023

Accepted/Принята в печать: 07.11.2023

Введение

Одним из наиболее часто встречающихся нарушений ритма, при котором возрастает риск развития ишемического инсульта, является фибрилляция предсердий (ФП) [1]. Сочетание ФП и хронической болезни почек (ХБП) приводит к увеличению риска тромбоэмболических осложнений и кровотечений, ассоциированных с приемом оральных антикоагулянтов [2]. У пациентов с ФП основополагающей тактикой лечения в целях профилактики кардиоэмболического инсульта является антикоагулянтная терапия, в настоящее время – преимущественно прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК) [3, 4]. В ряде исследований данные препараты доказали лучший профиль безопасности, имеют преимущество в виде стандартной фиксированной дозировки, удобство использования ввиду отсутствия необходимости контроля международного нормализованного отношения в отличие от варфарина [5]. Несмотря на меньший риск кровотечений по сравнению с антагонистом витамина К, геморрагические осложнения при приеме ПОАК безусловно возникают: например, в наблюдательных исследованиях общий риск значимых кровотечений на фоне приема данных препаратов составлял от 1% до 3% в год, в том числе за счет развития геморрагического инсульта [6-9].

Ривароксaban относится к высокоселективным ингибиторам фактора Ха. Основной метаболизм происходит за счет ферментов CYP3A4/5 и CYP2J2 [10]. Ривароксaban также является субстратом мембранных эффлюксных белков-транспортёров Р-гликопротеина (Р-gp) и ATP-binding cassette subfamily G member 2 ABCG2 (члена 2 подсемейства G АТФ-связывающей кассеты, белок ABCG2) [11] и выводится в неизмененном виде с мочой (36%), с калом (7%) [12].

Разнообразные полиморфные варианты генов, кодирующих информацию о белках-переносчиках и изоферментах, оказывают влияние на их функцию и, соответственно, могут увеличивать риск кровотечений, ассоциированных с приемом ПОАК [13].

До настоящего времени влияние полиморфных вариантов генов на фармакокинетику ПОАК изучено недостаточно, что диктует необходимость прове-

дения дальнейших исследований. Так, в настоящее время существуют исследования, демонстрирующие влияние полиморфизма различных генов (*ABCB1*, *ABCG2*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2J2*) на метаболизм, биодоступность и индивидуальную вариабельность концентрации и терапевтического эффекта ривароксана [14-16], однако их результаты противоречивы. Также отсутствуют данные о влиянии носительства различных аллелей и генотипов по полиморфным маркерам генов *ABCB1*, *ABCG2*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2J2* на уровни остаточной равновесной концентрации ривароксана ($C_{min,ss}$) у пациентов с ФП с различными стадиями ХБП.

Цель исследования: изучить возможную взаимосвязь между наличием полиморфных вариантов генов *ABCB1* (*rs2032582*, *rs1045642*, *rs1128503*), *CYP3A5* (*rs776746*), *CYP3A4* (*rs35599367*) и *CYP2J2* (*rs890293*) с уровнем $C_{min,ss}$ ривароксана у пациентов с ФП и ХБП 3 и 4 стадии (С3 и С4).

Материал и методы

Протокол исследования рассмотрен и одобрен этическим комитетом Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России (Протокол № 15 от 25 октября 2021 г.). Исследование проводилось с ноября 2021 г. по июнь 2023 г. на базе отделений терапевтического профиля госпиталя для ветеранов войн № 2 Департамента здравоохранения Москвы.

Дизайн исследования: поперечное (одномоментное).

Критерии включения: пациенты обоего пола 18 лет и старше с ФП неклапанной этиологии с риском по шкале $CHA_2DS_2-VASc \geq 1$ балла для мужчин и ≥ 2 баллов для женщин, принимающие ривароксaban, в сочетании с ХБП С3 и С4 стадиями в соответствии с определением KDIGO 2012 г. наличие подписанного информированного согласия [17]. Критерии невключения в исследуемую группу: возраст <18 лет, беременность, лактация, пациенты с протезированными клапанами или митральным стенозом средней/тяжелой степени, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <15 мл/мин/1,73 м² по CKD-EPI, клиренс креатинина

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	Группа 1 ФП + ХБП С3а n=63	Группа 2 ФП + ХБП С3б,4 n=60	P
Средний возраст, лет	82 [74;85]	82 [74;88]	0,648
Женщины / мужчины, n (%)	46 (73)/17(27)	42 (69)/18 (31)	0,639
Пароксизмальная форма ФП, n (%)	30 (48)	33 (55)	0,580
Постоянная форма ФП, n (%)	26 (41)	19 (32)	0,453
Персистирующая форма ФП, n (%)	4 (11)	8 (13)	0,235
Пациенты с высоким риском ТЭО (по шкале CHA ₂ DS ₂ -VAsC ≥3 баллов для женщин и ≥2 баллов для мужчин), n (%)	62 (9)	56 (93)	0,387
Пациенты с высоким риском кровотечений (≥3 баллов поHAS-BLED), n (%)	10 (5,8)	11 (21)	0,724
Индекс массы тела, кг/м ²	31 [28;34]	28 [25;33]	0,101
Ожирение I-III ст., n (%)	38 (60)	27 (45)	0,106
АГ, n (%)	63 (100)	63 (100)	1
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	20 (32)	15 (25)	0,452
Инсульт в анамнезе, n (%)	8 (13)	12 (24)	0,282
ХСНФК I-III NYHA, n (%)	61 (99)	58 (95)	1
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	46 (66)	42 (68)	0,805
Анемия, n (%)	15 (29)	22 (37)	0,191
САД, мм рт.ст.	125 [115;132]	130 [120;140]	0,112
ДАД, мм рт. ст.	80 [70;81]	79 [70;80]	0,762
ЧСС, уд. /мин	74 [66;80]	72 [65;72]	0,801
Гемоглобин, г/л	133 [120;133]	122 [115;134]	0,026
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	208 [182;208]	210 [181;248]	0,910
Креатинин, мкмоль/л	95 [87;102]	130 [107;144]	<0,0001
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	53 [49;56]	40 [33;43]	<0,0001
Калий, ммоль/л	4,3 [4,0;4,7]	4,3 [3,9;4,6]	0,838
Данные представлены в виде Ме (25%; 75%), если не указано иное АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая почечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений			

Таблица 2. Сравнительная характеристика медикаментозной терапии у обследованных пациентов с ФП и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий (n, %)

Лекарственное средство	Группа 1 ФП + ХБП С3а n=63	Группа 2 ФП + ХБП С3б,4 n=60	P
Амиодарон	3 (4,8)	6 (10)	0,364
иАПФ/БРА	51 (81)	56(93)	0,111
Бета-адреноблокаторы	45 (71,4)	49 (83)	0,155
Петлевые диуретики	32 (51)	32 (54)	0,684
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	29(46)	33 (55)	0,356
Статины	40 (63,5)	43 (72)	0,126
Количество пациентов, получающих сахароснижающую терапию	13(20,6)	14 (23)	0,454
Инсулинотерапия	3(5)	4 (7)	1,000
Пероральные сахароснижающие препараты	13 (21)	9 (15)	0,552
ИПП	21 (33)	25 (41,6)	0,730
БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИПП — ингибиторы протонной помпы			

по формуле Кокрофта-Голта <15 мл/мин, обратимые причины ФП (оперативные вмешательства на сердце, тиреотоксикоз, злоупотребление алкоголем), клинически значимое активное кровотечение на момент включения, состояния, сопровождающиеся существенным повышением риска геморрагических событий (хирургические операции высокого риска, травмы

головного и спинного мозга, переломы в течение предыдущих 3 месяцев), постоянный прием антиагрегантных препаратов, обильное кровотечение любой локализации, состояние после перенесённого геморрагического инсульта (или ишемический инсульт с геморрагической трансформацией), внутричерепное кровотечение в анамнезе, анемия (Hb ≤100 г/л) или

Таблица 3. Распределение генотипов по полиморфным вариантам генов *ABCB1*, *CYP3A5* и *CYP3A4* среди обследованных пациентов с ФП и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий

Ген	Полиморфизм	Генотип	Количество пациентов, n (%)	Частота встречаемости аллелей, n (%)		Равновесие Харди-Вайнберга	
						χ^2	Pvalue
<i>ABCB1</i>	<i>rs1045642</i> (C3435T)	CC	26 (21,1)	C 88(46,3)	T 97(57,7)	0,6	0,8
		TC	62 (50,4)				
		TT	35 (28,4)				
<i>ABCB1</i>	<i>rs2032582</i>	GG	43 (34,9)	G 94(55,2)	T 80 (44,8)	3,14	0,08
		GT	51 (41,4)				
		TT	29 (23,5)				
<i>ABCB1</i>	<i>rs1128503</i>	CC	31 (25,2%)	C 91(49,5)	T 87(50,5)	3,1	0,08
		TC	60 (48,7)				
		TT	27 (21,9)				
<i>CYP3A5</i>	<i>rs776746</i>	GG	104 (84,6)	A 19(7,7)	G 123(92,3)	0,86	0,35
		AG	19 (15,4)				
		AA	0 (0)				
<i>CYP3A4</i>	<i>rs35599367</i>	CC	114 (92,6)	C 123(96,7)	T 9(3,6)	0,17	0,67
		CT	9 (7,4)				
		TT	0 (0)				
<i>CYP2J2</i>	<i>rs890293</i>	CC	114(92,6)	C123(96,7)	A9(3,6)	0,17	0,67
		AC	9 (7,4)				
		AA	0(0)				

тромбоцитопения (тромбоциты $\leq 90 \times 10^9$ /л) любой этиологии, пациенты с известными артериовенозными мальформациями, аневризмами сосудов, наличие некоторых сопутствующих заболеваний (системные заболевания соединительной ткани, заболевания крови, влияющие на гемостаз, онкологические заболевания, выраженная печеночная недостаточность (класс В и С по Чайлд-Пью), тяжелые психические расстройства), длительный прием препаратов, обладающих доказанным нефротоксическим действием, ожидаемая низкая приверженность лечению.

Для определения $C_{min,ss}$ ривароксабана производили взятие 4 мл крови через 24 часа после последнего приема препарата. С целью получения плазмы образцы крови центрифугировались при 3000 об./мин в течение 15 минут. С помощью жидкостного хроматографа Agilent 1200, совмещенного с масс-спектрометром Agilent 6410, определялась $C_{min,ss}$ ривароксабана.

В связи с тем, что пациенты получали препарат в различных дозах (15 и 20 мг) $C_{min,ss}$ ривароксабана была скорректирована относительно суточной дозы антикоагулянта ($C_{min,ss}/D$).

Фармакогенетическое исследование проведено с помощью метода полимеразной цепной реакции в реальном времени. Для генотипирования производилось взятие 4 мл крови. Используя ДНК-амплификатор CFX96 Touch Real Time System с помощью наборов "SNP-Скрин" проводился анализ полиморфных вариантов *rs2032582*, *rs1045642*, *rs1128503* гена *ABCB1*, *rs776746* гена *CYP3A5*, *rs35599367* гена *CYP3A4*, *rs890293* гена *CYP2J2*.

Вышеуказанные лабораторные (фармакогенетические и фармакокинетические) исследования прово-

дились на базе Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России.

Статистический анализ данных выполнен с использованием программы IBM SPSS Statistics Base 22.0. Нормальность распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для непрерывных переменных с нормальным распределением рассчитывали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение среднего (SD). При отклонении распределения параметров от нормального данные представляли в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей. Для сравнения количественных показателей использовались t-критерий Стьюдента либо критерий Манна-Уитни (в зависимости от характера распределения данных). С целью оценки взаимосвязи количественных показателей использовали метод простой линейной регрессии. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

В исследовании приняли участие 123 пациента в возрасте от 52 до 97 лет, которые были разделены на 2 группы: 1 группа – пациенты с ФП в сочетании с ХБП С3а (60 пациентов, медиана возраста 82 [74;85] лет, из них женщин 46 (73%), мужчин 17 (27%)), 2 группа – пациенты с ФП в сочетании с ХБП С3б и С4 (63 пациента, медиана возраста 82 [74;88] лет, 42 женщины (69%), 18 мужчин (31%)). Клинические характеристики обеих групп представлены в табл. 1. Между группами отсутствовали ста-

Таблица 4. $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ ривароксабана (Ме [C25; C75]) у обследованных пациентов с различными генотипами варианта *rs1045642* гена *ABCB1*

Генотип	CC n=26	CT n=62	TT n=35	P1-2	P1-3	P2-3
$C_{min,ss}$, нг/мл	34,8 [20,8;80,12]	54,8 [23,1;97,3]	60,5 [36,7;173]	0,311	0,323	0,016
$C_{min,ss}/D$, нг/мл/мг	3,2 [1,3;5,9]	2,2 [1,1;4,9]	4,06[2,3;8,1]	0,204	0,272	0,006
"P1-2" – различия между первой и второй группами, "P1-3" – различия между первой и третьей группами, "P2-3" – различия между второй и третьей группами						

Таблица 5. $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ ривароксабана (Ме [C25; C75]) у обследованных пациентов с различными генотипами варианта *rs2032582* гена *ABCB1*

Генотип	GG n=43	GT n=51	TT n=29	P1-2	P1-3	P2-3
$C_{min,ss}$, нг/мл	37,6 [18,6;61,7]	56,4 [25,2;105,2]	62,5 [38,2;122,3]	0,087	0,02	0,442
$C_{min,ss}/D$, нг/мл/мг	2,3 [1,1;4,09]	3,4 [1,5;6,4]	4,2 [2,2;6,8]	0,130	0,016	0,299
"P1-2" – различия между первой и второй группами, "P1-3" – различия между первой и третьей группами, "P2-3" – различия между второй и третьей группами						

статистически значимые различия по возрасту, полу пациентов, форме ФП, структуре сопутствующих заболеваний (кроме анемии). Не было также статистически значимых различий по значениям изучаемых параметров клинического (уровень гемоглобина, количество эритроцитов и тромбоцитов) и биохимического анализов крови, кроме уровня креатинина и СКФ (медиана уровня креатинина пациентов 1 группы 95 [87;102] мкмоль/л, у пациентов 2 группы 130 [107;144] мкмоль/л, соответственно, $p<0,0001$, уровень СКФ 53 [49;56] мл/мин/1,73 м², 40 [33;43] мл/мин/1,73 м² 1 и 2 групп, соответственно, $p<0,0001$). Разница уровней креатинина и СКФ является закономерной, так как группы были сформированы согласно стадиям ХБП. Также уровень гемоглобина пациентов 2 группы статистически значимо ниже по сравнению с пациентами 1 группы (медиана уровня гемоглобина пациентов 1 группы 122 [115;134] г/л, 2 группа – 133 [120;133] г/л, соответственно, $p=0,026$) (см. табл. 1). Различий в структуре сопутствующих заболеваний выявлено не было. Самой часто встречаемой сопутствующей патологией была артериальная гипертензия (АГ) – у 63 (100%) пациентов группы ФП в сочетании с ХБПС3а, и у 60 (100%) пациентов группы ФП в сочетании ХБПС3б,4 ($p>0,5$). На втором месте по встречаемости находится хроническая сердечная недостаточность (ХСН), данная патология была у 61 (99%) пациента 1 группы, и 58 (95%) пациентов 2 группы ($p>0,5$) (см. табл. 1).

Ривароксабан в дозе 20 мг в сутки получали 27 (43%) пациентов 1 группы и 22 (36%) больных 2 группы, ривароксабан в дозе 15 мг в сутки – 36 (57%) и 38 (64%) пациентов, соответственно (различия между группами статистически незначимы). При анализе лекарственных назначений обнаружено, что пациентам 2 группы статистически значимо чаще ($p=0,01$) были назначены необоснованно высокие дозы препарата (20 мг ривароксабана 1 раз

в сутки вместо рекомендуемых 15 мг 1 раз в сутки): среди пациентов 1 группы никто из пациентов не получал ривароксабан в необоснованно высоких дозах, во 2 группе таких пациентов было 10 (16,6%).

Лекарственные препараты, которые пациенты принимали для лечения сопутствующих заболеваний отражены в табл. 2.

Распределение генотипов всех изучаемых полиморфных вариантов генов *ABCB1*, *CYP3A5*, *CYP3A4*, *CYP2J2*, соответствовало равновесию Харди-Вайнберга (табл. 3).

При сравнении количества пациентов с различными генотипами по изучаемым полиморфным вариантам генов *ABCB1*, *CYP3A5*, *CYP3A4*, *CYP2J2* между двумя группами (ФП+ХБПС3а и ФП+ХБПС3б,4) выявлено единственное статистически значимое различие: пациентов с генотипом ТТ по полиморфному варианту *rs2032582* гена *ABCB1* во 2 группе было больше, чем в 1 группе (10 (16%) и 19 (31%), соответственно, $p<0,05$). При исследовании $C_{min,ss}/D$ статистически значимых различий между группами не обнаружено (медиана $C_{min,ss}/D$ в группе 1 (ФП+ХБП С3а) – 2,96 [1,37;6,39] нг/мл/мг, в группе 2 (ФП+ХБП С3б, С4) – 3,2 [1,3;4,9] нг/мл/мг, $p>0,05$) (табл. 5).

При анализе концентрации ривароксабана у пациентов с различными генотипами по полиморфному варианту *rs1045642* гена *ABCB1* выявлено, что $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ были статистически значимо выше у пациентов с генотипом ТТ, чем с генотипом СТ (табл. 4), $p=0,016$ и $p=0,006$, соответственно.

При сравнении значений концентрации ривароксабана у носителей аллеля Т (генотипы СТ и ТТ) и у пациентов, у которых этот аллель отсутствовал (генотип СС) не было обнаружено статистически значимых различий ($C_{min,ss}/D$ 3,2 [1,3;5,9] нг/мл/мг и 2,8 [1,3;5,8] нг/мл/мг, соответственно, $p=0,663$). Однако при сравнении концентрации ривароксаба-

на у пациентов, имеющих только Т аллель (генотип ТТ), и у пациентов, имеющих С аллель (генотипы СС и СТ), было выявлено, что $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ ривароксабана у пациентов с генотипом ТТ было статистически значимо выше, чем у пациентов – носителей аллеля С ($C_{min,ss}$ 60,5 [36,7;173] нг/мл и 45,8 [20,9;82,3] нг/мл, соответственно, $p=0,029$; $C_{min,ss}/D$ 60,5 [36,7;173] нг/мл/мг и 45,8 [20,9;82,3] нг/мл/мг, соответственно, $p=0,014$).

При сравнении значений концентрации ривароксабана у пациентов с различными генотипами по полиморфному варианту *rs2032582* гена *ABCB1* было отмечено, что $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ были статистически значимо выше у пациентов с генотипом ТТ, чем у пациентов с генотипом GG, $p=0,02$ и $p=0,016$, соответственно (табл. 5).

По аналогии с предыдущими расчетами, мы также разделили пациентов на 2 группы: с генотипом GG (носители аллеля G) и с генотипами GT и TT (носители аллеля T). Оказалось, что $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ у носителей аллеля T (генотипы GT и TT) были статистически значимо выше, чем у гомозигот по аллелю T ($C_{min,ss}$ 57,1 [27,7;106,0] нг/мл против 37,6 [18,6;61,7] нг/мл, соответственно, $p=0,024$; $C_{min,ss}/D$ 3,6 [1,7;7,4] нг/мл/мг против 2,3 [1,1;4,09] нг/мл/мг, соответственно, $p=0,032$).

У пациентов с различными генотипами по полиморфному варианту *rs1128503* гена *ABCB1* статистически значимых различий концентрации ривароксабана в крови не обнаружено: у пациентов с генотипом СС медиана $C_{min,ss}/D$ составила 2,4 [1,2;4,7] нг/мл/мг, у пациентов с генотипом СТ – медиана 3,2 [1,5;5,6] нг/мл/мг, у пациентов с генотипом ТТ – медиана 3,7 [2,0;4,9] нг/мл/мг. Также не выявлено статистически значимых различий концентрации ривароксабана у пациентов с генотипом СС и у носителей аллеля T (генотипы СТ и ТТ): медиана $C_{min,ss}/D$ 2,4 [1,2;4,7] нг/мл/мг против 3,4 [1,6;5,2] нг/мл/мг, соответственно ($p>0,05$).

При анализе $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ ривароксабана у пациентов в зависимости от генетического полиморфизма генов, кодирующих изоферменты цитохрома Р-450, не было выявлено статистически значимых различий. Так, у пациентов с различными полиморфными вариантами *rs776746* гена *CYP3A5* $6986A>G$ не было выявлено статистически значимых различий между значениями $C_{min,ss}/D$ в группе больных с генотипами AG (медиана $C_{min,ss}/D$ 3,0 [1,9;12,9] нг/мл/мг) и GG (Мед 3,2 [1,3;5,8] нг/мл/мг), $p>0,05$. Также не было отмечено статистически значимой разницы в $C_{min,ss}/D$ ривароксабана между группами пациентов с различными генотипами по полиморфному варианту *rs35599367* гена *CYP3A4*: медиана $C_{min,ss}/D$ 2,9 [1,3;5,3] нг/мл/мг в группе больных с генотипом СС и 3,8 [1,1;8,6] нг/мл/мг в группе пациентов с генотипом СТ, $p>0,05$. При сравнении $C_{min,ss}/D$ ривароксабана в группах больных с различными генотипами по полиморфному вариан-

ту *rs890293* гена *CYP2J2* статистически значимых различий также не обнаружено ($p>0,05$): медиана $C_{min,ss}/D$ 2,9 [1,3;6,0] нг/мл/мг в группе больных с генотипом AC против 3,1 [1,8;3,6] нг/мл/мг в группе пациентов с генотипом СС.

Выполнен линейный регрессионный анализ с целью оценки зависимости $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ ривароксабана от уровня СКФ, а также от уровня креатинина. По результатам анализа не было выявлено зависимости $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ ривароксабана от уровня креатинина, либо от уровня СКФ ($p>0,05$).

Обсуждение

Мы изучили возможную взаимосвязь полиморфных вариантов гена *ABCB1* с остаточной равновесной концентрацией ривароксабана и обнаружили, что $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ ривароксабана были статистически значимо выше у носителей генотипа ТТ по сравнению с генотипом GG (полиморфный вариант *rs2032582* гена *ABCB1*). Также носители T аллеля (как гомо-, так и гетерозиготные) имели статистически значимо более высокие $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ ривароксабана, по сравнению с пациентами с генотипом GG. В отношении генотипов по полиморфному варианту *rs1045642* гена *ABCB1* обнаружена сходная закономерность: у пациентов с генотипом ТТ $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ ривароксабана были статистически значимо выше, чем у пациентов с генотипом СТ. При объединении носителей гомозиготных и гетерозиготных носителей T аллеля в одну группу (пациенты с генотипами ТТ и СТ), оказалось, что у данной когорты больных $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ ривароксабана были статистически значимо выше, чем у носителей генотипа СС.

Д. А. Сычев и соавт. в своем исследовании также отметили повышение $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ ривароксабана у носителей генотипа ТТ и СТ, по сравнению с носителями генотипа СС полиморфного варианта *rs1045642* гена *ABCB1* [18]. По результатам исследования, статистически значимых различий в $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ у пациентов с генотипом СС по сравнению с генотипами СТ и ТТ гена *ABCB1* (*rs1045642*) не выявлено ($p>0,05$). Несмотря на отсутствие статистической значимости, наблюдалась тенденция к повышению $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ у пациентов с генотипом ТТ, по сравнению с генотипом СС.

Однако, Y. Wang и соавт. в своем исследовании не выявили статистически значимых различий $C_{min,ss}$ препарата у носителей генотипов ТТ, ТС и СС по полиморфному варианту *rs1045642* гена *ABCB1* [19]. Возможно, что имеющиеся различия в полученных нами результатах и результатах Y. Wang и соавт. обусловлены тем, что средняя СКФ в исследовании Y. Wang и соавт. была в пределах нормы и составляла $69,99 \pm 22,79$ мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$, а мы включали в исследование только пациентов с ФП и ХБП со сниженной СКФ.

Мы также изучали взаимосвязь полиморфного варианта гена *rs1128503* гена *ABCB1* с *Cmin,ss* ривароксабана, однако не обнаружили статистически значимых различий в ее значениях у пациентами с генотипами ТТ, СТ и СС.

J. Nakagawa и соавт. в своем исследовании не отметили статистически значимой связи между *Cmin,ss* и *Cmin,ss/D* ривароксабана и носительством генотипов различных полиморфизмов [16]. Проводился анализ *Cmin,ss* и *Cmin,ss/D* ривароксабана у пациентов с различными генотипами по полиморфным вариантам генов *CYP3A5*3*, *CYP2J2*7*, *ABCG2c.421C>A*, *ABCB1c.1236C>T(rs1128503)*, *ABCB1c.2677G>A/T(rs2032582)*, *ABCB1c.3435C(rs1045642)*. Однако стоит отметить, что, во-первых, в исследование были включены только пациенты азиатской расы, во-вторых, количество пациентов, включенных в исследование, составляло всего 86 человек.

В цитируемом выше исследовании Y. Wang и соавт. также изучена *Cmin,ss* ривароксабана у пациентов с различными генотипами по полиморфному варианту *rs1128503* гена *ABCB1* [19]. При сравнении *Cmin,ss* ривароксабана у пациентов с различными генотипами по полиморфному варианту *rs1128503* были выявлены статистически значимые различия между пациентами с генотипом ТТ и больными с генотипом СС ($p=0,0421$). В то же время *Cmin,ss* ривароксабана у пациентов с генотипом ТТ и с генотипом СТ (*rs1128503*) статистически значимо не различалась ($p>0,05$), также не обнаружено статистически значимых различий в минимальной концентрации ривароксабана у пациентов с генотипами СТ и СС (*rs1128503*).

В отличие от нашего исследования, в исследовании Y. Wang и соавт. [19] не проводился расчет *Cmin,ss/D* ривароксабана. Также стоит отметить большее число пациентов среди генотипов полиморфизмов в исследовании Y. Wang: по полиморфному варианту *rs1128503* гена *ABCB1* с носительствами генотипов ТТ, СТ и СС составило 41,94%, 40,65% и 17,42%, соответственно, а по полиморфному варианту *rs1045642* гена *ABCB1* с генотипами ТТ, СТ и СС – 14,19%, 45,16%, 40,65% [19]. В нашем исследовании количество пациентов с генотипами ТТ, СТ и СС по полиморфному варианту *rs1045642* гена *ABCB1* составило 21,1%, 50,4%, 28,4%, соответственно, и с генотипами ТТ, СТ и СС по полиморфному варианту *rs1128503* гена *ABCB1* – 25,2%, 48,7%, 21,9%, соответственно).

T. Wu и соавт. проводили исследование *Cmin,ss/D* ривароксабана у пациентов с различными генотипами *ABCB1* (*rs1045642*, *rs1128503*, *rs4148738* и *rs4728709*), *CYP3A4* (*rs2242480* и *rs4646437*), *CYP3A5* (*rs776746*) и *ABCG2* (*rs2231137* и *rs2231142*) [27]. Авторы не выявили статистически значимых взаимосвязей между носительством

полиморфных вариантов *rs1045642* и *rs1128503* гена *ABCB1*), *rs2242480* и *rs4646437* гена *CYP3A4*), *rs776746* гена *CYP3A5*, *rs2231137* и *rs2231142* гена *ABCG2* с *Cmin,ss* ривароксабана ($p>0,05$). Однако, следует отметить, что, несмотря на отсутствие значимых различий, медиана *Cmin,ss/D* у носителей мутантного аллеля (гомо- и гетерозиготы) была выше, чем у гомозиготных носителей дикого генотипа [20]. Кроме того, в этом исследовании средние значения клиренса креатинина составляли $77,3\pm 23,4$ мл/мин, тогда как мы изучали подобную взаимосвязь у пациентов с ФП в сочетании с ХБП СЗ-4.

Несколько противоречивые результаты проведенных исследований можно объяснить несколькими фактами. Во-первых, имеют место различия в количестве пациентов, включенных в исследования, а также в количестве пациентов с различными генотипами по полиморфизмам генов. Во вторых, во многих исследованиях не описана сопутствующая медикаментозная терапия, которая, в свою очередь также может влиять на метаболизм препарата. Наконец, в нашем исследовании не оценивалась активность белка резистентности рака молочной железы (BCRP), который также ответственен за активную секрецию ривароксабана в почках, и как показали проведенные исследования, может компенсировать нарушение работы Р-гликопротеина [21, 22].

В работе Д. А. Сычева и соавт. было показано, что пиковая и остаточная равновесная концентрации ривароксабана зависят от активности изофермента *CYP3A4* [23]. Кроме того, известно, что существует ряд мутаций *CYP3A4*, которые снижают его активность, например *CYP3A4*22/rs35599367* [24] или *CYP3A4*17/rs4987161* [25].

Согласно результатам нашего исследования не было обнаружено статистической взаимосвязи между *Cmin,ss* и *Cmin,ss/D* ривароксабана и носительством генотипов СС и СТ по полиморфному варианту *rs35599367* гена *CYP3A4*. Также не было выявлено взаимосвязи между *Cmin,ss* и *Cmin,ss/D* ривароксабана и носительством генотипов АГ и GG *rs776746* гена *CYP3A5*. Наиболее вероятно, это связано с тем, что в нашем исследовании отсутствовали пациенты с генотипом АА по полиморфному варианту *rs776746* гена *CYP3A5* и с генотипом ТТ по полиморфному варианту *rs35599367* гена *CYP3A4*, а количество гетерозиготных носителей аллеля А (генотип АГ) по полиморфному варианту *rs776746* гена *CYP3A5* составляло всего 15,4%, количество гетерозиготных носителей аллеля Т (генотип СТ) по полиморфному варианту *rs776746* гена *CYP3A5* – 7,4%.

В исследовании Д. А. Сычева и соавт. у 78 пациентов, перенесших эндопротезирование коленных и тазобедренных суставов, получающих ривароксабан для профилактики тромбоэмболических осложнений, проводился анализ пиковой концентрации ривароксабана в группах пациентов с полиморфными вариантами *rs1045642*, *rs4148738*

гена *ABCB1*, *rs35599367* гена *CYP3A4* и *rs776746* гена *CYP3A5* [33]. Статистически значимой разницы в *Cmax,ss* ривароксабана между пациентами с генотипами *CC* и *CT* по полиморфному варианту *rs35599367* гена *CYP3A4* не наблюдалось ($p>0,05$). Также не отмечено статистически значимой связи между носителями генотипа *AG* и *GG* *rs776746* гена *CYP3A5* ($p>0,05$).

В 2022 г. Д.А. Сычев и соавт. опубликовали результаты исследования *Cmin,ss* ривароксабана. Не было выявлено статистически значимой разницы в *Cmin,ss* среди пациентов с перечисленными генотипами по полиморфным вариантам *rs776746* гена *CYP3A5* и *rs35599367* гена *CYP3A4*, что совпадает с нашими данными [26].

Аналогичные результаты получены и в ранее цитируемом исследовании Т.Ву и соавт.: не обнаружено статистически значимой связи между *Cmin,ss* ривароксабана и различными генотипами по полиморфным вариантам *rs776746* гена *CYP3A5* и *rs35599367* гена *CYP3A4* [20]. J. Nakagawa и соавт. также не выявили связи между *Cmin,ss* и *Cmin,ss/D* ривароксабана и носительством различных полиморфных вариантов *CYP3A5*3* (*rs776746*) [16].

Таким образом, в вышеперечисленных исследованиях, также как и в нашем исследовании, не было выявлено статистически значимой взаимосвязи между концентрацией препарата и носительством различных генотипов по полиморфным вариантам *rs776746* гена *CYP3A5* и *rs35599367* гена *CYP3A4*.

Однако в 2023 г. Х.Ли и соавт. опубликовали результаты исследования, в котором проведено генотипирование пациентов с неклапанной формой ФП по полиморфным вариантам гена *CYP3A4* (*rs2242480*, *rs2246709*, *rs3735451* и *rs4646440*) и *rs776746* гена *CYP3A5* [28]. У носителей генотипов *TT* и *CT* *Cmin,ss* ривароксабана была статистически значимо выше по сравнению с таковой у носителей генотипа *CC* ($p=0,005$). Необходимо отметить, что в исследовании Х.Ли и соавт. присутствовали носители всех трех генотипов, а в нашем исследовании пациенты с генотипом *CC* отсутствовали.

Согласно результатам нашего исследования, при оценке *Cmin,ss* и *Cmin,ss/D* ривароксабана не было выявлено статистически значимой разницы между генотипами *CC* и *CA* по полиморфному варианту *-76G>T* (*rs890293*) гена *CYP2J2*. J. Nakagawa и соавт. также не выявили статистически значимой связи между *Cmin,ss* и *Cmin,ss/D* ривароксабана и носительством различных полиморфных вариантов гена *CYP2J2*7* (*rs776746*) [16].

Отсутствие статистически значимой взаимосвязи между *Cmin,ss* и *Cmin,ss/D* и носительством генотипов полиморфизмов генов, отвечающих за фермента цитохрома Р-450 можно объяснить несколькими факторами. Во-первых, в подавляющее большинство исследований было включено малое количество пациентов. Во-вторых, только две трети ривароксабана

метаболизируется в печени посредством изоферментов цитохрома Р-450, при этом каждый изофермент ответственен лишь за часть метаболизма препарата (*CYP3A4/5* – 18%, *CYP2J2* – 14%) [10]. Можно предположить, что при нарушении работы одного фермента, другие ферменты смогут компенсировать его работу. Кроме того, Р-гликопротеины BCRP выводят ривароксабан путем активной секреции, независимо от работы изоферментов цитохрома Р-450.

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет ряд ограничений: относительно небольшая выборка пациентов, анализ только минимальной концентрации ривароксабана без исследования его пиковой концентрации, ограниченное число исследуемых генов и их полиморфных вариантов, отсутствие среди включенных пациентов носителей определенных генотипов. Также в нашем исследовании были исследованы только по одному полиморфному варианту генов *CYP3A4/5* и *CYP2J2*, не были изучены полиморфные варианты *rs2242480*, *rs2246709*, *rs3735451* гена *CYP3A4*, *rs7515289* и *rs11572325* гена *CYP2J2*, хотя имеются данные о влиянии данных вариантов на концентрацию ривароксабана [29].

Тем не менее полученные нами результаты дают основу будущих исследований, в которых должны принимать участие пациенты-носители всех трех генотипов генов, кодирующих ферменты цитохрома Р-450 (*CYP3A4/5*, *CYP2J2*). Кроме того, поскольку за активную секрецию ривароксабана в почках отвечает не только Р-гликопротеин, но и ABCG, необходимо изучить влияние полиморфных вариантов гена, кодирующего BCRP, на фармакокинетические параметры препарата. Также представляется целесообразным изучение влияния полиморфных вариантов перечисленных выше генов, не только на минимальную концентрацию ривароксабана, но также на его пиковую концентрацию в плазме крови.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о наличии взаимосвязи между минимальной концентрацией ривароксабана и носительством определенного генотипа по двум полиморфным вариантам гена *ABCB1* у пациентов с ФП в сочетании с ХБП *S3* и *S4*. Хотя наше исследование имеет ряд ограничений, полученные нами результаты свидетельствуют о влиянии носительства определенных генотипов на минимальную концентрацию препарата, и, следовательно, на риск кровотечений, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований, посвященных данной проблеме.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке грантом РНФ № 22–15–00251 "Персонализированное применение прямых оральных антикоагулянтов на основе фармакогеномного подхода".

Funding. The study was performed with the support of Russian Science Foundation, project no. 22-15-00251 "Personalized use of direct oral anticoagulants based on the pharmacogenomic approach".

References / Литература

1. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):139-596. DOI:10.1161/CIR.0000000000000757.
2. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367(7):625-35. DOI:10.1056/NEJMoa1105594.
3. 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.
4. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 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. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612.
5. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955-962. DOI:10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
6. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149(2):315-352. DOI:10.1016/j.chest.2015.11.026.
7. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2342-52. DOI: 10.1056/NEJMoa0906598.
8. EINSTEIN Investigators; Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2499-2510. DOI:10.1056/NEJMc1100734.
9. Eikelboom J, Merli G. Bleeding with Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin: Clinical Experience. *Am J Med*. 2016;129(11S):S33-S40. DOI:10.1016/j.amjmed.2016.06.003.
10. Mueck W, Stampfuss J, Kubitz D, Becka M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(1):1-16. DOI:10.1007/s40262-013-0100-7.
11. Grymonprez M, Vanspranghe K, Capiu A, et al. Impact of P-glycoprotein and/or CYP3A4-interacting drugs on effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(7):3039-3051. DOI:10.1111/bcp.15265.
12. Harder S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of rivaroxaban: considerations for the treatment of venous thromboembolism. *Thromb J*. 2014;12:22. DOI:10.1186/1477-9560-12-22.
13. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet*. 2001;27(4):383-391. DOI:10.1038/86882.
14. Dimatteo C, D'Andrea G, Vecchione G, et al. ABCB1 SNP rs4148738 modulation of apixaban inter individual variability. *Thromb Res*. 2016;145:24-26. DOI:10.1016/j.thromres.2016.07.005.
15. Cosmi B, Salomone L, Cini M, et al. Observational study of the inter-individual variability of the plasma concentrations of direct oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) and the effect of rs4148738 polymorphism of ABCB1. *J Cardiol Ther*. 2019;7(8):8-14. DOI:10.12970/2311-052X.2019.07.02.
16. Nakagawa J, Kinjo T, Iizuka M, et al. Impact of gene polymorphisms in drug-metabolizing enzymes and transporters on trough concentrations of rivaroxaban in patients with atrial fibrillation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2021;128(2):297-304. DOI:10.12970/2311-052X.2019.07.02.
17. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1-150. DOI:10.1038/kisup.2012.73.
18. Sychev D, Ostroumova O, Cherniaeva M, et al. The Influence of ABCB1 (rs1045642 and rs4148738) Gene Polymorphisms on Rivaroxaban Pharmacokinetics in Patients Aged 80 Years and Older with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2022;29(5):469-480. DOI:10.1007/s40292-022-00536-3.
19. Wang Y, Chen M, Chen H, Wang F. Influence of ABCB1 Gene Polymorphism on Rivaroxaban Blood Concentration and Hemorrhagic Events in Patients With Atrial Fibrillation. *Front Pharmacol*. 2021;12:639854. DOI:10.3389/fphar.2021.639854.
20. Wu T, Wu S, Li L, et al. The impact of ABCB1, CYP3A4/5 and ABCG2 gene polymorphisms on rivaroxaban trough concentrations and bleeding events in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Hum Genomics*. 2023;17(1):59. DOI:10.1186/s40246-023-00506-3.
21. Gong IY, Mansell SE, Kim RB. Absence of both MDR1 (ABCB1) and breast cancer resistance protein (ABCG2) transporters significantly alters rivaroxaban disposition and central nervous system entry. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2013;112(3):164-70. DOI:10.1111/bcpt.12005.
22. Krishnamurthy P, Schuetz JD. Role of ABCG2/BCRP in biology and medicine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2006;46:381-410. DOI:10.1146/annurev.pharmtox.46.120604.141238.
23. Sychev DA, Vardanyan A, Rozhkov A, et al. CYP3A Activity and Rivaroxaban Serum Concentrations in Russian Patients with Deep Vein Thrombosis. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2018;22(1):51-54. DOI:10.1089/gtmb.2017.0152.
24. Sherry ST, Ward MH, Kholodov M, et al. dbSNP: the NCBI database of genetic variation. *Nucleic Acids Res*. 2001;29(1):308-11. DOI:10.1093/nar/29.1.308.
25. Dai D, Tang J, Rose R, et al. Identification of variants of CYP3A4 and characterization of their abilities to metabolize testosterone and chlorpyrifos. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;299(3):825-31.
26. Sychev D, Minnigulov R, Bochkov P, et al. Effect of CYP3A4, CYP3A5, ABCB1 Gene Polymorphisms on Rivaroxaban Pharmacokinetics in Patients Undergoing Total Hip and Knee Replacement Surgery. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2019;26(5):413-420. DOI:10.1007/s40292-019-00342-4.
27. Sychev DA, Sokolov AV, Reshetko OV, et al. Influence of ABCB1, CYP3A5 and CYP3A4 gene polymorphisms on prothrombin time and the residual equilibrium concentration of rivaroxaban in patients with non-valvular atrial fibrillation in real clinical practice. *Pharmacogenet Genomics*. 2022;32(9):301-307. DOI:10.1097/FPC.0000000000000483.
28. Li X, Gu Z, Wang Z, et al. Mutant CYP3A4/5 Correlated with Clinical Outcomes by Affecting Rivaroxaban Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Patients with Atrial Fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2023. DOI:10.1007/s10557-023-07495-4.
29. Šimičević L, Slišković AM, Kirhmajer MV, et al. Risk Factors for Rivaroxaban-Related Bleeding Events-Possible Role of Pharmacogenetics: Case Series. *Pharmacy (Basel)*. 2023;11(1):29. DOI:10.3390/pharmacy11010029.

Сведения об Авторax / About the Authors

Шаталова Наталья Андреевна [Natalya A. Shatalova]
ORCID 0000-0001-6823-6077

Сычев Дмитрий Алексеевич [Dmitriy A. Sychev]
eLibrary SPIN4525-7556, ORCID 0000-0002-4496-3680

Мирзаев Карин Бадавиевич [Karin B. Mirzaev]
ORCID 0000-0002-9307-4994

Кочетков Алексей Иванович [Alexey I. Kochetkov]
eLibrary SPIN 9212-6010, ORCID 0000-0001-5801-3742

Эбзеева Елизавета Юрьевна [Elizaveta Yu. Ebzeeva]
ORCID 0000-0001-6573-4169

Дашабылова Виктория Баторовна [Victoria B. Dashabylova]
ORCID 0000-0002-8926-6731

Бочков Павел Олегович [Pavel O. Bochkov]
ORCID 0000-0001-8555-5969

Тучкова Светлана Николаевна [Svetlana N. Tuchkova]
ORCID0009-0001-2744-2752

Глаголев Сергей Владимирович [Sergey V. Glagolev]
ORCID 0009-0008-9053-6779

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Нефропротективный эффект аторвастатина в дозе 80 мг у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при инвазивной стратегии лечения

Гаврилко А. Д.^{1,2*}, Межонов Е. М.¹, Шалаев С. В.¹, Крашенинин Д. В.²

¹Тюменский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень, Россия

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Тюменской области "Областная клиническая больница №1", Тюмень, Россия

Цель. Изучить эффективность аторвастатина в дозе 80 мг, назначенного непосредственно перед проведением экстренного эндоваскулярного вмешательства, с точки зрения снижения частоты острого повреждения почек (ОПП) по критериям контраст-индуцированной нефропатии (КИН) и в соответствии с рекомендациями Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнST).

Материал и методы. В исследование было включено 386 пациентов с ИМнST. Пациенты основной группы непосредственно перед обеспечением доступа (установкой интродьюсера) принимали аторвастатин в высокой дозе (80 мг). Контрольной группе статины перед вмешательством не назначались. В обеих группах дальнейшая терапия статином в послеоперационном периоде не регламентировалась протоколом исследования и назначалась с учетом действующих рекомендаций. С целью выравнивания групп по основным клиническим показателям была проведена псевдорандомизация методом сопоставления оценок склонности (Propensity Score Matching, PSM), в результате которой были сформированы новые группы сравнения по 86 пациентов в каждой. С целью оценки нефропротективных свойств были выбраны следующие конечные точки: частота ОПП по критериям КИН и KDIGO, частота возвращения уровня сывороточного креатинина к исходным значениям на 7-е сутки наблюдения.

Результаты. В исследуемой выборке медиана скорости клубочковой фильтрации (СКФ) при поступлении составила 86,5 [70,0-97,0] мл/мин/1,73 м². Количество пациентов с СКФ < 60 мл/1,73 м² при поступлении составило 22 (12,7%) пациента, а количество пациентов, имеющих патологию почек, составило 15 (8,7%). Медиана объема введенного контраста за процедуру коронарографии (КАГ) и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) составила 100 [90-200] мл, причем количество пациентов, у которых объем введенного контраста превышал значение 3,7×СКФ при поступлении, составило 8 (4,7%). В группе пациентов, получивших аторвастатин перед вмешательством, частота ОПП была статистически значимо ниже по критериям КИН: 9 (10,5%) против 21 (24,4%), $p=0,016$, отношение шансов (ОШ) (95% доверительного интервала (ДИ) – 0,36 (0,16-0,85), в то время как в случае установления диагноза по критериям KDIGO статистически значимой разницы не было: 6 (7,0%) против 13 (15,1%), $p=0,143$, ОШ (95% ДИ) – 0,42 (0,15-1,17). Частота возвращения уровня СКФ к значениям при поступлении на 7-й день наблюдения была выше в основной группе: 57 (66,3%) против 43 (50,6%), $p=0,037$, ОШ (95% ДИ) – 1,92 (1,04-3,56). Госпитальная летальность выше в контрольной группе: 6 (7,0%) против основной 1 (1,2%) $p=0,120$, ОШ (95% ДИ) – 0,17 (0,02-1,47).

Заключение. Применение аторвастатина в дозе 80 мг непосредственно перед экстренной КАГ у пациентов с ИМнST в сравнении с традиционным назначением статинов в послеоперационном периоде снижает риск развития ОПП, установленного по критериям КИН, а также улучшает суррогатные показатели функции почек к моменту выписки из стационара.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, острое повреждение почек, статины, аторвастатин.



Для цитирования: Гаврилко А. Д., Межонов Е. М., Шалаев С. В., Крашенинин Д. В. Нефропротективный эффект аторвастатина в дозе 80 мг у больных инфарктом миокарда с подъемами ST при инвазивной стратегии лечения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(5):479-485. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2948. EDN DVSJQI

Nephroprotective effect of atorvastatin at a dose of 80 mg in patients with ST-segment elevation myocardial infarction with an invasive treatment strategy

Gavrilko A. D.^{1,2*}, Mezhanov E. M.¹, Shalaev S. V.¹, Krashenin D. V.²

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

²Regional Clinical Hospital № 1, Tyumen, Russia

Aim. To study the effectiveness of atorvastatin 80 mg, prescribed immediately prior emergency endovascular intervention, in reducing the incidence of acute kidney injury (AKI) defined by contrast-induced nephropathy (CIN) and by Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) criteria in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI).

Material and methods. The study included 386 patients with STEMI. Main group patients immediately prior to sheath insertion took atorvastatin at a high dose (80 mg). The control group was not prescribed statins before the intervention. In both groups, further statin therapy in the postoperative period was not regulated by the study protocol and was prescribed taking into account current guidelines. In order to equalize the groups according to the main clinical indicators, propensity score matching was carried out, as a result of which new comparison groups of 86 patients each were formed. In order to assess the nephroprotective properties, the following end points were selected: the incidence of AKI according to the CIN and KDIGO criteria, the frequency of serum creatinine level recovery to initial values on the 7th day.

Results. In the study sample, the median glomerular filtration rate (GFR) on admission was 86,5 [70,0-97,0] ml/min/1,73 m². There were 22 (12,7%) and 15 (8,7%) patients with GFR < 60 ml/1,73 m² at admission and kidney pathology, respectively. The median volume of contrast injected during coronary angiography (CAG) and percutaneous coronary intervention (PCI) was 100 [90-200] ml, while there were 8 (4,7%) patients in whom the volume of contrast injected exceeded 3,7xGFR. In the group of patients receiving atorvastatin before the intervention, the incidence of AKI was significantly lower according to CIN criteria as follows: 9 (10,5%) vs 21 (24,4%) ($p=0,016$, odds ratio (OR) (95% confidence interval (CI) – 0,36 (0,16-0,85)), while in case of diagnosis according to KDIGO criteria there

was no significant difference: 6 (7,0%) vs 13 (15,1%) ($p=0,143$, OR (95% CI) – 0,42 (0,15-1,17)). The frequency of serum creatinine level recovery to initial values on the 7th day was higher in the main group: 57 (66,3%) vs 43 (50,6%) ($p=0,037$, OR (95% CI) – 1,92 (1,04-3,56)). In-hospital mortality was higher in the control group: 6 (7,0%) vs 1 in the main group (1,2%) ($p=0,120$, OR (95% CI) – 0,17 (0,02-1,47)).

Conclusion. The use of atorvastatin at a dose of 80 mg immediately before emergency coronary angiography in patients with STEMI, in comparison with the traditional statin prescription in the postoperative period, reduces the risk of AKI according to the CIN criteria, and also improves renal function.

Keywords: acute coronary syndrome, acute kidney injury, statins, atorvastatin.

For citation: Gavrilko A. D., Mezheonov E. M., Shalaev S. V., Krashenin D. V. Nephroprotective effect of atorvastatin at a dose of 80 mg in patients with ST-segment elevation myocardial infarction with an invasive treatment strategy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(5):479-485. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2948. EDN DVSJQJ

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): dalmatov.artem@gmail.com

Received/Поступила: 26.08.2023

Review received/Рецензия получена: 26.09.2023

Accepted/Принята в печать: 07.11.2023

Введение

Острое почечное повреждение (ОПП) – одно из многих осложнений, возникающих в период госпитального ведения пациентов с инфарктом миокарда (ИМ). Тем не менее, сам факт развития данного осложнения значительно ухудшает и без того неблагоприятный прогноз [1]. Пациенты с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнСТ) и развившимся ОПП представляют особую группу пациентов, что связано с рядом причин. У таких пациентов повреждение почек часто обусловлено двумя "параллельными цепочками" патогенеза. Во-первых, гипоперфузия, которая может присутствовать в той или иной степени выраженности на любом из этапов ведения пациентов с ИМнСТ, может приводить к ишемии клубочков почек и острому повреждению почек преимущественно по преренальному механизму повреждения. Во-вторых, современные рекомендации определяют необходимость проведения экстренных инвазивных эндоваскулярных вмешательств с применением рентгеноконтрастных веществ, которые, в свою очередь, обладают цитотоксичным действием, повреждая преимущественно канальцы почек [2]. На сегодняшний день не существует диагностических подходов, позволяющих разграничить какой именно причиной было вызвано ОПП у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) [3]. Известные меры профилактики ОПП (такие как регидратация) в контексте сокращенных сроков от момента обращения до момента проведения эндоваскулярных вмешательств с применением рентгеноконтрастного вещества (РКВ) сильно ограничены. Это определяет необходимость поиска более эффективных мер профилактики ОПП у пациентов с ИМнСТ. В нескольких исследованиях продемонстрирована эффективность заблаговременного назначения высоких доз статинов с целью профилактики ОПП после инвазивных вмешательств [4-6]. Однако, существует ограниченное количество исследований, посвященных

изучению нефропротективных свойств статинов, при непосредственном назначении этих препаратов перед вмешательством. Кроме того, подавляющее большинство таких исследований использовало в качестве критериев ОПП критерии контраст-индуцированной нефропатии (КИН), несмотря на то, что рабочая группа Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) допускает применение не только критериев КИН, но и общепризнанных критериев KDIGO для диагностики ОПП после эндоваскулярных вмешательств [7]. Таким образом остается открытым вопрос в отношении снижения риска ОПП по критериям KDIGO у таких пациентов в контексте изучения нефропротективных эффектов статинов перед процедурами с применением РКВ.

Цель исследования – изучить эффективность аторвастатина в дозе 80 мг, примененного непосредственно перед проведением экстренного эндоваскулярного вмешательства, с точки зрения снижения частоты ОПП по критериям КИН и KDIGO у пациентов с ИМнСТ.

Материал и методы

В проспективное когортное одноцентровое исследование включали пациентов с ИМнСТ, поступивших в ГБУЗ ТО ОКБ№1 в период с 2016 по 2019 год. Группы были сформированы последовательно: пациенты основной группы в условиях рентгеноперационной непосредственно перед обеспечением доступа (установка интродьюсера) получали аторвастатин 80 мг "per os" ("Liprimar", Pfizer Inc., США), пациенты контрольной группы были набраны до внедрения в нашей клинике протокола профилактики ОПП у пациентов перед эндоваскулярными вмешательствами, частью которого является применения аторвастатина 80 мг (в протоколе содержится информация о расчете рисков, определения наиболее уязвимой группы пациентов в плане развития ОПП, необходимо-

Таблица 1. Критерии диагностики ОПП после процедур с применением РКВ

Критерии KDIGO	Критерии КИН
повышение уровня Scr через 48 часов от вмешательства: • в 1,5 раза и более от исходного или • на 26,5 мкмоль/л и более от исходного	повышение уровня Scr через 48 часов от вмешательства: • на 25% и более от исходного или • на 44 мкмоль/л и более от исходного
ОПП – острое почечное повреждение, РКВ – рентгеноконтрастное вещество, KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes, КИН – контраст-индуцированная нефропатия, Scr – сывороточный креатинин	

Таблица 2. Сравнение основных показателей в группах больных ИМнСТ после PSM

Показатель	Контрольная группа (n=86)	Основная группа (n=86)	p
Возраст, лет, M±SD	61,1±12,3	59,5±9,4	0,330
Женский пол, n (%)	16 (18,6)	16 (18,6)	1,0
Scr, мкмоль/л	79 [72-91]	80,5 [68,3-95]	0,91
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	84,5 [70-95]	87,5 [72-101]	0,410
Доза РКВ, мл	100 [90-140]	115 [100-200]	0,658
ФВ ЛЖ, %	54,4 [47-61]	52,7 [45-60]	0,211
КДО ЛЖ, мл	132 [115-150]	130 [114-145]	0,678
КСО ЛЖ, мл	55 [48-70]	58 [45-79,3]	0,157
Пиковое значение Тропонин I, нг/мл	0,72 [0,25-1,41]	0,92 [0,39-2]	0,142
Пиковое значение КК-МВ, Ед/л	34,6 [22,4-46,8]	104 [68,5-260]	0,06
Гемоглобин, г/л	141 [130-151]	145,5 [135-151]	0,490
Холестерин, ммоль/л, M±SD	4,77±1,33	4,7±0,98	0,694
Прием статинов до ИМ, n (%)	20 (23,3)	18 (20,9)	0,713
Время симптом-баллон, мин, M±SD	398±23	355±46	0,4
Передний ИМ, n (%)	40 (46,5)	29 (33,7)	0,09
Трехсосудистое поражение, n (%)	18 (20,9)	23 (26,7)	0,371
Тромболизис, n (%)	15 (17,4)	15 (17,4)	1,0
Кровоток TIMI <2 до вмешательства, n (%)	55 (64)	46 (53,5)	0,163
Кровоток TIMI <2 после вмешательства, n (%)	2 (2,3)	2 (2,3)	1,0
Killip ≥2, n (%)	3 (3,5)	7 (8,1)	0,192
Killip 3,4, n (%)	1 (1,2)	6 (7)	0,117
Анемия, n (%)	17 (19,8)	13 (15,1)	0,422
Повторный ИМ, n (%)	18 (20,9)	15 (17,4)	0,561
Аневризма ЛЖ, n (%)	10 (11,6)	11 (12,8)	0,816
АГ, n (%)	80 (93)	72 (83,7)	0,094
Сахарный диабет, n (%)	12 (14)	12 (14)	1,0
ХОБЛ, n (%)	3 (3,5)	3 (3,5)	1,0
Заболевания почек в анамнезе, n (%)	7 (8,1)	8 (9,3)	1,0
ВАБК, n (%)	1 (1,2)	1 (1,2)	1,0
АГ – артериальная гипертензия, ВАБК – внутриаортальная баллонная контрпульсация, ИМ – инфаркт миокарда, КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка, КК-МВ – креатинфосфокиназа-МВ, КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка, РКВ – рентгеноконтрастное вещество, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, PSM – Propensity Score Matching, Scr – сывороточный креатинин, TIMI – The Thrombolysis in Myocardial Infarction			

сти регидратации у пациентов со стабильной ИБС). Относительно пациентов с ИМнСТ в сравнении с пациентами до внедрения протокола единственным отличием стал факт назначения аторвастатина до экстренного вмешательства, таким образом, применен "исторический контроль". Пациенты контрольной группы не получали статины перед обеспечением доступа, а первая доза статинов назначалась в условиях последующего пребывания в палате интенсивной терапии. Критерии включения: 1) ИМнСТ, установленный по данным клинической картины и электрокардиографии, 2) показания к проведению экстренной

инвазивной КАГ с учетом действующих клинических рекомендаций. Критерии исключения: 1) возраст 18 лет и младше, 2) беременность, 3) гемодиализ, 4) трансплантация почки в анамнезе. С целью оценки факта развития ОПП, а также динамики восстановления функции почек взятие крови на определение сывороточного креатинина производился при поступлении (перед экстренной КАГ), через 48 часов после инвазивного вмешательства, а также на 7-е сутки пребывания в стационаре. ОПП устанавливалось по критериям KDIGO и по критериям КИН (табл. 1). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определя-

Таблица 3. Сравнение групп по госпитальным исходам

Показатель	Контрольная группа (n=86)	Основная группа (n=86)	p	ОШ (95% ДИ)
ОПП по КИН, n (%)	21 (24,4)	9 (10,5)	0,016	0,36 (0,16-0,85)
ОПП по KDIGO, n (%)	13 (15,1)	6 (7,0%)	0,143	0,42 (0,15-1,17)
Возвращение уровня Scr к исходному на 7-е сутки, n (%)	43 (50,6)	57 (66,3)	0,037	1,92 (1,04-3,56)
Госпитальная летальность, n (%)	6 (7,0)	1 (1,2)	0,120	0,17 (0,02-1,47)

ДИ – доверительный интервал, КИН – контраст индуцированная нефропатия, ОШ – отношение шансов, Scr – сывороточный креатинин, ОПП – острое повреждение почек, KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes

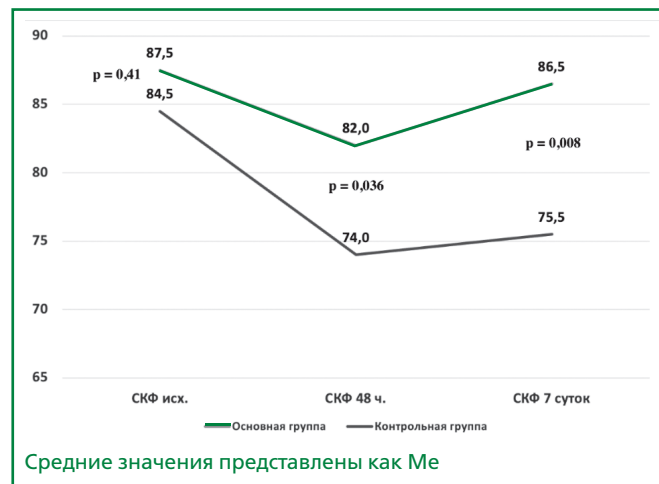


Рисунок 1. Динамика СКФ (мл/мин/1,73 м²) в группах сравнения

лась по формуле CKD-EPI. Для ее расчета использовался веб-калькулятор [8]. Под заболеванием почек в анамнезе понималась любая патология, упомянутая пациентом в ходе опроса, в том числе находки визуализационных методов исследования (к примеру, кисты почек).

Для оценки возвращения функции почек к исходным значениям использовался критерий, согласно которому данный факт устанавливался при снижении уровня сывороточного креатинина (Scr) на 7 день до значений при поступлении $\pm 10\%$ [9].

Статистическая обработка выполнялась при помощи программа jamovi (ver. 1.6.16.0) и SPSS (ver. 23.0). Для описательной статистики использовались: t-критерий Стьюдента и t-критерий Стьюдента в модификации Уэлча при нормальном распределении данных в выборке. При неправильной распределении данных использовался критерий Манна-Уитни. При нормальном распределении выборки данные были представлены в виде $M \pm SD$ (M-среднее арифметическое, SD-стандартное отклонение), в случае неправильного распределения данные были представлены в виде Ме [25-й – 75-й перцентили]. Для категориальных данных рассчитывался хи-квадрат и точный критерий Фишера. Различия считались статистически-значимыми при значении $p < 0,05$. Для качественных показателей конечных точек рассчитывалось отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ).

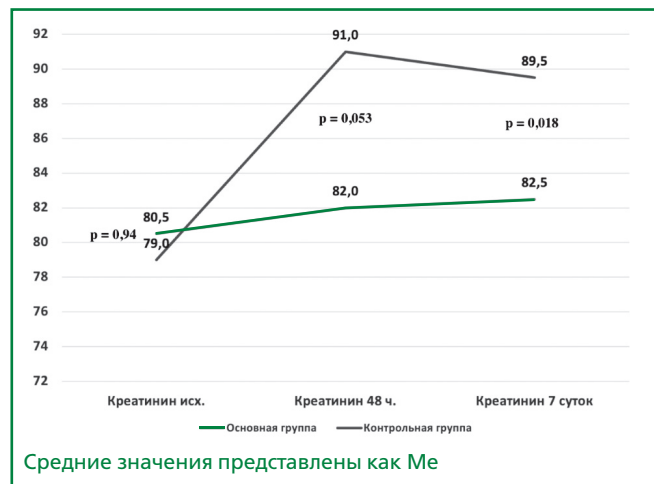


Рисунок 2. Динамика Scr (мкмоль/л) в группах сравнения

С целью выравнивания двух групп по исходно различающимся показателям была проведена псевдорандомизация методом сопоставления оценок склонности (Propensity Score Matching, PSM). Вновь сформированные группы использовались для оценки конечных точек. Исследование соответствует требованиям Хельсинкской декларации и одобрено локальным этическим комитетом. Все участники исследования подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

В исследование изначально были включены 386 пациентов с ИМнСТ (основная группа – $n=118$; контрольная группа – $n=268$). Исходно уровень СКФ ($p=0,004$), конечно-систолический объем (КСО) ($p=0,011$), пиковый уровень тропонина I ($p=0,016$), фракция креатинфосфокиназа-MB (КК-MB) ($p=0,011$), гемоглобин ($p=0,011$), частота аневризмы левого желудочка (ЛЖ) ($p=0,02$) и заболеваний почек в анамнезе ($p < 0,001$) в основной группе были выше, в то время как частота анемии ($p < 0,001$), повторного ИМ ($p < 0,001$), ФВ ЛЖ ($p < 0,001$) и возраст ($p=0,027$) исходно были ниже. Кроме того, 6 пациентам из контрольной группы не была проведена КАГ по причине отказа пациента от инвазивного исследования. После проведения псев-

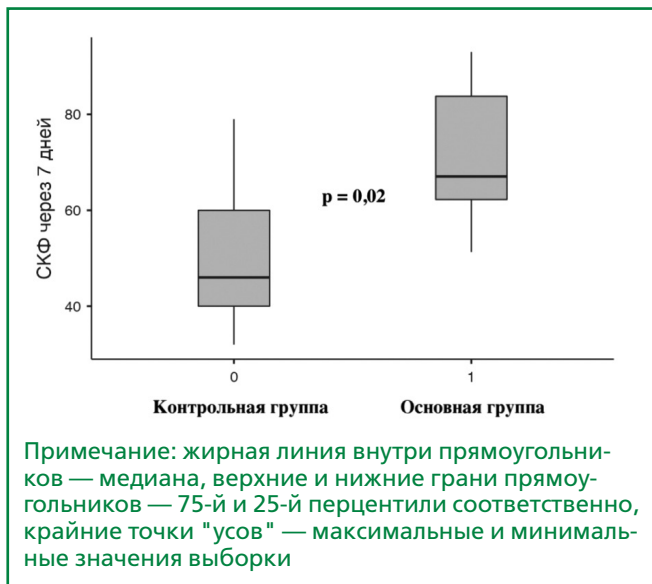


Рисунок 3. Сравнение групп пациентов с развившимся ОПП по критериям KDIGO по показателю уровня СКФ на 7-е сутки

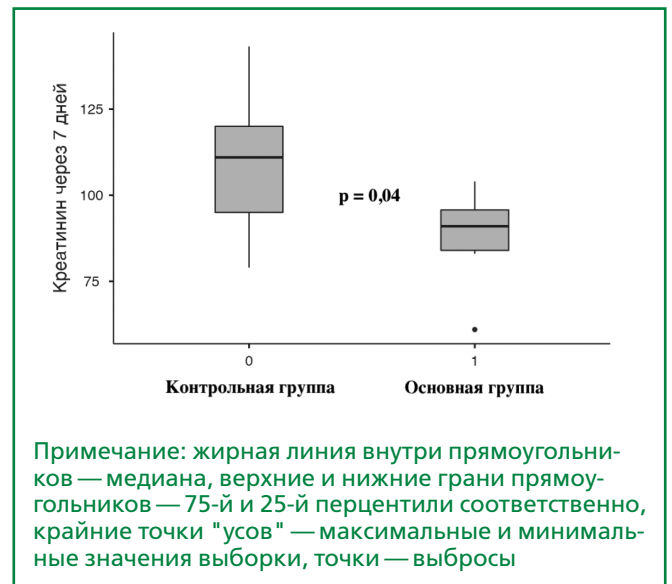


Рисунок 4. Сравнение групп с развившимся ОПП по критериям KDIGO по показателю уровня Scr на 7-е сутки

дорандомизации методом PSM по указанным выше, статистически значимо различающимся показателям, группы стали сопоставимы по основным демографическим, клиническим, лабораторным и инструментальным характеристикам, а количество пациентов составило по 86 в каждой группе (табл. 2).

Во вновь сформированных группах преобладали мужчины — 81,4%, средний возраст участников исследования составил $60,3 \pm 10,9$ лет. Частота переднего ИМ составила 40,1% ($n=69$). Частота острой сердечной недостаточности (3 и 4-й класс по Killip) составила 4% ($n=7$). Медиана СКФ при поступлении составила 86,5 [70,0-97,0] мл/мин/1,73 м². Количество пациентов с СКФ < 60 мл при поступлении составило 22 (12,7%) пациентов, а количество пациентов имеющих патологию почек — 15 (8,7%). Медиана объема введенного контраста за процедуру КАГ и ЧКВ (если ЧКВ проводилось) равнялась 100 [90-200] мл, причем количество пациентов, у которых объем введенного контраста превышал значение $3,7 \times \text{СКФ}$ при поступлении, составило 8 (4,7%). 41 участник исследования (23,8%) имел трехсосудистое поражение. Частота госпитальной летальности составила 4% ($n=7$).

В основной группе пациентов частота ОПП была ниже как по критериям КИН, так и в случае установки диагноза по критериям KDIGO. Однако, различие было статистически значимым только в случае, если ОПП было установлено по критериям КИН. Несмотря на наличие тенденции к меньшей частоте ОПП по критериям KDIGO, статистически значимых различий между двумя группами не было. Наблюдалась статистически значимо более высокая частота возвраще-

ния функции почек к 7-м суткам наблюдения в основной группе. Госпитальная летальность составила: 1 пациент (1,2%) в основной и 6 пациентов (7%) в контрольной группе, однако различие статистически не значимо (табл. 3).

В основной группе пациентов наблюдалось статистически значимо более высокие показатели СКФ на 2-е и на 7-е сутки после вмешательства (рис. 1). Показатели Scr были статистически значимо ниже в основной группе только на 7-е сутки (рис. 2).

В анализе подгрупп, среди больных, у которых ОПП было установлено по критериям KDIGO, получившие atorvastatin в дозе 80 мг перед вмешательством пациенты имели более высокие показатели СКФ и более низкие показатели Scr на 7-е сутки (рис. 3, 4).

Обсуждение

В настоящее время накоплено достаточно большое количество данных о наличии плеiotропных, т.е. не связанных со снижением уровня липопротеинов низкой плотности, эффектов статинов. Так, существуют данные о том, что статины назначенные в высокой дозе перед вмешательством, способствуют снижению частоты ОПП [10, 11]. В недавнем метаанализе, было продемонстрировано снижение частоты ОПП у пациентов после выполнения плановых ЧКВ и/или КАГ при назначении статинов за, как минимум, 12 часов до вмешательства [12]. Однако, лишь ограниченное количество исследований посвящено изучению данного эффекта у пациентов с ОКС. Так, в ис-

следовании PRATO-ACS изучался профилактический эффект статинов, назначенных перед экстренной КАГ, в когорте пациентов с ОКС без подъема сегмента ST [13]. Данное исследование продемонстрировало более низкую частоту ОПП по критериям КИН в группе интервенции. Однако, исследование имеет ряд существенных отличий от проведенного нами. Во-первых, время от момента назначения первой дозы статина до применения РКВ в исследовании PRATO-ACS составляло минимум 15 часов. В нашем исследовании статин назначался непосредственно перед обеспечением доступа (установкой интродьюсера). Кроме того, в исследовании PRATO-ACS имелись жесткие критерии включения и исключения. Так, из исследования исключались пациенты, принимавшие статины до поступления в стационар. В нашем исследовании такого ограничения не было, а количество пациентов, принимавших статины на постоянной основе, составило 23,3 и 20,9% в контрольной и основной группах соответственно. Кроме того, в исследование PRATO-ACS не включались пациенты, имевшие уровень Scr при поступлении выше 265,5 мкмоль/л, а также пациенты, имеющие тяжелые коморбидные состояния. Наше исследование не имело данных критериев исключения и, следовательно, его результаты свидетельствуют о том, что профилактический эффект статинов в снижении частоты ОПП, установленного по критериям КИН, прослеживается даже в случае его назначения непосредственно перед вмешательством и на более "отягощенной" популяции пациентов.

В настоящее время существует ограниченное количество исследований, посвященных изучению нефропротективных эффектов статинов с точки зрения снижения частоты ОПП при их применении до рентгенконтрастных вмешательств и имеющих в качестве конечной точки критерии KDIGO ОПП, которые ввиду более высоких относительных пороговых значений, могут иметь большую прогностическую ценность в плане развития неблагоприятных исходов. В исследовании M. Leoncini и соавт. также исследовались и другие критерии ОПП в качестве конечных точек, однако ни один из указанных критериев полностью не соответствовал критериям KDIGO [13]. Следует отметить, что как и в нашем исследовании, при ужесточении критериев ОПП статистически значимые различия нивелировались, и при применении критериев в виде увеличения уровня Scr на 44 мкмоль/л значимой разницы в исследовании PRATO-ACS между группами не было. В нашем исследовании применение критериев KDIGO ОПП

также привело к нивелированию статистически значимых различий между группами. В исследовании А. А. Васина и соавт. оценивалась эффективность применения нагрузочных доз аторвастатина у плановых пациентов, подвергающихся КТ-ангиографии [14]. При сравнении двух исследований следует отметить, что в нашем исследовании было больше конечных точек ОПП по критериям KDIGO. Частота развития ОПП по критериям KDIGO в исследовании А. А. Васина и др. была статистически значимо выше в контрольной группе. В нашем исследовании, несмотря на наличие тенденции к большей частоте ОПП по критериям KDIGO статистической значимости не было. Это может быть связано с тем, что пациенты в нашем исследовании имели более тяжелое состояние, чем пациенты, подвергавшиеся плановой КТ-ангиографии в исследовании А. А. Васина и соавт. [14]. Следует отметить, что несмотря на отсутствие статистически значимой разницы в снижении частоты ОПП, установленного по критериям KDIGO, по данным нашего исследования пациенты с развившимся ОПП по данным критериям, тем не менее имели более высокие показатели СКФ и более низкие показатели Scr на 7-й день наблюдения.

Ограничения исследования

Основное ограничение нашего исследования — отсутствие истинной рандомизации, что делает потенциально возможным наличие факторов, которые не учитывались в ходе выравнивания групп, но могли оказать влияние на конечные точки исследования.

Заключение

Применение аторвастатина в дозе 80 мг непосредственно перед экстренной КАГ у пациентов с ИМнСТ в сравнении с традиционным назначением статинов в послеоперационном периоде снижает риск развития ОПП, установленного по критериям КИН, а также улучшает суррогатные показатели функции почек к моменту выписки из стационара.

Отношения и Деятельность. Нет.

Relationships and Activities. None.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке ФГБОУ ВО Тюменского ГМУ Минздрава России.

Funding. The study was performed with the support of Tyumen State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

References / Литература

1. Yang Y, George KC, Luo R, et al. Contrast-induced acute kidney injury and adverse clinical outcomes risk in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. BMC Nephrology. 2018;19(1):374. DOI:10.1186/s12882-018-1161-5.
2. Zhang YF, Liu DD, Zhou Yu, et al. Acute Kidney Injury in Patients with Acute Coronary Syndrome after Percutaneous Coronary Intervention: Pathophysiologies, Risk Factors, and Preventive Measures. Cardiology. 2021;146(6):678-689. DOI:10.1159/000517991.
3. Legnazzi M, Capodanno D. Contrast-induced nephropathy in acute coronary syndromes: Causal or casual? Kardiologia. 2022;80(7-8):736-737. DOI:10.33963/KPa2022.0158.
4. Gavrilko AD, Mezhanov EM, Shalaev SV, et al. Influence of loading dose of atorvastatin on the risk of contrast-induced nephropathy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Kardiologiya. 2023;63(2):34-39 (In Russ.) [Гаврилко А. Д., Межонов Е. М., Шалаев С. В., и др. Влияние нагрузочной дозы аторвастатина на риск возникновения контрастированной нефропатии у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Кардиология. 2023;63(2):34-39]. DOI:10.18087/cardio.2023.2.n2080.
5. Zhang J, Guo Y, Jin Q, et al. Meta-analysis of rosuvastatin efficacy in prevention of contrast-induced acute kidney injury. Drug Des Devel Ther. 2018;12:3685-3690. DOI:10.2147/DDDT.S178020.
6. Zhou X, Dai J, Xu X, et al. Comparative Efficacy of Statins for Prevention of Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Patients With Chronic Kidney Disease: A Network Meta-Analysis. Angiology. 2019;70(4):305-316. DOI:10.1177/0003319718801246.
7. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney Int Suppl. 2012;2(1):1-138.
8. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, et al; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. New Creatinine- and Cystatin C–Based Equations to Estimate GFR without Race. N Engl J Med. 2021;385(19):1737-1749. DOI:10.1056/NEJMoa2102953.
9. Kobalava ZhD, Villevalde SV, Efremovtseva MA. Cardiorenal interaction in decompensated chronic heart failure. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12(2):138-146 (In Russ.) [Кобалава Ж. Д., Виллевалде С. В., Ефремовцева М. А. Кардиоренальные взаимодействия при декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(2):138-146]. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-2-138-146.
10. Zhou YL, Chen LQ, Du XG. Efficacy of short-term moderate or high-dose statin therapy for the prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. Clinics (Sao Paulo). 2021;76:e1876. DOI:10.6061/clinics/2021/e1876.
11. Liang M, Yang S, Fu N. Efficacy of short-term moderate or high-dose rosuvastatin in preventing contrast-induced nephropathy: A meta-analysis of 15 randomized controlled trials. Medicine (Baltimore). 2017;96(27):e7384. DOI:10.1097/MD.00000000000007384.
12. Cho A, Lee YK, Sohn SY. Beneficial effect of statin on preventing contrast-induced acute kidney injury in patients with renal insufficiency: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2020;99(10):e19473. DOI:10.1097/MD.00000000000019473.
13. Leoncini M, Toso A, Maioli M, et al. Early high-dose rosuvastatin for contrast-induced nephropathy prevention in acute coronary syndrome: Results from the PRATO-ACS study (protective effect of rosuvastatin and antiplatelet therapy on contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with Acute Coronary Syndrome. J Am Coll Cardiol. 2014;63(1):71-79. DOI:10.1016/j.jacc.2013.04.105.
14. Vasin AA, Mironova Olu, Fomin VV, et al. Intravenous contrast induced acute kidney injury prevention with high doses of statins. Eurasian Heart Journal. 2022;3:84-88 (In Russ.) [Васин А. А., Миронова О. Ю., Фомин В. В. и др. Профилактика контраст-индуцированного острого повреждения почек при внутривенном введении контрастного препарата нагрузочными дозами статинов. Евразийский кардиологический журнал. 2022;3:84-88]. DOI:10.38109/2225-1685-2022-3-84-88.

Сведения об Авторах/About the Authors

Гаврилко Артем Дмитриевич [Artem D. Gavrilko]
eLibrary SPIN 2543-7239, ORCID 0000-0003-4881-4065
Межонов Евгений Михайлович [Evgeny M. Mezhanov]
eLibrary SPIN 2935-9617, ORCID 0000-0002-6086-4578

Шалаев Сергей Васильевич [Sergey V. Shalaev]
eLibrary SPIN 5285-0082, ORCID 0000-0003-2724-4016
Крашенин Дмитрий Владиславович [Dmitrii V. Krasheninin]
eLibrary SPIN 3585-2274, ORCID 0000-0003-4606-7932

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Пациенты с фибрилляцией предсердий в реальной амбулаторной практике: клиническая характеристика и исходы за 10-летний период наблюдения (данные регистра РЕКВАЗА ФП — Ярославль)

Якусевич В. В.^{1*}, Якусевич В. Вл.¹, Марцевич С. Ю.², Лукьянов М. М.², Драпкина О. М.²

¹Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

Цель. Представить клинические показатели и отследить в течение 10 лет серьезные неблагоприятные исходы (смерть, развитие острых сердечно-сосудистых событий) у амбулаторных пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) в одной из поликлиник г. Ярославля.

Материал и методы. 212 пациентов с ФП в возрасте от 23 до 94 лет, были включены в регистр РЕКВАЗА ФП — Ярославль при первом посещении поликлиники в 2013 году. В течение 10,5 лет состояние их здоровья отслеживалось с помощью очных визитов, телефонных контактов с больными, их родственниками и лечащими врачами. Фиксировались форма ФП, сопутствующая патология, объем и качество обследования и проводимого лечения, развитие серьезных нежелательных событий и смерти. Для представления данных использовались методы описательной статистики. Числовые данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Статистическая обработка осуществлялась с применением пакета прикладных программ Microsoft Office 365.

Результаты. У большинства пациентов — 141 (66,5%) диагностирована постоянная форма ФП. Пароксизмальная, персистирующая и впервые выявленная формы отмечены у 56 (26,4%), 8 (3,8%) и 7 (3,3%) больных, соответственно. Практически у всех пациентов ФП сочеталась с другой сердечно-сосудистой патологией — наиболее часто с артериальной гипертензией (96,7%), хронической сердечной недостаточностью (91,6%) и ишемической болезнью сердца (91,2%). 54 (25,5%) пациента ранее перенесли инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Финальная информация получена о 203 (95,8%) пациентах. За весь период наблюдения умерли 164 (78,5%) человека. Ведущей причиной смерти была сердечно-сосудистая патология — 111 (67,7%), случаев, главным образом цереброваскулярная — 61 пациент. Максимальная смертность зафиксирована в первые два года наблюдения, в течение которых умерло более четверти (25,1%) всех включенных в регистр пациентов. Пандемия новой коронавирусной инфекции на показатели смертности пациентов статистически значимо не повлияла. Наиболее частыми осложнениями ФП были инсульт и транзиторная ишемическая атака, общее число эпизодов которых в анамнезе и периоде наблюдения составило 74, включая 7 повторных. Реже течение ФП осложнялось другими тромбоэмболическими осложнениями.

Заключение. Пациенты с ФП в амбулаторной практике — группа с высокой частотой сердечно-сосудистых осложнений и смертельных исходов. В наблюдаемой группе амбулаторных больных с ФП ежегодная смертность превысила 10%, а в течение 10 лет умерло более 3/4. При этом ведущей причиной смерти была кардиоваскулярная патология, в первую очередь, церебральные сосудистые осложнения.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, течение, осложнения, смертность.



Для цитирования: Якусевич В. В., Якусевич В. Вл., Марцевич С. Ю., Лукьянов М. М., Драпкина О. М. Пациенты с фибрилляцией предсердий в реальной амбулаторной практике: клиническая характеристика и исходы за 10-летний период наблюдения (данные регистра РЕКВАЗА ФП — Ярославль). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(5):486-494. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2945. EDN DZRUER

Patients with atrial fibrillation in outpatient practice: clinical characteristics and outcomes over a 10-year observation period (data from the REQUAZA AF registry — Yaroslavl)

Yakusevich V. V.^{1*}, Yakusevich V. Vl.¹, Martsevich S. Yu.², Lukyanov M. M.², Drapkina O. M.²

¹Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Aim. To present clinical characteristics and assess serious adverse outcomes (death, acute cardiovascular events) in outpatients with atrial fibrillation (AF) in one of the Yaroslavl clinics for 10 years.

Material and methods. A total of 212 patients with AF aged from 23 to 94 years were included in the REQUAZA AF registry — Yaroslavl at the first visit to the clinic in 2013. Their health status was monitored over 10,5 years through in-person visits, phone contacts with patients, their relatives, and treating physicians. Recorded data included the AF type, comorbid conditions, extent and quality of examinations and treatments, development of serious adverse events, and mortality. Statistical processing was carried out using the Microsoft Office 365 application software package.

Results. Most patients (66,5%) were diagnosed with persistent AF. Paroxysmal, persistent, and newly detected forms were observed in 26,4%, 3,8%, and 3,3% of patients, respectively. Most AF patients had concomitant cardiovascular diseases, most frequently hypertension (96,7%), heart failure (91,6%), and coronary artery disease (91,2%). A total of 54 patients (25,5%) had prior stroke or transient ischemic attack. Complete information was obtained for 203 patients (95,8%), of which 164 (78,5%) passed away during the follow-up period. The leading death cause was cardiovascular disease, particularly cerebrovascular events ($n=111$);

67,7%). The highest mortality was recorded within the first two years of follow-up, during which more than a quarter (25,1%) of the registered patients had died. The COVID-19 pandemic did not significantly affect the mortality rates. The most common AF complications were stroke and transient ischemic attack, with a total of 74 episodes in the history and follow-up period, including 7 recurrences.

Conclusion. Ambulatory AF patients represent a group with a high frequency of cardiovascular events and fatal outcomes. In the observed group of ambulatory AF patients, annual mortality exceeded 10%, and over 3/4 of patients died within 10 years. The leading death cause was cardiovascular disease, primarily cerebrovascular events.

Keywords: atrial fibrillation, course, complications, mortality.

For citation: Yakusevich V.V., Yakusevich V.VI., Martsevich S.Yu., Lukyanov M.M., Drapkina O.M. Patients with atrial fibrillation in outpatient practice: clinical characteristics and outcomes over a 10-year observation period (data from the REQUAZA AF registry – Yaroslavl). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(5):486-494. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2945. EDN DZRUEP

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): yakusevich@yandex.ru

Received/Поступила: 16.08.2023

Review received/Рецензия получена: 13.09.2023

Accepted/Принята в печать: 07.11.2023

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) относится к одному из наиболее распространенных вариантов нарушения ритма сердца. Её распространенность в различных регионах у взрослых по разным оценкам варьирует от 2% до 4% [1]. При этом, со старением населения планеты ожидается более чем двукратный рост распространенности этой аритмии в мире [2-4]. В последней версии рекомендаций European Society of Cardiology прогнозируется развитие ФП в течение жизни у каждого третьего европейца со средним возрастом начала в 55 лет [5]. Поэтому, все последние десятилетия ФП находится в фокусе внимания кардиологов как фактор нарушения гемодинамики и важный предиктор тромбоэмболических осложнений, в первую очередь ишемического инсульта. О повышенном риске развития последнего у пациентов с ФП свидетельствуют как отдельные сообщения, так и крупные регистры. В своё время Фремингемское исследование продемонстрировало практически 5-кратное повышение риска его развития у пациентов с ФП [6]. При этом частота повторного ишемического инсульта у них также существенно выше по сравнению с популяционным контролем [7, 8]. Сведения о сильной ассоциации ФП как с первичным, так и повторным тромбоэмболическим инсультом содержатся в Глобальном регистре инсульта [9]. Важно, что у большинства пациентов с ФП это нарушение ритма сочетается с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ): артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью, хронической болезнью почек [10-12]. ФП способствует прогрессированию этих заболеваний и ухудшает прогноз, практически удваивая относительный риск смерти у таких больных [13, 14]. При проведении эпидемиологических исследований ФП определенный интерес представляет изучение региональ-

ных аспектов этой аритмии: её распространенности, частоте тех или иных клинических форм, течения и исходов. Они могут варьировать в зависимости от климато-географических условий региона, генофонда популяции, особенностей питания, наконец, доступности качественной медицинской помощи.

Эти особенности в течение последних 10 лет изучаются в Российской Федерации в серии наблюдательных исследований – регистров РЕКВАЗА (РЕгистр КардиоВАскулярных ЗАболеваний), в которые включено более 32 000 пациентов из 6 центральных областей России. Регистры посвящены проблемам АГ, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, ФП, а также сочетанию этих нозологий в России. Два амбулаторных (Рязань, Ярославль) и три госпитальных (Москва, Курск, Тула) регистра с общим названием РЕКВАЗА ФП содержат информацию о пациентах с ФП. В них оценивается как общее состояние проблемы (распространённость, частота различных форм, уровень диагностики и лечения ФП) в стране, так и региональные подходы к её решению. Важно, что эти исследования проводятся в регионах с высокой сердечно-сосудистой смертностью, к которым относится Ярославская область. Результаты регистров РЕКВАЗА, посвященные ФП и сочетанию этого нарушения ритма сердца с другими ССЗ, регулярно публикуются [15-20].

В настоящей работе представлены данные, полученные в длительном наблюдении пациентов, включенных в регистр РЕКВАЗА ФП-Ярославль.

Цель исследования – представить исходные клинические показатели и отследить в течение 10 лет серьезные неблагоприятные исходы (смерть, развитие острых сердечно-сосудистых событий) у амбулаторных пациентов с ФП в реальной клинической практике в одной из поликлиник центральных районов г. Ярославля Ярославской области – региона РФ с высоким уровнем сердечно-сосудистой смертности.

Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту, полу и форме ФП

Показатель	Всего	Мужчины	Женщины
Пол, n (%)	212 (100)	78 (36,2)	134 (63,8)
Возраст, лет	72,2±11,5	71,1±12,9	76,4±9,5
Постоянная форма ФП, n (%)	141 (66,5)	50 (64,1)	91 (67,9)
Пароксизмальная форма ФП, n (%)	56 (26,4)	21 (26,9)	35 (26,1)
Персистирующая форма ФП, n (%)	8 (3,8)	4 (5,1)	4 (3,0)
Впервые выявленная ФП, n (%)	7 (3,3)	3 (3,8)	4 (3,0)
ФП – фибрилляция предсердий			

Материал и методы

В регистр были включены все пациенты с установленным диагнозом ФП, посетившие поликлинику в период с 1 января по 31 декабря 2013 года. Каждый из них при личном контакте подтвердил в письменной форме своё согласие на участие в исследовании и дал разрешение на использование своих персональных данных. При первичном осмотре и анализе медицинской документации были определены демографические данные, форма и длительность ФП, причины нарушения ритма сердца. Фиксировались сопутствующая кардиальная и некардиальная патология, учитывалось количество острых сердечно-сосудистых событий в анамнезе. Дальнейший мониторинг смертности, тяжелых сердечно-сосудистых осложнений и развития/прогрессирования сопутствующей патологии осуществляли путем контактов (офисных и телефонных) с пациентом, его родственниками и лечащими врачами поликлиники, а также анализом медицинской документации пациентов. Все процедуры наблюдения проводились в соответствии с протоколом регистра РЕКВАЗА ФП-Ярославль, разработанным Государственным научно-исследовательским центром профилактической медицины (в настоящее время Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации) и одобренным этическим комитетом данного центра.

Числовые данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Статистическая обработка осуществлялась с применением пакета прикладных программ Microsoft Office 365.

Результаты

Из 26066 пациентов, проживающих в зоне обслуживания муниципальной поликлиники, выбранной для формирования группы наблюдения, 9542 обращались за амбулаторной помощью в течение 2013 года. У 212 (2,2%) из них в медицинской документации фигурировал диагноз ФП. Датой включения пациента в регистр считали день первого об-

ращения в поликлинику в 2013 г., независимо от причины визита. Несмотря на достаточно широкий возрастной диапазон сформированной группы наблюдения (от 23 до 94 лет), она была представлена преимущественно пожилыми пациентам (средний возраст $74,2 \pm 11,5$ года). Почти две трети пациентов – 134 (63,2%) составили женщины в возрасте от 49 до 94 лет ($76,4 \pm 9,5$ года). Средний возраст в группе мужчин ($n=78$; 36,8%) был сопоставим ($71,1 \pm 12,9$ года), но варьировал в более широком диапазоне – от 23 до 90 лет. Как в группе мужчин, так и у женщин преимущественно отмечалась постоянная форма ФП, диагностированная в 66,5% случаев (табл. 1).

В качестве наиболее частой причины развития изучаемого нарушения ритма сердца представлялись ИБС, митральный порок сердца (недостаточность клапана, либо митральный стеноз) и их сочетание. При этом ИБС без сопутствующего поражения митрального клапана была диагностирована у 154 пациентов (72,6%), в сочетании с поражением митрального клапана у 42 (19,8%). Только у трех больных установлен диагноз митрального стеноза как следствия перенесенной острой ревматической лихорадки без сопутствующей ИБС. Диффузный токсический зоб как причина ФП фигурировал у одной пациентки. Вместе с тем, патология щитовидной железы отмечена у 43 женщин и 10 мужчин, то есть у 25,0% всех больных. Главным образом это были различные формы эндемического зоба, что, видимо, связано со специфичностью района проживания (йододефицитом). Следует также отметить, что практически у всех пациентов ФП протекала на фоне АГ (96,7%), различных стадий хронической сердечной недостаточности (91,6%) и ишемической болезни сердца (91,2%). Указания в анамнезе на перенесенные острую ревматическую лихорадку и миокардит отмечены в 13 (6,1%) и 2 (0,9%) случаях соответственно. У 25 человек (11,8%) были диагностированы различные формы кардиомиопатии.

К моменту включения в исследование более четверти пациентов перенесли одно из основных осложнений ФП – острое нарушение мозгового кровообращения. Ишемический инсульт на фоне ФП ранее был диагностирован у 47 (22,2%) больных, у 6 из них повторно. Транзиторная ишемическая ата-

Таблица 2. Статус пациентов, включенных в регистр РЕКВАЗА ФП Ярославль в период с 01.01.2013 по 01.07.2023

Год	Всего	Умерли, n (%)	Живы, n (%)	Утерян контакт, n (%)
2013	212	23 (10,8)	185 (87,3)	4 (1,9)
2014	185	32 (17,3)	153 (82,7)	0
2015	153	15 (9,8)	138 (90,2)	0
2016	138	18 (13,0)	120 (87,0)	0
2017	120	13 (10,8)	107 (89,2)	0
2018	107	10 (9,3)	97 (90,7)	0
2019	97	13 (13,4)	82 (84,5)	2 (2,1)
2020	82	12 (14,6)	69 (84,1)	1 (1,2)
2021	69	16 (23,2)	53 (76,8)	0
2022	53	10 (18,8)	41 (77,4)	2 (3,8)
2023	41	2 (4,9)	39 (95,1)	0

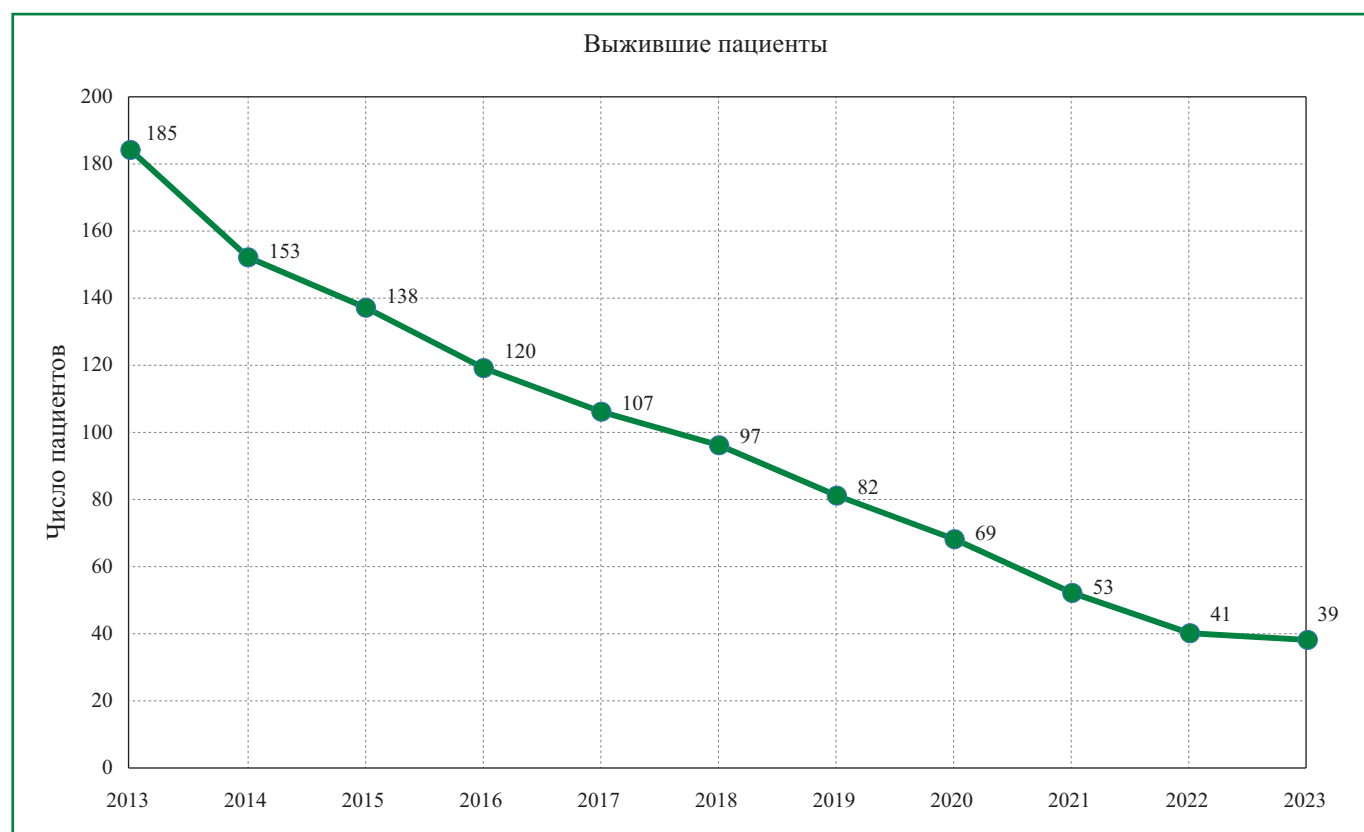


Рисунок 1. Выживание пациентов с ФП в период с января 2013 по июль 2023 г

ка в анамнезе зафиксирована в 7 случаях (3,3%). Следовательно, общее количество острых цереброваскулярных расстройств в анамнезе у включенных в регистр пациентов составило 60 случаев, зафиксированных у 54 (25,5%) человек. Таким образом, типичного больного с ФП в реальной амбулаторной практике характеризовали пожилой возраст, преимущественно постоянная форма ФП и значительная отягощенность по кардиоваскулярной патологии. Частота перенесенных инсультов в этой группе больных значительно превышала популяционную. Более редким тромбоэмболическим осложнением была тромбоэмболия легочной артерии, которую ранее перенесли 5 пациентов.

На следующих этапах исследования в течение 2 лет отслеживали состояния здоровья пациентов. Мониторинг включал регулярный контакт как с больными, так и с лечащими врачами. Последние сообщали исследователям о любом обращении пациента за амбулаторной помощью, случаях госпитализации и смерти. Каждый такой эпизод предполагал анализ медицинской документации, при необходимости офисный контакт с пациентом и его дополнительное обследование. К началу 2015 года были собраны сведения о 208 пациентах (98,1%), утерян контакт с четырьмя из них. За этот период из 208 пациентов умерли 55 человек (в 2013 г — 23) наиболее пожилых. Средний возраст на день смер-

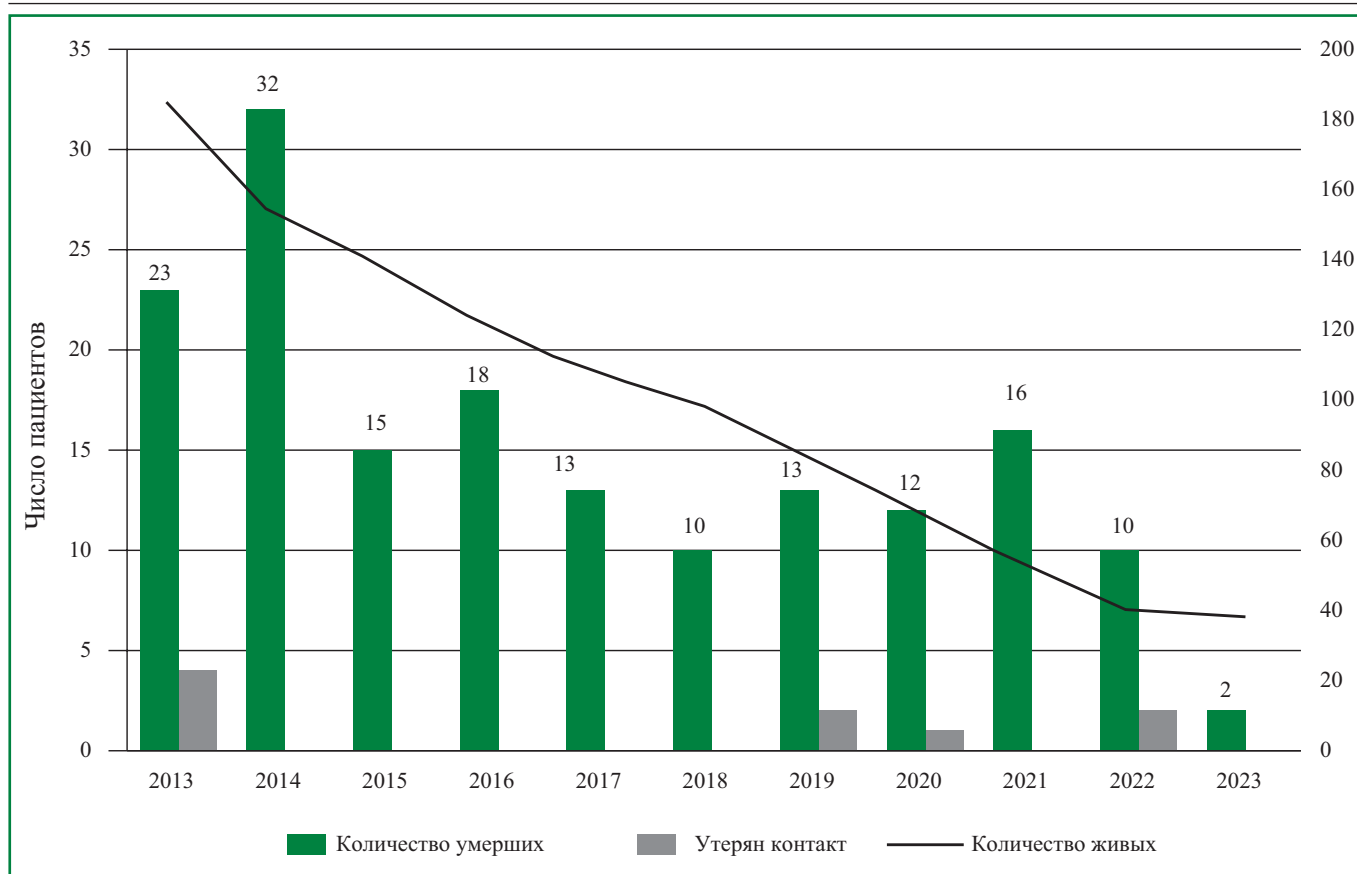


Рисунок 2. Динамика смертности/выживания пациентов в регистре РЕКВАЗА ФП Ярославль

ти — $83,2 \pm 9,6$ лет. У 46 из них (83,6%) причиной смерти служили различные сердечно-сосудистые осложнения, 9 (16,7%) погибли от некардиальной патологии. При этом инсульт как причина смерти фигурировал только у двух больных. В группе выживших в течение 2013/14 г.г. пациентов ($n=153$) мозговой инсульт перенесли 6 человек (3,9%), острый инфаркт миокарда — 1 (0,7%). Кроме того, 57 (37,3%) человек были госпитализированы с диагнозом других в большинстве случаев сочетанных ССЗ, в том числе у 19 (12,4%) пациентов причиной госпитализации были пароксизмы или развитие стойкой тахисистолической формы ФП.

В последующем периоде до 10 лет проводили ежегодную оценку жизненного статуса включенных в регистр пациентов. Информация о причинах смерти за истекший год собиралась в первом квартале года следующего. Ежегодный анализ статуса пациентов в 2019-2021 году был крайне затруднен и в большинстве случаев ограничивался телефонными контактами с пациентами или их родственниками в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции, однако в июле 2023 года удалось собрать основные сведения о большинстве участников исследования. Из 212 включенных в регистр пациентов, за период наблюдения умерли 164 человека, живы 39, не удалось получить информацию о 9 (табл. 2).

Динамика выживания пациентов в течение 10,5 лет представлена на рис. 1. Средний возраст в группе живых составлял — $76,1 \pm 11,6$, в диапазоне от 33 до 94 лет.

В свою очередь средний возраст умерших за этот период пациентов на день смерти (рис. 2) составил $80,1 \pm 10,1$ лет в диапазоне от 36 до 97 лет.

Определенным парадоксом, следует считать тот факт, что смертность среди больных ФП не нарастала в период пандемии новой коронавирусной инфекции. За три предшествующих ей года (2016-2018) и в период пандемии (2019-2021) погибло одинаковое количество пациентов — 41. При этом в медицинской документации только у одного пациента новая коронавирусная инфекция указана в качестве причины смерти. Возможно, это связано с тем, что наиболее пациенты старших возрастных групп умирали в первые два года наблюдения. Кроме того, при анализе причин смерти пришлось констатировать, что в медицинской документации в качестве таковых фигурировали термины, отличающиеся от официально принятых (табл. 3).

Столь обширное использование не всегда четких определений в медицинской документации заставило авторов попытаться объединить причины смерти пациентов в несколько групп, представленных на рис. 3.

Таблица 3. Причины смерти пациентов, включенных в регистр РЕКВАЗА ФП Ярославль (по указанным в медицинской документации)

Причина смерти	Количество
Гангрена нижней конечности	1
Гипертензивная энцефалопатия	1
Другие болезни сердца	22
Инфаркт миокарда	2
Мезентериальный тромбоз; эндоинтоксикация	1
Мозговой инсульт	8
Онкологическое заболевание	3
Отек головного мозга	1
Прогрессирующая энцефалопатия на фоне сенильной деменции	1
Прогрессирующая энцефалопатия	2
Прогрессирующая энцефалопатия на фоне церебрального склероза	1
Сенильная дегенерация	1
Травмы, несчастные случаи	1
ТЭЛА, тромбоэмболии	1
Цереброваскулярная болезнь	2
Церебральный атеросклероз	2
Внезапная сердечная смерть	1
Застойная сердечная недостаточность	1
Инсулинозависимый сахарный диабет	1
Инфаркт мозга	1
Кахексия	1
Новая коронавирусная инфекция	1
Острая сердечная недостаточность/отек легких	14
Механическая асфиксия	1
Хроническая недостаточность кровообращения	5
Отек головного мозга	30
Отравление угарным газом	1
Перитонит	1
Прогрессирующая энцефалопатия	15
Раковая интоксикация	2
Респираторный дистресс-синдром	1
Сенильная деменция	4
Старость	1
Тромбоэмболия	1
Эндоинтоксикация	1
Нет данных	31
Всего	164

В группу "Нарушение мозгового кровообращения" вошли все случаи, так или иначе связанные с поражением церебрального сосудистого русла. Группа "Острая сердечная недостаточность" кроме этого термина объединила причины смерти, указанные в документации как "Внезапная сердечная смерть", "Левожелудочковая недостаточность" и "Тромбоэмболия легочной артерии". Еще две группы представили общее количество прочей сердечно-сосудистой и некардиоваскулярной патологии как причин смерти пациентов.

Обсуждение

РЕКВАЗА ФП-Ярославль — одно из первых проспективных наблюдательных исследований ФП в России, позволяющие в реальной амбулаторной

практике оценить клиническую картину, течение и исходы этого нарушения ритма сердца в краткосрочной и отдаленной перспективе. В регистре представлена сплошная выборка пациентов при непрерывном их включении в течение года в одном из поликлинических учреждений Ярославля, что соответствует основным требованиям к проведению подобных исследований.

Полученные данные по распространенности ФП и её основных форм в районе обслуживания выбранной поликлиники в целом соответствуют установленным в большинстве эпидемиологических исследований в РФ [21, 22], но возможно, её истинная распространенность несколько выше. Часть пациентов предпочитает наблюдаться в сети частных медицинских структур и, таким образом, выпадает из поля зрения муниципальных лечебно-профилактических учреждений. В сформированной выборке соотноше-

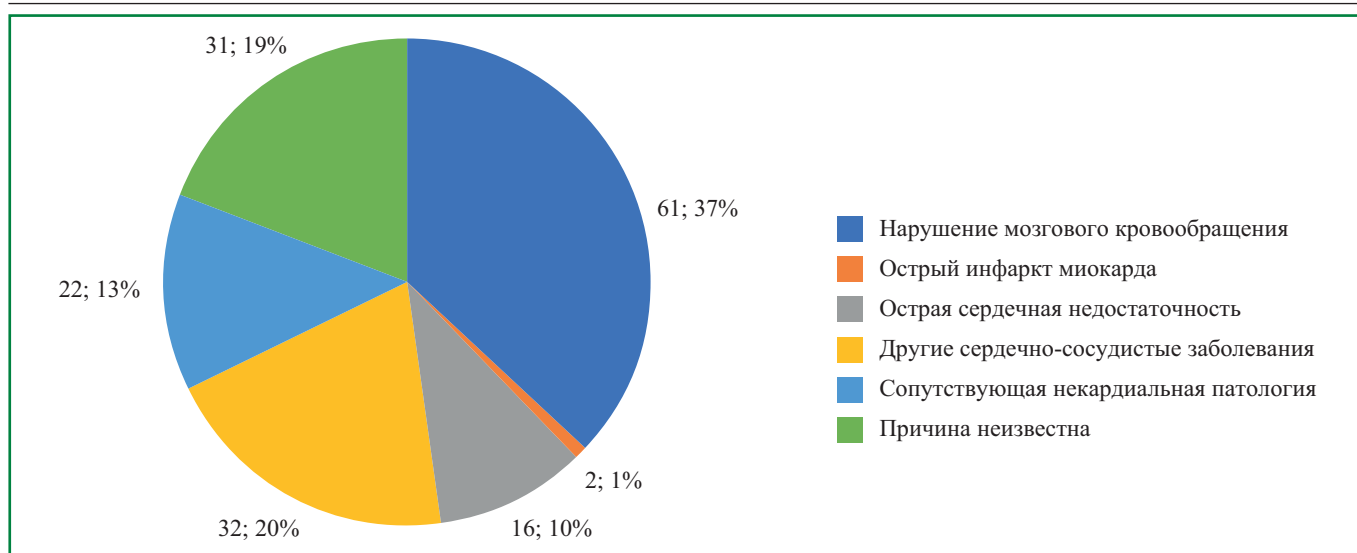


Рисунок 3. Основные группы причин смерти пациентов

ние мужчин и женщин составило 1:1,7, что практически совпадало с данными, репрезентативной выборки Европейской части Российской Федерации, полученными в эпидемиологическом исследовании ЭПОХА [22]. При этом общепринятой является точка зрения о несколько большей распространенности ФП у мужчин [23]. Вместе с тем, опубликованные JAMA в 2022 г. результаты крупного когортного исследования гендерных различий по риску ФП свидетельствовали о том, что после учета роста и / или размеров тела, у женщин без ССЗ в исходном периоде был более высокий риск развития ФП, чем у мужчин [24]. Следует отметить, что данные нашего исследования не позволяют полноценно оценить соотношения частоты ФП в группах мужчин и женщин в регионе, поскольку демографические показатели пациентов в процесс формирования выборки зависели от многих факторов. В частности, многообразие причин, по которым пациенты с ФП посещали поликлинику, а также приверженность их к обращению за врачебной помощью. Одновременно, коморбидность, свойственная пациентам пожилого и старческого возраста, и более частое посещение ими поликлиники по сравнению с пациентами более молодыми, по-видимому, во многом предопределило средний возраст участников исследования (74,2 г). Наблюдение в частных медицинских структурах более свойственно лицам трудоспособного возраста как более обеспеченным. В то же время согласно данным последней версии национальных рекомендаций распространенность ФП нарастает с возрастом и именно в группе лиц старше 75 лет является максимальной.

Уникальным для отечественных исследований ФП является представление практически полной информации о длительной выживаемости пациентов, включенных в регистр изначально. Из 212 участни-

ков исследования через 10,5 лет удалось получить информацию о статусе "жив-умер" о 203 (95,8%) больных. Причина смерти была установлена у 133 из 164 (181,1%) погибших пациентов. Ведущей причиной смерти были ССЗ, в первую очередь, поражение церебрального сосудистого русла.

Последнее согласуется с данными, полученными как в отечественных, так и зарубежных регистрах. Вместе с тем термин "инсульт" как непосредственная причина смерти фигурировал в медицинской документации только у восьми пациентов, хотя общее число эпизодов острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе и периоде наблюдения составило 74 (в том числе 7 повторных). При анализе медицинской документации пришлось констатировать достаточно свободное обращение практикующими врачами с официально принятым перечнем причин смерти. В качестве таковых часто фигурировали не совсем корректные термины. В любом случае смертность среди пожилых пациентов в нашем исследовании была достаточно высокой. Уже в первые 12 месяцев наблюдения умерли 23 человека, а всего в 2013-2014 г.г. — 55, то есть более четверти всей выборки. Этот показатель значительно превышает таковой, полученный в сходном регистре РЕКВАЗА ФП РЯЗАНЬ [15]. Возможно, это связано с более высоким средним возрастом пациентов в нашей выборке, поскольку в дальнейшем этот показатель составлял от 9,8 до 13% ежегодно и только в последние три года наблюдения превысил 20%.

Ограничения исследования

Исследование лимитировалось спецификой включения пациентов в регистр. Оно проводилось с 01 января по 31 декабря 2013 г. в день первого в году посещения больным с ФП поликлиники независимо от причины обращения. В силу коморбидности пожилые пациенты чаще обращаются за

амбулаторной помощью. Это привело к достаточно высоким показателям среднего возраста как в группе мужчин, так и женщин. Оценку состояния здоровья пациентов затрудняли дефекты в оформлении медицинской документации лечащими врачами, в частности отклонение от признанной терминологии в указании причин смерти.

Заключение

Пациенты с ФП в амбулаторной практике, представленные преимущественно лицами пожилого возраста, являются группой с высокой частотой сердечно-сосудистых осложнений и смертельных исходов. В наблюдаемой группе амбулаторных боль-

ных с ФП ежегодная смертность превысила 10%, а в течение 10 лет умерло более 3/4 (77,4%). При этом ведущей причиной смерти была кардиоваскулярная патология (67,7%) и, в первую очередь, церебральные сосудистые осложнения.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России

Funding. The study was performed with the support of National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

References / Литература

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics — 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e528. DOI:10.1161/CIR.0000000000000659.
2. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837-47. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
3. Colilla S, Crow A, Petkun W, et al. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol*. 2013;112(8):1142-7. DOI:10.1016/j.amjcard.2013.05.063.
4. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;34(35):2746-51. DOI:10.1093/eurheartj/ehz280.
5. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (In Russ.) [Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. Рекомендации ESC 2020 по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с Европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии. Российский кардиологический журнал. 2021;26(9):4701] DOI:10.15829/1560-4071-2021-4701.
6. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-53. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579.
7. Marini C, De Santis F, Sacco S, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke. Results from a population-based study. *Stroke*. 2005;36(6):1115-1119. DOI:10.1161/01.STR.0000166053.83476.4a.
8. Geraskina LA, Alieva MM, Fonyakin AV, et al. Recurrent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: frequency, heterogeneity, prevention. *Atherothrombosis*. 2020;(2):7-16 (In Russ.) [Гераскина Л.А., Алиева М.М., Фонакин А.В. и др. Повторный ишемический инсульт при фибрилляции предсердий: частота, гетерогенность, профилактика. Атеротромбоз. 2020;(2):7-16. DOI:10.21518/2307-1109-2020-2-7-16].
9. Perera KS, Vanassche T, Bosch J, et al. Global Survey of the Frequency of Atrial Fibrillation — Associated Stroke: Embolic Stroke of determined Source Global Registry. *Stroke*. 2016;47(9):2197-2202. DOI:10.1161/STROKEAHA.116.013378.
10. Shlyakhto EV, Villevalde SV, Ezhov AV, et al. Clinical performance of the atrial fibrillation in the Russian population depending on the antithrombotic therapy: findings from the GLORIA-AF registry phase 2. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4179. (In Russ.) [Шляхто Е.В., Виллевальде С.В., Ежов А.В., и др. Клинический портрет пациента с фибрилляцией предсердий в Российской Федерации. Данные глобального регистра GLORIA AF. Российский кардиологический журнал. 2017;9(149):21-27]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-9-21-27.
11. Yakusevich VV, Pozdnyakova EM, Yakusevich VV, et al. An outpatient with atrial fibrillation: key features. The first data of REKVAZA FP — YAROSLAVL register (In Russ.) [Якусевич В.В., Позднякова Е.М., Якусевич В.В., и др. Амбулаторный пациент с фибрилляцией предсердий: основные характеристики. Первые данные регистра РЕКВАЗА ФП Ярославль. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015;11(2):149-152]. DOI:10.1234/1819-6446-2015-2-149-152.
12. Druzhilov MA, Kuznetsova TYu, Druzhilova OYu, et al. Atrial fibrillation and chronic kidney disease: main clinical characteristics of patients in selected subjects of the Russian Federation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(4):3544 (In Russ.) [Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилова О.Ю., и др. Фибрилляция предсердий и хроническая болезнь почек: основные клинические характеристики пациентов в отдельных субъектах Российской Федерации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(4):3544. DOI:10.15829/1728-8800-2023-3544.
13. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2005;26:2422-2434. DOI:10.1093/eurheartj/ehi505.
14. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace*. 2009;11(4):423-34. DOI:10.1093/europace/eun369.
15. Loukianov MM, Boytsov SA, Yakushin SS, et al. Outpatient registry of cardiovascular diseases (RECVASA): Prospective follow-up data, estimation of risks and outcomes in patients with atrial fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(5):470-480 (In Russ.) [Лукиянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С., и др. Амбулаторно-поликлинический РЕгистр КардиоВаскулярных Заболеваний (РЕКВАЗА): данные проспективного наблюдения, оценка риска и исходы у больных с фибрилляцией предсердий. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014;10(5):470-480]. DOI:10.20996/1819-6446-2014-10-5-470-480.
16. Loukianov MM, Martsevich SYu, Yakushin SS, et al. The Control of International Normalised Ratio in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Warfarin in Outpatient and Hospital Settings: Data from RECVASA Registries. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(1):40-46 (In Russ.) [Лукиянов М.М., Марцевич С.Ю., Якушин С.С., и др. Контроль показателя международного нормализованного отношения на фоне терапии варфарином у больных с фибрилляцией предсердий в амбулаторной и госпитальной практике (данные регистров РЕКВАЗА). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(1):40-46]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-1-40-46.
17. Loukianov MM, Martsevich SY, Drapkina OM, et al. The Therapy with Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation in Outpatient and Hospital Settings (Data from RECVASA Registries) *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):538-545 (In Russ.) [Лукиянов М.М., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М., и др. Терапия оральными антикоагулянтами у больных с фибрилляцией предсердий в амбулаторной и госпитальной медицинской практике (данные регистров РЕКВАЗА). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019;15(4):538-545]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-4-538-545.
18. Loukianov MM, Andrenko EYu, Martsevich SYu, et al. Patients with Atrial Fibrillation in Clinical Practice: Comorbidity, Drug Treatment and Outcomes (Data from RECVASA Registries) *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(6):888-898 (In Russ.) [Лукиянов М.М., Андреев Е.Ю., Марцевич С.Ю., и др. Больные с фибрилляцией предсердий в клинической практике: коморбидность, медикаментозное лечение и исходы (данные регистров РЕКВАЗА). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020;16(6):888-898]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-12-01.
19. Loukianov MM, Martsevich SYu, Andrenko EYu, et al. Combination of Atrial Fibrillation and Coronary Heart Disease in Patients in Clinical Practice: Comorbidities, Pharmacotherapy and Outcomes (Data from the RECVASA Registries). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(5):702-711 (In Russ.) [Лукиянов М.М., Марцевич С.Ю., Андреев Е.Ю., и др. Сочетание фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца у пациентов в клинической практике: сопутствующие заболевания, фармакотерапия и исходы (данные регистров РЕКВАЗА). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2021;17(5):702-711]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-03.

20. Loukianov MM, Martsevich SYu, Mareev YV, et al. Patients with a Combination of Atrial Fibrillation and Chronic Heart Failure in Clinical Practice: Comorbidities, Drug Treatment and Outcomes. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(6):816-824 (In Russ.) [Лукиянов М.М., Марцевич С.Ю., Мареев Ю.В., и др. Больные с сочетанием фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности в клинической практике: сопутствующие заболевания, медикаментозное лечение и исходы. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2021;17(6):816-824]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-05.
21. Shapkina MYu, Mazdorova EV, Avdeeva EM, et al. Changes in the prevalence of atrial fibrillation in the Russian population over a 13 year follow up. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(8):3108 (In Russ.) [Шапкина М.Ю., Маздорова Е.В., Авдеева Е.М., и др. Динамика частоты фибрилляции предсердий в российской популяционной выборке за 13 лет наблюдения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(8):3108]. DOI:10.15829/1728-8800-2022-3108.
22. Mareev YuV, Polyakov DS, Vinogradova NG, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in a representative sample of the European part of the Russian Federation. Analysis of EPOCH-CHF study. Kardiologiya. 2022;62(4):12-19 (In Russ.) [Мареев Ю.В., Поляков Д.С., Виноградова Н.Г. и др. ЭПОХА: Эпидемиология фибрилляции предсердий в репрезентативной выборке Европейской части Российской Федерации. Кардиология. 2022;62(4):12-19]. DOI:10.18087/cardio.2022.4.n1997
23. 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
24. Siddiqi HK, Vinayagamoorthy M, Gencer B, et al. Sex Differences in Atrial Fibrillation Risk: The VITAL Rhythm Study. JAMA Cardiol. 2022;7(10):1027-1035. DOI:10.1001/jamacardio.2022.2825.

Сведения об Авторах/About the Authors

Якусевич Владимир Валентинович [Vladimir V. Yakusevich]
ORCID 0000-0001-6035-9187 SPIN-код: 9011-5637, AuthorID: 813147
Якусевич Владимир Владимирович [Vladimir Vl. Yakusevich]
ORCID 0000-0003-2667-5893
Марцевич Сергей Юрьевич [Sergey Yu. Martsevich]
ORCID 0000-0002-7717-4362 SPIN-код: 7908-9554, AuthorID: 80141

Лукиянов Михаил Михайлович [Michail M. Loukianov]
ORCID 0000-0002-5784-4525 SPIN-код: 6842-9870, AuthorID: 666806
Драпкина Оксана Михайловна [Oksana M. Drapkina]
ORCID 0000-0002-4453-8430 SPIN-код: 4456-1297, AuthorID: 500725

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Неиммуногенная стафилокиназа в лечении массивной тромбоэмболии легочной артерии высокого риска в раннем послеоперационном периоде по поводу осколочного ранения бедра

Константинов С. Л.^{1*}, Стрябкова Г. И.¹, Басараб А. И.¹, Кравчук В. Н.^{2,3}, Кажанов И. В.^{2,4,5}, Иванов С. В.⁶, Чефранова Ж. Ю.¹, Маркин С. С.⁶

¹Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, Белгород, Россия

²Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

³Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

⁴Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

⁵Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия

⁶ФГБНУ НИИ биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича, Москва, Россия

Описан клинический случай двукратной тромболитической терапии (ТЛТ) неиммуногенной стафилокиназой (Фортелизин®) в дозе 15 мг болюсно в течение 15 с у пациента с массивной тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) высокого риска в раннем послеоперационном периоде по поводу осколочного ранения бедра. После проведения повторной ТЛТ отмечено снижение объема эмболического поражения легочных артерий по данным мультиспиральной компьютерной томографии, восстановление функций правого желудочка, снижение легочной гипертензии. Двукратное использование неиммуногенной стафилокиназы не привело к развитию больших кровотечений и геморрагического инсульта, не вызвало снижения концентрации гемоглобина и не потребовало переливания крови. При выписке пациента отмечена нормализация параметров общего анализа крови: уровень гемоглобина увеличился с 86 до 112 г/л, эритроцитов — с 2,8 до 3,5×10¹²/л, гематокрит — с 26 до 32%. Таким образом, неиммуногенная стафилокиназа показала высокую эффективность и безопасность в лечении пациента с массивной ТЭЛА в раннем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: неиммуногенная стафилокиназа, тромбоэмболия легочной артерии, послеоперационный период, риск кровотечения.



Для цитирования: Константинов С. Л., Стрябкова Г. И., Басараб А. И., Кравчук В. Н., Кажанов И. В., Иванов С. В., Чефранова Ж. Ю., Маркин С. С. Неиммуногенная стафилокиназа в лечении массивной тромбоэмболией легочной артерии высокого риска в раннем послеоперационном периоде по поводу осколочного ранения бедра. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(5):495-501. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2957. EDN VEFXTW

Non-immunogenic staphylokinase in the treatment of high-risk massive pulmonary embolism in the early postoperative period due to femoral fragment wound

Konstantinov S. L.^{1*}, Stryabkova G. I.¹, Basarab A. I.¹, Kravchuk V. N.^{2,3}, Kazhanov I. V.^{2,4,5}, Ivanov S. V.⁶, Chefranov Zh. Yu.¹, Markin S. S.⁶

¹Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joseph, Belgorod, Russia

²Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

³North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

⁴I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

⁵I. I. Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia

⁶Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russia

A case report of double thrombolytic therapy with non-immunogenic staphylokinase at a dose of 15 mg bolus over 15 s in a patient with a high-risk massive pulmonary embolism (PE) in the early postoperative period due to femoral wound is described. After the second thrombolysis, a decrease in the pulmonary arteries thrombotic lesions according to multislice computed tomography data, restoration of right ventricular function, and a decrease in pulmonary hypertension were observed. Reuse of the non-immunogenic staphylokinase did not lead to the major bleeding and hemorrhagic stroke, did not provoke a drop in hemoglobin and did not require blood transfusion. Upon discharge of the patient, normalization of the general blood test parameters was noted: the level of hemoglobin increased from 86 to 112 g/L, erythrocytes — from 2.8 to 3.5×10¹²/L, hematocrit — from 26 to 32%. Thus, non-immunogenic staphylokinase has demonstrated high efficacy and safety in the treatment of patient with a high-risk massive PE in the early postoperative period.

Key words: non-immunogenic staphylokinase, pulmonary embolism, postoperative period, risk of bleeding.

For citation: Konstantinov S. L., Stryabkova G. I., Basarab A. I., Kravchuk V. N., Kazhanov I. V., Ivanov S. V., Chefranov Zh. Yu., Markin S. S. Non-immunogenic staphylokinase in the treatment of high-risk massive pulmonary embolism in the early postoperative period due to femoral fragment wound. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(5):495-501. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2957. EDN VEFXTW

Введение

В настоящий момент в литературе отсутствует описание подходов к лечению массивной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) высокого риска у пациентов с ранениями в послеоперационном периоде. Единственным возможным способом лечения ТЭЛА у этой категории пациентов является тромболитическая терапия с применением фибринселективных препаратов с минимальным риском геморрагических осложнений. Неиммуногенная стафилокиназа (международное непатентованное наименование/химическое наименование – рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы, торговое наименование Фортелизин®, регистрационное удостоверение №ЛП-001941 от 18.12.2012) – оригинальный отечественный лекарственный препарат с низким уровнем иммуногенности, высоким уровнем фибринселективности, тромболитической активности и минимальным количеством кровотечений.

Мониторинг безопасности неиммуногенной стафилокиназы более чем у 50 тысяч пациентов с острым инфарктом миокарда и ишемическим инсультом показал, что большие кровотечения наблюдались в 1,3% случаев, внутричерепные кровоизлияния – в 0,5%, малые кровотечения, как правило из мест пункций, отмечались в 2,4% случаев [1-4]. Таким образом, тромболитическая терапия неиммуногенной стафилокиназой у пациентов с высоким риском кровотечений может быть более безопасной.

Ниже представлен клинический случай применения неиммуногенной стафилокиназы у пациента с массивной ТЭЛА высокого риска в послеоперационном периоде по поводу ранения левого бедра.

Описание клинического случая

Пациент В., 31 год, военнослужащий, поступил в отделение неотложной кардиологии ОГБУЗ "Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа" г. Белгород 31.01.2023 г. с клинической картиной массивной ТЭЛА. Жалобы при поступлении на выраженную одышку в покое, усиливающуюся при разговоре, общую слабость, учащенное сердцебиение.

Из анамнеза известно, что 26.01.2023 г. пациент получил множественные осколочные ранения левого бедра, правой пяточной области, правого коленного сустава, выполнена первичная обработка раны

поврежденной конечности, проведена ревизия сосудистого пучка в госпитале г. Белгорода. 29.01.2023 г. внезапно развился приступ с клинической картиной ТЭЛА, сопровождающийся преходящей значительной одышкой и выраженной слабостью, с тахикардией до 120 уд./мин. 31.01.2023 развился повторный приступ внезапной одышки с появлением сдавления в груди, резкой слабости, потливости и развитием обструктивного шока с явлениями гипоксемии, угнетением сознания до умеренного оглушения, синусовой тахикардией 120-130 уд./мин, в связи с чем пациент переведен в отделение неотложной кардиологии "БОКБ Святителя Иоасафа" для дальнейшего лечения.

При поступлении 31.01.2023 в блок интенсивной терапии отделения неотложной кардиологии: состояние пациента тяжёлое. В сознании, адекватен, критичен. Кожные покровы бледные, влажные, испарина на лбу. Видимые слизистые бледно-розовые, влажные. Температура тела 36,6° С. Телосложение правильное. Нормостенической конституции. Обычного питания, ИМТ 24,5 кг/м². Отмечается заметная отёчность левой голени, где была проведена ревизия сосудистого пучка. *Status localis*: повязка в области левого бедра обильно пропитана серозно-геморрагическим отделяемым. Небольшие раны размерами 0,5-1,5 см и садины на верхних и нижних конечностях без признаков кровотечения, с поверхностными сухими струпами (рис. 1). В лёгких аускультативно везикулярное дыхание, несколько ослаблено в средне-нижних отделах слева, хрипы не выслушиваются, ЧДД 24 в мин. SpO₂ 92% с инсультацией кислорода 4 л/мин. Отмечается набухание яремных вен шеи. Тоны сердца приглушены, выраженный акцент с расщеплением II тона над легочной артерией, ритм правильный, тахикардия. ЧСС 100 уд./мин. АД 107/69 мм рт.ст. Язык влажный, обложен белым налётом. При поверхностной пальпации живот мягкий, умеренно болезненный в правом подреберье. Печень + 2 см, край гладкий, тупой, болезненный при пальпации. Мочеиспускание по уретральному катетеру, диурез достаточного суточного объема.

При поступлении проведено обследование. По данным общего анализа крови 31.01.2023, отмечено снижение уровня гемоглобина (86 г/л) эритроцитов, гематокрита, выявлены признаки воспалительного синдрома (лейкоциты 13,4 x 10⁹/л, СОЭ 26 мм/ч), маркеры повреждения миокарда (КФК 1660,83 Ед/л, КФК-МВ 19,22 Ед/л, тропонин I высокочувствительный 439 нг/л), снижение скорости



Рисунок 1. Ранение левого бедра. Состояние раны при поступлении

клубочковой фильтрации (СКФ по Кокрофту-Голту 89 мл/мин, креатинин 122,87 мкмоль/л).

На электрокардиограмме (ЭКГ) (31.01.2023): синусовая тахикардия, S_1 , Q_{III} . Отрицательный зубец Т в отведениях V1-V4. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

Результаты эхокардиографии (ЭхоКГ) 31.01.2023 свидетельствуют об увеличении полости правого предсердия (площадь ПП 25 см²), правого желудочка (до 3,5 см), умеренной трикуспидальной регургитации (ТР) +2,5, Фракция выброса (ФВ) 55%. Нарушение локальной сократимости миокарда ЛЖ: парадоксальное движение межжелудочковой перегородки (МЖП). Диаметр ствола легочной артерии (ЛА) 2,5 см. Форма потока в ЛА асимметричная. Регургитация 1+. Среднее давление в легочной артерии (ДЛА) 47 мм рт.ст. (АТ/ЕТ 0,26). Скорость кровотока через трикуспидальный клапан (ТК) 0,65 м/с. В полости ПП лоцируется подвижное образование продолговатой формы, неоднородной эхогенности, флотирующее через фиброзное кольцо ТК в полость ПЖ, размерами около 6,5 x 1 см — вероятно, тромб. Нижняя полая вена (НПВ) 2,3 см, коллабирует на вдохе менее 50%.

Ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) вен обеих нижних конечностей (31.01.2023). Справа: бедренные, подколенная, суральные, большеберцовые вены не расширены, проходимы, стенки вен не утолщены, свободно компрессируются, внутрипросветных включений не выявлено. Кровоток фазный, синхронизированный с актом дыхания. Слева: на бедре повязка. Общая бедренная вена и начальный отдел поверхностной бедренной вены (до повязки) не расширены, проходимы, стенки вен не утолщены, свободно компрессируются, внутрипросветных

включений не выявлено. Кровоток фазный, синхронизированный с актом дыхания. В просвете одной из задней большеберцовой вены окклюзивный тромб, распространяющийся в подколенную вену (осмотрена до уровня повязки), без признаков реканализации.

Пациент осмотрен ангиохирургом (31.01.2023). Установлен диагноз: Острый флеботромбоз глубоких вен левой нижней конечности. На момент осмотра данных за эмбологенность флеботромбоза не получено. Рекомендовано продолжить гепаринотерапию в прежнем объеме под контролем АЧТВ, тромбоцитов крови; эластическое бинтование конечностей; диосмин по 1000 мг 1 раз в день. Контроль УЗДС вен нижних конечностей, вен таза и нижней половой вены на 01.02.2023 г.

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с болюсным контрастированием легочной артерии (31.01.2023). При проведении МСКТ-ангиографии определяются пристеночные дефекты контрастирования (тромбы) в правой и левой легочных артериях, распространяющиеся на долевые артерии обоих легких и заполняющие большую часть их просвета. КТ индекс 17, индекс Qanadli 31. В правой плевральной полости скопление жидкостного содержимого толщиной до 15-17 мм, слева — до 4-5 мм. В брюшной полости и в полости малого таза имеется свободная жидкость.

Таким образом, на основании клинической картины, анамнеза, данных ЭКГ, ЭхоКГ, УЗДС вен, МСКТ с болюсным контрастированием установлен диагноз:

Основной: двусторонняя массивная ТЭЛА от 29.01.2023 г., острое легочное сердце, высокий риск. Множественные осколочные ранения лево-

го бедра, правой пяточной области, правого коленного сустава 26.01.2023 г. Первичная хирургическая обработка с ревизией сосудистого пучка слева 30.01.2023 г. Постгеморрагическая анемия легкой степени тяжести. Тромбоз задних большеберцовых вен, подкожной вены левой нижней конечности.

Осложнения: НК IIA по правожелудочковому типу.

В первые сутки больному проводилось следующее лечение: гепаринотерапия с подбором дозы по АЧТВ, антибактериальные препараты для профилактики раневой инфекции. Признаков усиления кровотечения в области послеоперационной раны не отмечалось.

Лабораторно (01.02.2023): отмечен рост уровня D-димера до 3,29 мкг/мл, фибриногена до 6,05 г/л.

УЗИ мягких тканей левого бедра (01.02.2023). На глубине 55 мм от поверхности кожи по заднемедиальной поверхности в толще мышцы (средней трети и нижней трети) лоцируется ограниченное скопление жидкости с гиперэхогенными структурами (признаки гематомы в стадии организации), жидкостного компонента минимальное количество, размер гематомы 134 x 57 мм.

ЭхоКГ (02.02.2023, 14:00): полости сердца прежних размеров. Правые камеры преобладают. В ПП флотирующий тромб не визуализируется. Систолическое ДЛА 58 мм рт.ст. Перикард б/о.

УЗИ мягких тканей левого бедра (02.02.2023): гематома сократилась до 100 x 50 мм.

В период с 31.01.2023 по 02.02.2023 состояние пациента было стабильно тяжелым, с развитием признаков обструктивного шока, в связи с чем был созван консилиум для решения вопроса о необходимости ТЛТ.

Заключение консилиума (02.02.2023, 14:10):

Учитывая тяжесть состояния больного, сохраняющиеся явления гипоксии, острого легочного сердца, наличие тромба в правом предсердии 6,5x1,0 см с пролабированием в полость ПЖ, картины не полностью купированного обструктивного шока, несмотря на низкий уровень гемоглобина и гематокрита, обусловленные потерей крови после ранения, консилиумом в составе врачей отделения кардиологии и блока интенсивной терапии Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа совместно с хирургами Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова и Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова было принято решение о проведении тромболитической терапии (ТЛТ).

Несмотря на то, что показание "массивная тромбоз легочной артерии (ТЭЛА)" на период представленного клинического случая не было включено в инструкцию по медицинскому применению препарата Фортелизин®, накопленный опыт его использования в Белгородской областной клиниче-

ской больнице Святителя Иоасафа для ТЛТ ОИМnST, а также участие специалистов центра в клиническом исследовании препарата Фортелизин® у пациентов с массивной ТЭЛА [5], в котором были подтверждены его эффективность и безопасность [Разрешение Минздрава России № 16 от 15 января 2019 г., одобрено Локальным этическим комитетом ОГБУЗ "БОКБ Святителя Иоасафа", протокол №14 от 15 декабря 2020 г.], позволили рассмотреть возможность использования по жизненным показаниям препарата Фортелизин® у пациента с массивной ТЭЛА с высоким риском большого кровотечения, обусловленного ранением левого бедра.

Для всех тромболитических препаратов действующее кровотечение, а также обширное хирургическое вмешательство являются абсолютными противопоказаниями к их применению, но при наличии жизнеугрожающих состояний, таких как массивная ТЭЛА, эти противопоказания становятся относительными. Выбор был сделан в пользу неиммуногенной стафилокиназы ввиду её высокой безопасности, минимального количества больших кровотечений и геморрагических инсультов. Согласие пациента на проведение ТЛТ было получено.

02.02.2023 в 14:20 проведена ТЛТ введением 15 мг неиммуногенной стафилокиназы в течение 15 с.

После окончания ТЛТ и в течение первых 4 часов наблюдения пациента была отмечена положительная динамика состояния пациента, гемодинамика в покое стала более устойчивой – АД 120/70 мм рт.ст., ЧСС снизилась до 87-94 уд/мин, показатель SpO₂ увеличился до 98%. Признаков активного массивного кровотечения нет. Увеличилось пропитывание кровью повязки на ране бедра. Отмечено малое кровотечение из раны на бедре общим объемом до 50 мл продолжительностью около 15 мин.

Проводилась антикоагулянтная терапия с применением нефракционированного гепарина под контролем АЧТВ.

По данным ЭхоКГ после ТЛТ (02.02.2023, 18:40), сохраняются признаки объемной перегрузки ПЖ (КДР ПЖ 3,2 см, парадоксальное движение МЖП, D-образная деформация полости ЛЖ в диастолу). ТР 2+ эксцентричным потоком. НПВ 2,1 см, коллабирует около 50%. Систолическое ДЛА 50-55 мм рт.ст. Среднее ДЛА 38 мм рт.ст. (АТ/ЕТ 0,29). Таким образом, сохраняется картина пристеночного тромба, но значительно меньше исходного, показатели легочной гипертензии и размеров правых отделов сердца изменились мало.

Оценка результата ТЛТ проводилась 03.02.2023. Состояние пациента оставалось тяжелым, менее выражена одышка в покое – ЧДД до 20 в мин. Сатурация кислорода в крови – 94% с инсуффляцией кислорода 2-3 л/мин. ЧСС 80-90 уд/мин. АД = 110/70 мм рт.ст. Сохраняются жалобы на одышку в покое, но значительно менее выраженную (может

говорить предложениями), при этом минимальная активность в пределах кровати вызывает одышку.

МСКТ с болюсным контрастированием легочной артерии (03.02.2023). При проведении контрольной ангиопульмонографии сохраняются дефекты контрастирования (тромбы) от уровня бифуркации легочного ствола в правой и левой легочных артериях, распространяющиеся на долевые и более мелкие артерии обоих легких. В сравнении с данными исследования от 31.01.2023 г., отмечается слабо выраженная положительная динамика в виде уменьшения объема тромботических масс в отдельных ветвях. КТ индекс 17, индекс Qanadli 22. В правой плевральной полости отмечено скопление жидкостного содержимого толщиной до 15 мм, слева – до 4 мм. Базально с обеих сторон участки гиповентиляции. В S₉ слева отмечается участок уплотнения легочной ткани, вероятнее формирующийся инфаркт. Заключение: двухсторонняя ТЭЛА, слабо положительная КТ-динамика от 31.01.2023 г. Малый двухсторонний гидроторакс. Формирующийся инфаркт в нижней доле левого легкого.

УЗИ мягких тканей левого бедра (03.02.2023). На глубине 55 мм от поверхности кожи по заднемедиальной поверхности в толще мышцы (средней трети и нижней трети) лоцируется отграниченное скопление жидкости с гиперэхогенными структурами (признаки гематомы в стадии организации), жидкостного компонента минимальное количество, размер гематомы 140 x 57 мм.

Заключение консилиума (03.02.2023, 13:00): У пациента выявлена недостаточная эффективность проведенной 02.02.2023 г. ТЛТ. Учитывая клиническую картину, отсутствие отрицательной динамики со стороны раны (данные ультразвукового контроля), наличие тромба в правых отделах сердца, являющегося фактором риска повторной эмболии, а также отсутствие больших кровотечений и геморрагического инсульта, пациенту было решено провести повторный тромболизис с целью достижения более существенного результата. Повторное согласие пациента на проведение ТЛТ было получено.

03.02.2023 в 13:30 проведена повторная ТЛТ введением 15 мг неиммуногенной стафилокиназы в течение 15 с. Продолжение антикоагулянтной терапии нефракционированным гепарином под контролем АЧТВ.

При ЭхоКГ-контроле (03.02.2023, 15:30) отмечена значительная положительная динамика в виде снижения уровня среднего и систолического давления в легочной артерии. КДР ПЖ 3,0 см (баз. размер 4,3 см, сред. размер 4,1 см, прод. размер 8,3 см), TAPSE 24 мм, КДР ПП 4,3 x 5,7 см, объем ПП 85 мл, КДР ЛЖ 4,8 см, КДО ЛЖ 122 мл, ФВ 55%. Дискинезии МЖП, зон нарушения локальной сократимости не выявлено. Среднее ДЛА 26 мм рт.ст. (АТ/ЕТ 0,35). Систолическое ДЛА 37 мм рт.ст. НПВ 1,9 см, коллабирует на вдохе более 50%. Перикард



Рисунок 2. Состояние раны при выписке

б/о. В полости правого предсердия в области евстахиева клапана лоцируется подвижное линейное образование неоднородной эхогенности размером 1,6 см – вероятно, тромб.

МСКТ с болюсным контрастированием легочной артерии (06.02.2023). При проведении контрольной КТ-ангиопульмонографии относительно данных КТ от 03.02.2023 г. наблюдается уменьшение количества и объема дефектов контрастирования легочной артерии с обеих сторон. Дефекты контрастирования сохраняются с обеих сторон на бифуркациях долевых и сегментарных ветвей. КТ индекс 8, индекс Qanadli 7. В плевральных полостях с обеих сторон патологических скоплений жидкости не определяется. Паренхима заднебазальных отделов направлена. В S₉ слева отмечается участок уплотнения легочной ткани с признаками частичного регресса изменений. Заключение: двухсторонняя ТЭЛА, положительная КТ-динамика от 03.02.2023 г.

На следующие сутки в клинической картине у пациента отмечается положительная динамика состояния в виде отсутствия одышки в покое и при минимальном самообслуживании, нормализация насыщения крови кислородом, стабилизация уровня АД 120-125/70 мм рт.ст., снижение ЧСС до 70 уд/мин в покое. До выписки пациент находился на низкомолекулярном гепарине (эноксапарин, 4000 анти-Ха МЕ 2 р/д п/к).

В дальнейшем пациенту проводились перевязки раны левого бедра (рис. 2) и максимально возможная активизация движения в постели, присаживание и стояние возле кровати. Пациент при этом дискомфорта и одышки не отмечал, гемодинамические показатели были в норме.

ЭхоКГ-контроль при выписке (07.02.2023): КДР ПЖ 2,9 см (баз. размер 4,4 см, сред. размер 3,5 см, прод. размер 8,0 см), TAPSE 24 мм, КДР ПП 5,3 x 4,5 см, площадь ПП 20 см², объем ПП 63,5 мл, КДР ЛЖ 4,7 см, КДО ЛЖ 104 мл, ФВ 66%, ТР 1-1,5+. НПВ 1,6, коллабирует на вдохе более 50%. Среднее ДЛА 16 мм рт.ст. (АТ/ЕТ 0,42). Систолическое ДЛА

Таблица 1. Эффективность ТЛТ неиммуногенной стафилокиназой у пациента В

Показатель	Период наблюдения			
	Исходно	1 сутки после первой ТЛТ	1 сутки после повторной ТЛТ	4 сутки после повторной ТЛТ
ЧДД в мин	24	22	16	16
SpO ₂ , %	92	98	98	98
ЧСС в мин	100	87-94	70	70
АД, мм рт.ст.	107/69	120/70	120/70	120/70
КДР ПЖ, см	3,5	3,2	3,0	2,9
TAPSE, мм	19	22	24	24
Среднее ДЛА, мм рт.ст.	47	38	26	16
Систолическое ДЛА, мм рт.ст.	55	50	37	24
КТ индекс	17	17	-	8
Индекс Qanadli	31	22	-	7

ЧДД — частота дыхательных движений, ЧСС — частота сердечных сокращений, АД — артериальное давление, КДР ПЖ — конечный диастолический размер правого желудочка, TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion) — систолическая экскурсия трехстворчатого кольца, ДЛА — давление в легочной артерии

24-29 мм рт.ст. НПВ 1,9 см. Зон нарушения локальной сократимости не выявлено. Перикард б/о.

Лабораторно при выписке (07.02.2023): в общем анализе крови отмечено повышение концентрации гемоглобина до 112 г/л, эритроцитов до $3,5 \times 10^{12}$ /л, гематокрита до 32%; лейкоциты $13,2 \times 10^9$ /л, тромбоциты — 524×10^9 /л.

07.02.2023 пациент был выписан из Белгородской областной клинической больницы им. Святителя Иоасафа с рекомендацией приема ривароксабана (по 15 мг 2 р/д в течение 21 дня, далее 20 мг 1 р/д в течение 6 месяцев) и диосмина (по 500 мг 2 р/д в течение 2 месяцев).

Обсуждение

ТЭЛА — важная проблема современной медицины, занимающая одно из ведущих мест среди причин внезапной смерти [6]. В России смертность от ТЭЛА высока и колеблется в пределах 10-30% в зависимости от своевременной диагностики и применения адекватных методов лечения, в первую очередь, ТЛТ [7].

В соответствии с российскими и европейскими клиническими рекомендациями, системная ТЛТ — патогенетически обоснованный нехирургический метод лечения массивной ТЭЛА, позволяющий быстро снизить постнагрузку на правый желудочек путём лизиса тромбов в системе лёгочной артерии, улучшить лёгочную перфузию и, таким образом, стабилизировать системную гемодинамику и улучшить газообмен [6, 7]. Максимальная польза от проведения ТЛТ доказана у пациентов с массивной ТЭЛА, сопровождающейся шоком или системной гипотензией [8].

В проводимом клиническом исследовании (собственные неопубликованные данные) у пациентов с массивной ТЭЛА высокого риска с признаками перегрузки правого желудочка неиммуногенная стафилокиназа вводилась однократного болюсно в дозе

15 мг независимо от массы тела. Предварительные результаты показали его высокую эффективность и отсутствие геморрагического инсульта и больших кровотечений по типу BARC 3, 5. В исследовании установлено сокращение объема эмболического поражения легочных артерий, снижение признаков перегрузки правых отделов сердца по данным ЭхоКГ, нормализация систолического ДЛА.

В данной статье впервые представлен успешный опыт двукратной ТЛТ неиммуногенной стафилокиназой у пациента с массивной ТЭЛА высокого риска в раннем послеоперационном периоде по поводу осколочного ранения левого бедра. После первого тромболизиса было отмечено незначительное улучшение состояния пациента в виде снижения одышки и СДЛА. Вместе с тем, не было выявлено больших кровотечений, а малое кровотечение из открытой раны в объеме 50 мл не привело к необходимости переливания крови.

В этой связи было принято решение о проведении повторного тромболизиса для получения более выраженного результата. Повторная ТЛТ способствовала нормализации всех жизненно-важных функций — устранению одышки и тахикардии, стабилизации АД, увеличению сатурации кислорода.

После проведения двукратного тромболизиса отмечено снижение объема эмболического поражения легочных артерий по данным МСКТ в виде уменьшения КТ индекс и индекса Qanadli, восстановление функций правого желудочка, снижение легочной гипертензии по данным ЭхоКГ (табл. 1).

Двукратное использование неиммуногенной стафилокиназы не привело к развитию больших кровотечений и геморрагического инсульта, не вызывало падения гемоглобина и не требовало переливания крови. При выписке пациента отмечена нормализация параметров общего анализа крови: уровень гемоглобина увеличился с 86 до 112 г/л, эритроцитов — с $2,8$ до $3,5 \times 10^{12}$ /л, гематокрит — с 26 до 32%.

Заключение

Таким образом, препарат Фортелизин® показал высокую эффективность и безопасность в лечении массивной ТЭЛА у пациента в раннем послеоперационном периоде с высоким риском больших кровотечений.

Отношения и Деятельность. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

References / Литература

1. Markov VA, Duplyakov DV, Konstantinov SL, et al. Advanced results of Fortelyzin® use in the FRIDOM1 study and real clinical practice. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(8):5178 (In Russ.) [Марков В.А., Дупляков Д.В., Константинов С.Л., и др. Расширенные результаты применения лекарственного препарата Фортелизин® в исследовании ФРИДОМ1 и реальной клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2022;27(8):51-78]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5178.
2. Markov VA, Duplyakov DV, Konstantinov SL, et al. Fortelyzin® in comparison with Metalyse® for ST-elevated myocardial infarction: one-year results and clinical outcomes of a multicenter randomized study FRIDOM1. Russian Journal of Cardiology. 2018;(11):110-116 (In Russ.) [Марков В.А., Дупляков Д.В., Константинов С.Л., и др. Фортелизин® в сравнении с Метализе® при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: однолетние результаты и клинические исходы многоцентрового рандомизированного исследования ФРИДОМ1. Российский кардиологический журнал. 2018;(11):110-116]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-11-110-116.
3. Gusev EI, Martynov MYu, Nikonov AA, et al.; FRIDA Study Group. Non-immunogenic recombinant staphylokinase versus alteplase for patients with acute ischaemic stroke 4,5 h after symptom onset in Russia (FRIDA): a randomised, open label, multicentre, parallel-group, non-inferiority trial. Lancet Neurol. 2021;20(9):721-728. DOI:10.1016/S1474-4422(21)00210-6.
4. Gusev EI, Martynov MY, Shamalov NA, et al. Nonimmunogenic staphylokinase in the treatment of acute ischemic stroke (FRIDA trial results). Zhurnal Nevrologii i sikhatrii m S S Korsakova. 2022;122(7):56-65 (In Russ.) [Гусев Е.И.,

Relationships and Activities. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this article.

Финансирование. Публикация статьи поддержана ООО "СупраГен", что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Funding. The publication of the article is supported by LLC "SuperGene" but it did not affect own opinion of the authors.

- Мартынов М.Ю., Шамалов Н.А., и соавт. Неиммуногенная стафилокиназа — новый тромболитический препарат в лечении ишемического инсульта (результаты исследования ФРИДА). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022;122(7):56-65]. DOI:10.17116/jnevro202212207156.
5. Kirienko AI, Yarovaya EB, Kutsenko VA, et al. Non-Immunogenic Staphylokinase vs Alteplase in Patients with Massive Pulmonary Embolism: the Protocol of a Multiple-Center Open-Label Randomized Trial FORPE. Flebologiya. 2022;16(2):114-121 (In Russ.) [Кириенко А.И., Яровая Е.Б., Куценко В.А., и соавт. Неиммуногенная стафилокиназа в сравнении с алтеплазой у пациентов с массивной ТЭЛА: протокол многоцентрового открытого рандомизированного сравнительного клинического исследования ФОРПЕ. Флебология. 2022;16(2):114-121]. DOI:10.17116/flebo202216021114.
6. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2020; 41(4):543-603. DOI:10.1093/eurheartj/ehz405.
7. Russian guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. Flebologiya. 2015;4(2):1-52 (In Russ.) [Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболии (ВТЭО). Флебология. 2015;4(2):1-52].
8. Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, et al. Management of pulmonary embolism: an update. J Am Coll Cardiol. 2016;67(8):976-990. DOI:10.1016/j.jacc.2015.11.061.

Сведения об Авторах/About the Authors

Константинов Сергей Леонидович [Sergey L. Konstantinov]
eLibrary SPIN 4667-8717, ORCID 0000-0001-8876-0343

Стрябкова Галина Ивановна [Galina I. Stryabkova]
eLibrary SPIN 3181-2833, ORCID 0009-0000-4685-1802

Басараб Анна Игоревна [Anna I. Basarab]
eLibrary SPIN 4601-4245, ORCID 0000-0001-7292-0381

Кравчук Вячеслав Николаевич [Vyacheslav N. Kravchuk]
eLibrary SPIN 4227-2846, ORCID 0000-0002-6337-104X

Кажанов Игорь Владимирович [Igor V. Kazhanov]
eLibrary SPIN 2448-4600, ORCID 0000-0003-2880-2630

Иванов Сергей Витальевич [Sergey V. Ivanov]
eLibrary SPIN 6222-8337, ORCID 0000-0003-0438-9108

Чефранова Жанна Юрьевна [Zhanna Yu. Chefranova]
eLibrary SPIN 6561-9996, ORCID 0000-0002-2106-7461

Маркин Сергей Сергеевич [Sergey S. Markin]
eLibrary SPIN 7844-9524, ORCID 0000-0002-0242-0282

Взаимосвязь показателей субклинического атеросклероза и остеопороза и их прогностическая значимость (по данным проспективных исследований)

Скрипникова И. А. *, Колчина М. А., Косматова О. В., Цориев Т. Т., Исайкина О. Ю., Драпкина О. М.

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

Проведен анализ современных публикаций, посвященных взаимосвязи сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с остеопорозом и, в частности, их доклинических проявлений. Большинство из исследований, затрагивающих этот вопрос, являются наблюдательными одномоментными или отслеживают ассоциации доклинических маркеров заболеваний с риском развития заболеваний или исходами. Однако результаты этих исследований не всегда совпадают, иногда носят противоречивый характер и не позволяют сделать однозначные выводы о причинно-следственной связи изменений сосудистой стенки и снижения костной массы, а также об устойчивости выявленных ассоциаций. Ввиду сложности выполнения проспективных исследований в последней декаде появились лишь единичные работы с многолетним наблюдением пациентов без клинических симптомов заболеваний с последующей оценкой динамики доклинических проявлений. Была доказана устойчивая связь между толщиной комплекса интима-медиа, наличием атеросклеротических бляшек, кальцификацией коронарных артерий и низкой минеральной плотностью костной ткани в позвоночнике и проксимальном отделе бедра, а также между сосудистой жесткостью (скоростью распространения пульсовой волны) и минеральной плотностью костной ткани в проксимальном отделе бедра. Полученные данные свидетельствуют о наличии сочетанных нарушений структуры сосудистой стенки и костной ткани, причем не только у женщин в постменопаузальном периоде, но и у мужчин пожилого возраста, и могут быть использованы для обоснования показаний к скринингу снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов с ССЗ. При этом остается очевидной необходимость проведения более масштабных проспективных исследований по изучению ассоциаций между маркерами доклинических проявлений ССЗ и снижения костной массы, в том числе в российской популяции.

Ключевые слова: атеросклероз, остеопороз, сосудистая жесткость, минеральная плотность кости, кальцификация коронарных артерий.



Для цитирования: Скрипникова И. А., Колчина М. А., Косматова О. В., Цориев Т. Т., Исайкина О. Ю., Драпкина О. М. Динамика корреляций между показателями субклинического атеросклероза и остеопороза и их прогностическая значимость по данным проспективных исследований. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(5):502-507. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2958. EDN MIKPOM

Relationship between parameters of subclinical atherosclerosis and osteoporosis and their prognostic significance: data from the prospective studies

Skripnikova I. A. *, Kolchina M. A., Kosmatova O. V., Tsoriev T. T., Isaykina O. Yu., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

We analyzed modern publications on the relationship between cardiovascular diseases (CVDs) and osteoporosis and, in particular, their preclinical manifestations. Most of the papers on this issue are observational, cross-sectional, or study associations of preclinical markers with disease risk or outcomes. However, the results of these studies do not always coincide and are contradictory. Therefore, it is not possible to define cause-effect relationship between vascular changes and decreased bone mass, as well as persistence of its relationship. Due to the difficulties in management of prospective studies, in the last decade only a few studies have appeared with long-term follow-up of patients without symptoms with subsequent assessment of preclinical manifestations. A strong relationship has been demonstrated between intima-media thickness, plaque presence, coronary artery calcification and low bone density of the spine and proximal femur, as well as between vascular stiffness (pulse wave velocity) and proximal femur bone density. The data obtained indicate combined disorders of vascular wall morphology and bone tissue, not only in postmenopausal women, but also in elderly men, and can be used to justify indications for screening for decreased bone density in patients with CVD. At the same time, larger-scale prospective studies to explore associations between markers of preclinical manifestations of CVD and decreased bone mass, including in the Russian population, are required.

Keywords: atherosclerosis, osteoporosis, vascular stiffness, bone mineral density, coronary artery calcification.

For citation: Skripnikova I. A., Kolchina M. A., Kosmatova O. V., Tsoriev T. T., Isaykina O. Yu., Drapkina O. M. Relationship between parameters of subclinical atherosclerosis and osteoporosis and their prognostic significance: data from the prospective studies. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(5):502-507. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2958. EDN MIKPOM

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): Ira_Skrip@mail.ru

Received/Поступила: 04.09.2023

Review received/Рецензия получена: 26.09.2023

Accepted/Принята в печать: 10.10.2023

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), обусловленные атеросклерозом (АС), и остеопороз (ОП) относятся к полиэтиологическим заболеваниям и являются важными причинами инвалидизации и смертности среди пожилых женщин и мужчин [1]. В настоящее время преимущественное внимание и направленность терапии сосредоточены на пациентах с клиническими проявлениями АС (гемодинамически значимые стенозы коронарных и других артерий) и осложнениями ОП — переломами, имеющих высокий и крайне высокий риск неблагоприятных исходов. Тем не менее основными мерами снижения заболеваемости хроническими неинфекционными заболеваниями является прогнозирование развития и профилактика их манифестации [2]. Прогнозирование основано на использовании шкал и калькуляторов (включающих доказанные клинические факторы и биологические маркеры) для выявления пациентов высокого риска [3, 4]. В исследованиях разного дизайна, и в первую очередь в эпидемиологических, были обнаружены общие факторы риска ССЗ и ОП, такие как возраст, курение, злоупотребление алкоголем, низкая физическая активность, сахарный диабет [5]. В дальнейшем определены ассоциации между низкой костной массой с низкоэнергетическими переломами и сердечно-сосудистыми событиями (инфарктом миокарда и острым нарушением мозгового кровообращения) [6] и наоборот, наличием ССЗ и развитием ОП [7]. Мнение о том, что развитие и прогрессирование АС и потеря костной массы с последующим снижением прочности костной ткани имеют общие патогенетические механизмы, получает все больше научных обоснований в исследованиях различного дизайна и мета-анализах [8-12].

Цель настоящего обзора — анализ современных данных, касающихся взаимосвязи ССЗ с ОП, и прогностической значимости их доклинических проявлений.

Методология поиска

Материалом для обзора послужили отечественные и зарубежные публикации по исследуемой теме, найденные в базах данных PubMed, РИНЦ, eLibrary, Cochrane Library с использованием следующих ключевых слов: атеросклероз (atherosclerosis), остеопороз (osteoporosis), сосудистая жесткость (vascular stiffness), минеральная плотность кости (bone mineral density), кальцификация коронарных артерий (coronary calcification). Принимались во внимание оригинальные статьи, метаанализы, списки литературы в обзорах. Глубина поиска составила 10 лет, годы поиска — 2013-2023 гг. Поиск литературных данных выполнен в мае-июне 2023 г. Кроме того, в обзоре

представлены источники, имеющие даты публикации ранее 2010 г., поскольку в них представлена необходимая информация, касающаяся данной темы.

Результаты одномоментных наблюдательных исследований

Ввиду того, что распространенность бессимптомного АС достигает 43-50% [13, 14], а ОП может долгие годы протекать без клинических проявлений, и переломы позвонков в 50% случаев не сопровождаются болевым синдромом, важно на ранних этапах выявлять доклинические признаки этих заболеваний. Именно доклинические или "суррогатные" маркеры заболеваний чаще используются для доказательства ассоциаций между ОП и ССЗ: кальцификация коронарных артерий (КА) или аорты, параметры сосудистой жесткости, субклинического АС и минеральная плотность кости (МПК) [15-17]. Целый ряд наблюдательных исследований подтвердил ассоциацию низкой костной массы с доклиническими и клиническими проявлениями АС [18-21]. Для выявления связи между АС и ОП предпочтение отдавалось лучевым методам диагностики: депозиты кальция в сосудистой стенке или атеросклеротической бляшке (АСБ) исследовались с помощью ультразвукового метода или компьютерной томографии. При этом была показана независимая от возраста ассоциация между кальцификацией коронарных сосудов и брюшной аорты, и ОП у мужчин и женщин в пре- и постменопаузальном периоде [22-24]. В других исследованиях показатели сосудистой жесткости, такие как индекс аугментации и скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) в аорте, были значимо выше у женщин с ОП без ССЗ, чем у сверстниц с нормальной МПК [16, 25]. Признаки субклинического атеросклероза, представленные утолщением комплекса интима-медиа (КИМ), также значимо коррелировали с низкой МПК в поясничном отделе позвоночника у женщин в постменопаузе [6, 21, 26].

Как правило, в эпидемиологических исследованиях изучалась либо связь низкой МПК с клиническими проявлениями ССЗ или риском сердечно-сосудистых событий [27, 28], либо проводились параллели между состоянием сосудистой стенки с развитием остеопоротических переломов и смертностью от них или общей смертностью. В исследовании М. R. Porovic и соавт. [29] продемонстрировано, что женщины в постменопаузе с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) имели более низкую МПК в сравнении с теми, у кого выявлен низкий риск. Более того, "в многомерном логистическом регрессионном анализе было подтверждено, что следующие факторы вызвали значительное увеличение риска снижения МПК: каждый год жизни — на 20%, каждый год менопаузы — на 26%, повышение систолического артериального давления на 1 мм рт.ст. — на

7%, увеличение риска по шкале SCORE на 1% — в 5,3 раза, гиподинамия — в 5,9 раза и ОП в семейном анамнезе — в 3,9 раза”.

Поскольку большинство наблюдательных исследований были одномоментными или изучали связи доклинических маркеров уже с исходами заболеваний и иногда носили противоречивый характер [30], полученные результаты не позволяли сделать однозначные выводы о причинно-следственной связи АС и ОП и об устойчивости выявленных ассоциаций. В одних исследованиях отмечалось значительное увеличение частоты любых клинических проявлений АС у больных с ОП [31] и увеличение риска развития ССЗ на 16% в ответ на снижение МПК на 1 стандартное отклонение (SD) [32]. Результаты других исследований свидетельствовали об отсутствии ассоциации низкой МПК с развитием цереброваскулярных осложнений [33], а также показывали снижение риска коронарных событий у больных с ишемической болезнью сердца с известными переломами в анамнезе [34].

Несмотря на то, что в ряде исследований найдена взаимосвязь между низкой МПК в проксимальном отделе бедра (ПОБ) и состоянием сосудистой стенки, характеризующимся такими параметрами, как толщина КИМ, АСБ, СРПВ и индекс аугментации [20, 21, 35-37], многие зарубежные и отечественные эксперты склоняются к мнению, что именно процесс кальцификации в большей степени является объединяющим звеном в механизмах развития ОП и АС [38-41]. Получены сведения о том, что кальцификация сосудов может влиять на ремоделирование костной ткани и способствовать снижению костной массы [42, 43]. Тем не менее последовательность и взаимодействие процессов атеросклеротической кальцификации артерий, остеогенеза и костной резорбции остаются недостаточно изученными [44-46].

Поскольку АС и ОП характеризуются бессимптомным течением в дебюте, клинические проявления этих заболеваний являются предметом изучения с позиции коморбидности и разработки адекватной терапевтической и реабилитационной тактики. Изучение же связи доклинических проявлений заболеваний дает информацию о взаимной прогностической значимости ряда биологических маркеров [1, 7, 47]. В метаанализе С. Ye и соавт. [31], в который было включено 10299 пациентов, продемонстрировано, что “частота сердечно-сосудистых событий увеличивалась по мере снижения МПК после корректировки на традиционные факторы ССР (отношение шансов (ОШ) = 2,96, 95% доверительный интервал (ДИ) 2,25-3,88, $p < 0,0001$), подтверждая потенциальную роль МПК как нового маркера риска ССЗ, связанных с АС, в будущем у женщин”.

Тем не менее результаты крупных эпидемиологических и клинических исследований не позволяли определить четкую корреляцию между ОП и АС, поскольку не изучалась устойчивость связи между сур-

рогатными маркерами в динамике. По этой же причине нет четких рекомендаций, которые позволили бы отнести пациентов с ССЗ к группе риска развития ОП и переломов.

Доказательства устойчивости связи между суррогатными маркерами ССЗ и ОП

В проспективных исследованиях также было продемонстрировано повышение риска ССЗ у пациентов с остеопеническим синдромом разной этиологии, с одной стороны, и определен высокий риск ОП и переломов при ССЗ, с другой [48, 49]. В ретроспективном исследовании J. Park с соавт. [10], включившем 12681 женщину в постменопаузе, которые наблюдались в течение 9 лет, продемонстрировано, что “низкая МПК в позвоночнике, шейке бедра и ПОБ, измеренная с помощью рентгеновской денситометрии, была связана с высоким риском ССЗ после коррекции на традиционные факторы риска: возраст, индекс массы тела, сахарный диабет 2 типа, артериальную гипертензию, гиперлипидемию, курение в настоящее время, предшествующие переломы — и обеспечивала дополнительную прогностическую ценность для прогнозирования ССЗ, связанных с АС”.

В последнее десятилетие стали появляться единичные проспективные исследования, в которых прослеживаются связи между доклиническими маркерами АС и ОП при динамическом наблюдении. Большая часть исследований проведена японскими авторами. J. Tamaki и соавт. [50] выполнили первое когортное исследование в репрезентативной группе женщин без клинических проявлений ССЗ в пре-, пери- и постменопаузальном периоде, которым дважды была проведена рентгеновская денситометрия позвоночника, ПОБ и предплечья, а также дуплексное ультразвуковое исследование сонных артерий. Отклик (доля пациентов, согласившихся на повторный визит в ходе клинического исследования) составил 68,6%. В результате была найдена независимая связь между низкой МПК как в позвоночнике, так и в ПОБ и увеличением толщины КИМ в сонных артериях в начале исследования, которая сохранялась после 10 лет наблюдения. Статистически значимое увеличение толщины КИМ было отмечено только в третьем терциле Т-показателей в позвоночнике (с наиболее низкими значениями МПК) у женщин с небольшой продолжительностью постменопаузы (до 10 лет) и среди женщин в постменопаузе сроком 10 лет и более, не имеющих в анамнезе артериальную гипертензию. Сходные результаты были получены в отношении сосудистой жесткости, измеренной с помощью СРПВ, в той же когорте японских женщин в возрасте ≥ 50 лет [51]. В качестве критерия повышенной жесткости артерий было принято значение СРПВ ≥ 1800 см/с. В ходе скрининга были исклю-

чены женщины, которые уже соответствовали этому критерию. В окончательный анализ вошли женщины, которые завершили по крайней мере одно из последующих обследований, проведенных через 5 или 10 лет после исходной оценки. МПК в поясничном отделе позвоночника и ПОБ измеряли с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии при базовом обследовании, а СРПВ — как на исходном этапе, так и при последующем наблюдении. Многомерная логистическая регрессия была использована для оценки независимого влияния МПК в начальной точке на развитие исхода в течение 10-летнего наблюдения. ОШ снижения МПК на 1 SD в позвоночнике и ПОБ и развития повышенной сосудистой жесткости составило 1,20 [95% ДИ 0,91–1,50] и 1,44 [95% ДИ 1,14–1,81] соответственно после поправки на возраст и систолическое артериальное давление. После дополнительной корректировки на исходный уровень СРПВ ОШ для снижения МПК на 1 SD в ПОБ оставалось значимым — 1,33 [95% ДИ 1,02–1,72]. Авторы сделали вывод, что низкое значение МПК в ПОБ в значительной степени связано с развитием повышенной жесткости артерий в течение 10-летнего наблюдения (т.е. с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний) и предположили, что женщины с низкой МПК могут представлять собой целевую популяцию для исследования жесткости артерий.

Спустя почти 15 лет после того, как L. Jørgensen с соавт. [52] заявили о значимой обратной корреляции между экзогенными АСБ в сонных артериях с риском невертебральных переломов у пожилых женщин в одномоментном исследовании (Tromsø Study), японские ученые продемонстрировали устойчивую отрицательную связь между ОП и АСБ в той же локализации сосудистого русла, сохранившуюся через 10 лет после первого обследования. Подобная связь АСБ была также продемонстрирована с остеопоротическими переломами как через 10, так и через 20 лет наблюдения. АСБ были диагностированы с помощью дуплексного ультразвукового исследования в 13,4% и 11,6% случаев на 1-ой и 2-ой декадах исследования соответственно. Пациенты с АСБ были значительно старше, имели более низкую МПК в позвоночнике и более высокую частоту остеопоротических переломов, сахарного диабета и артериальной гипертензии. При объединении пациентов с различными периодами наблюдения в одну когорту было показано, что ОП и остеопоротические переломы значимо ассоциировались с развитием экзогенных АСБ с поправкой на основные факторы риска АС — ОШ 2,15 [95% ДИ 1,04–1,44] и 1,84 [95% ДИ 1,03–3,28] соответственно. В результате исследования был сделан вывод, что низкая МПК, соответствующая ОП, и остеопоротические переломы значимо и независимо связаны с развитием АСБ и дуплексное сканирование сонных артерий может быть полезно пациентам с ОП [53]. Поскольку СРПВ и АСБ связаны с высоким ССР,

авторы пришли к заключению, что если ОП и остеопоротические переломы являются факторами риска развития АСБ в сонных артериях даже после поправки на факторы риска АС, то лица с ОП и переломами имеют высокий риск развития сердечно-сосудистых событий.

Депозиты кальция в КА также признаны маркером субклинического АС и могут обнаруживаться в сосудистой стенке задолго до развития клинических проявлений. В одномоментных исследованиях были изучены в основном ассоциации кальцификации аорты или аортального клапана с ОП. В проспективных исследованиях последнего десятилетия описывается связь между поражением КА и низкой костной массой. В Роттердамском исследовании показана "сильная устойчивая связь между снижением МПК в позвоночнике и ПОБ и увеличением содержания кальциевых депозитов в КА по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ)" [54]. В исследование было включено 7983 участника в возрасте >55 лет, которым было выполнено 4 визита помимо скрининга. Измерение МПК с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (денситометрии) проведено всем участникам на 1-м визите, а МСКТ с определением кальциевого индекса — на 1-3-м визитах. Несмотря на связь между МПК и выраженностью кальцификации, связи между кальциевым индексом и последующими остеопоротическими переломами не обнаружено. Этот феномен можно объяснить детерминацией снижения МПК и остеопоротических переломов различными генами [55].

Еще в одной работе отечественных авторов проведена сравнительная комплексная оценка атерокальциноза сонных артерий и КА и МПК в проспективном наблюдении мужчин с ишемической болезнью сердца и мультифокальным АС после перенесенного аортокоронарного шунтирования с использованием оценки плотности кальцинированного компонента АСБ методом МСКТ [14]. По результатам динамического пятилетнего наблюдения определялось значимое увеличение кальцификации КА вне зависимости от тяжести поражения сосудистого русла по шкале SYNTAX, исходного количества симптомных КА и степени выраженности поражения сонных артерий параллельно со снижением МПК. С помощью линейного регрессионного анализа было установлено, что из всех показателей предиктором прогрессирования кальцификации КА оказалась только МПК в шейке бедренной кости. Была отмечена высокая частота развития конечных точек (смерть, повторный инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, повторные госпитализации в связи со стенокардией или декомпенсация хронической сердечной недостаточности) у пациентов с остеопенией (20,1%) и ОП (34,1%) в сравнении с пациентами без снижения МПК (13,8%; $p = 0,01$). Полученные данные будут способствовать разработ-

ке эффективной стратегии прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и осложнений ОП у этих больных.

Заключение

Таким образом, связи между доклиническими проявлениями АС и ОП, взаимно претендующими на право рассматриваться в качестве независимых маркеров высокого риска этих заболеваний, были изучены в проспективных исследованиях, позволяющих оценить взаимоотягощающее влияние и временные связи этих маркеров и подтвердить их прогностическую значимость в развитии заболеваний и их не-

благоприятных исходов. Однако эти исследования малочисленны и затрагивают в основном японскую популяцию, поэтому в настоящее время не представляется возможным определить подходы к комплексной диагностике и профилактике данных состояний, и требуется дальнейшее изучение их с позиции персонифицированной медицины. Учитывая различия в развитии и прогрессировании как АС, так и ОП среди разных популяций и этнических групп, сохраняется потребность в продолжении проспективных исследований для подтверждения связи между ССЗ и ОП на общепопуляционном уровне.

Отношения и Деятельность. Нет. Relationships and Activities. None.

References/Литература

1. Ahmadi N, Mao SS, Hajsadeghi F, et al. The relation of low levels of bone mineral density with coronary artery calcium and mortality. *Osteoporos Int.* 2018;29(7):1609-1616. DOI:10.1007/s00198-018-4524-7.
2. Maslennikova GYa, Oganov RG. Prevention of noncommunicable diseases as an opportunity to increase life expectancy and healthy longevity. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019;18(2):5-12 (In Russ.) [Масленникова Г.Я., Оганов Р.Г. Профилактика неинфекционных заболеваний как возможность увеличения ожидаемой продолжительности жизни и здорового долголетия. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(2):5-12]. DOI:10.15829/1728-8800-2019-2-5-12.
3. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24(11):987-1003. DOI:10.1016/s0195-668x(03)00114-3.
4. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int.* 2008;19(4):385-397. DOI:10.1007/s00198-007-0543-5.
5. Lello S, Capozzi A, Scambia G. Osteoporosis and cardiovascular disease: an update. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(8):590-594. DOI:10.3109/09513590.2015.1041908.
6. Hmamouchi I, Allali F, Khazzani H, et al. Low bone mineral density is related to atherosclerosis in postmenopausal Moroccan women. *BMC Public Health.* 2009;9:388. DOI:10.1186/1471-2458-9-388.
7. Avramovski P, Avramovska M, Sikole A. Bone Strength and Arterial Stiffness Impact on Cardiovascular Mortality in a General Population. *J Osteoporos.* 2016;2016:7030272. DOI:10.1155/2016/7030272.
8. Lampropoulos CE, Papaioannou I, D'Cruz DP. Osteoporosis — a risk factor for cardiovascular disease? *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8(10):587-598. DOI:10.1038/nrrheum.2012.120.
9. Skripnikova IA, Alikhanova NA, Tkacheva ON, et al. Mineralnaya plotnost kosti i sostoyaniye sosudistoy stenki v zavisimosti ot statusa replikativnogo kletochnogo stareniya u zhenshchin v postmenopauzalnom periode. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2015;18(3):13-17 (In Russ.) [Скрипникова И.А., Алиханова Н.А., Ткачева О.Н. и др. Минеральная плотность кости и состояние сосудистой стенки в зависимости от статуса репликативного клеточного старения у женщин в постменопаузальном периоде. Остеопороз и остеопатия 2015;18(3):13-17]. DOI:10.14341/osteo20151317.
10. Park J, Yoon YE, Kim KM, et al. Prognostic value of lower bone mineral density in predicting adverse cardiovascular disease in Asian women. *Heart.* 2021;107:1040-1046. DOI:10.1136/heartjnl-2020-318764.
11. Zhang Y, He B, Wang H, et al. Associations between bone mineral density and coronary artery disease: a meta-analysis of cross-sectional studies. *Arch Osteoporos.* 2020;15(1):24. DOI:10.1007/s11657-020-0691-1.
12. Szekanecz Z, Raterman HG, Pethő Z, et al. Common mechanisms and holistic care in atherosclerosis and osteoporosis. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):1-10. DOI:10.1186/s13075-018-1805-7.
13. Romano G, Corrado E, Muratori I, et al. Carotid and peripheral atherosclerosis in patients who underwent primary percutaneous coronary intervention and outcome associated with multifocal atherosclerosis. *Int Angiol.* 2006;25(4):389-394.
14. Kokov AN, Masenko VL, Barbarash OL. Prognostic significance of equivalent density of calcium deposits of coronary arteries in men with osteopenic syndrome and prior coronary artery bypass grafting: prospective study. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2022;94(4):467-472. (In Russ.) [Кокков А.Н., Масенко В.Л., Барбараш О.Л. Прогностическая значимость эквивалентной плотности кальциевых депозитов коронарных артерий у мужчин с остеопениче-
- ским синдромом, перенесших коронарное шунтирование: проспективное исследование. *Терапевтический архив.* 2022;94(4):467-472]. DOI:10.26442/00403660.2022.04.201463.
15. Rodríguez AJ, Scott D, Hodge A, et al. Associations between hip bone mineral density, aortic calcification and cardiac workload in community-dwelling older Australians. *Osteoporos Int.* 2017;28(7):2239-2245. DOI:10.1007/s00198-017-4024-1.
16. Mangiafico RA, Alagona C, Pennisi P, et al. Increased augmentation index and central aortic blood pressure in osteoporotic postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2008;19(1):49-56. DOI:10.1007/s00198-007-0438-5.
17. Schulz E, Arfai K, Liu X, et al. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(9):4246-4253. DOI:10.1210/jc.2003-030964.
18. McFarlane SI, Nicasio J, Muniyappa R. Osteoporosis and cardiovascular disease in the elderly. In: Conn PM, editor. *Handbook of Models for Human Aging.* Academic Press, 2006: p.703-712. DOI:10.1016/B978-012369391-4/50059-X.
19. Dolzhenko A, Richter T, Sagalovsky S. Vascular calcification, atherosclerosis and bone loss (osteoporosis): new pathophysiological mechanisms and future perspectives for pharmacological therapy. *Almanac of clinical medicine.* 2016;44(4):513-534 (In Russ.) [Долженко А., Рихтер Т., Сагаловски С. Кальцификация сосудов, атеросклероз и потеря костной массы (остеопороз): новые патофизиологические механизмы и перспективы развития медикаментозной терапии. Альманах клинической медицины 2016. 2016;44(4):513-534]. DOI:10.18786/2072-0505-2016-44-4-513-534.
20. Värrilä M, Tuomainen TP, Honkanen R, et al. Carotid intima-media thickness and calcification in relation to bone mineral density in postmenopausal women — The OSTPRE-BBA study. *Maturitas.* 2014;78(4):304-309. DOI:10.1016/j.maturitas.2014.05.017.
21. Alikhanova NA, Skripnikova IA, Tkacheva ON, et al. Association of vessel stiffness parameters and subclinical atherosclerosis and mass of bone tissue in postmenopausal women. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2016;15(2):51-56 (In Russ.) [Алиханова Н.А., Скрипникова И.А., Ткачева О.Н. и др. Ассоциация параметров сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза с костной массой у женщин в постменопаузе. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(2):51-56. DOI:10.15829/1728-8800-2016-2-51-56.
22. Hyder JA, Allison MA, Wong N, et al. Association of coronary artery and aortic calcium with lumbar bone density: the MESA Abdominal Aortic Calcium Study. *Am J Epidemiol.* 2009;169(2):186-194. DOI:10.1093/aje/kwn303.
23. Choi SH, An JH, Lim S, et al. Lower bone mineral density is associated with higher coronary calcification and coronary plaque burdens by multidetector row coronary computed tomography in pre- and postmenopausal women. *Clin Endocrinol.* 2009;71(5):644-651. DOI:10.1111/j.1365-2265.2009.03535.x.
24. Wang Y, Wang R, Liu Y, et al. Associations between bone mineral density in different measurement locations and coronary artery disease: a cross-sectional study. *Arch Osteoporos.* 2021;16(1):100. DOI:10.1007/s11657-021-00940-7.
25. Seo SK, Cho S, Kim HY, et al. Bone mineral density, arterial stiffness, and coronary atherosclerosis in healthy postmenopausal women. *Menopause.* 2009;16(5):937-943. DOI:10.1097/gme.0b013e3181a15552.
26. Sumino H, Ichikawa S, Kasama S, et al. Relationship between carotid atherosclerosis and lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women. *Hypertens Res.* 2008;31(6):1191-1197. DOI:10.1291/hypres.31.1191.
27. Wiklund P, Nordström A, Jansson JH, et al. Low bone mineral density is associated with increased risk for myocardial infarction in men and women. *Osteoporos Int.* 2012;23(3):963-970. DOI:10.1007/s00198-011-1631-0.

28. Zhou R, Zhou H, Cui M, et al. The association between aortic calcification and fracture risk in postmenopausal women in China: The prospective Chongqing osteoporosis study. *PLoS ONE*. 2014;9(5):e93882. DOI:10.1371/journal.pone.0093882.
29. Popovic MR, Tasic I, Dimic A, et al. Correlation between total cardiovascular risk and bone density in postmenopausal women. *Cent Eur J Med*. 2011;6(6):795-803. DOI:10.2478/s11536-011-0101-6.
30. Jiang J, Fan Z, Wang Y, et al. Low Bone Mineral Density Is Not Associated with Subclinical Atherosclerosis: A Population-Based Study in Rural China. *Cardiology*. 2018;141(2):78-87. DOI:10.1159/000493166.
31. Ye C, Xu M, Wang S, et al. Decreased Bone Mineral Density Is an Independent Predictor for the Development of Atherosclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154740. DOI:10.1371/journal.pone.0154740.
32. Veronese N, Stubbs B, Crepaldi G, et al. Relationship Between Low Bone Mineral Density and Fractures With Incident Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Bone Miner Res*. 2017;32(5):1126-1135. DOI:10.1002/jbmr.3089.
33. Qu X, Huang X, Jin F, et al. Bone mineral density and all-cause, cardiovascular and stroke mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol*. 2013;166(2):385-393. DOI:10.1016/j.ijcard.2011.10.114.
34. Varosy PD, Shlipak MG, Vittinghoff E, et al. Fracture and the risk of coronary events in women with heart disease. *Am J Med*. 2003;115(3):196-202. DOI:10.1016/s0002-9343(03)00330-9.
35. Dudinskaya EN, Tkacheva ON, Matchekhina LV, et al. The relationship of bone mineral density with the of the intima-media thickness in premenopausal women. *Osteoporosis and Bone Diseases* 2020;23(4):13-18 (In Russ.) [Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Мачехина Л.В. и др. Взаимосвязь минеральной плотности кости с параметрами доклинического атеросклероза у женщин среднего возраста. *Остеопороз и остеопатии*. 2020;23(4):13-18]. DOI:10.14341/osteo12698.
36. Campos-Staffico AM, Freitas WM, Carvalho LSF, et al. Lower bone mass is associated with subclinical atherosclerosis, endothelial dysfunction and carotid thickness in the very elderly. *Atherosclerosis*. 2020;292:70-74. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.007.
37. Isaykina OYu, Skripnikova IA, Kolchina MA, et al. Associations of Arterial Stiffness and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(1):11-16 (In Russ.) [Исайкина О.Ю., Скрипникова И.А., Колчина М.А. и др. Ассоциации артериальной жесткости и минеральной плотности кости у женщин в постменопаузальном периоде. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(1):11-16]. DOI:10.20996/1819-6446-2023-02-02.
38. Yoon YE, Kim KM, Han JS, et al. Prediction of Subclinical Coronary Artery Disease With Breast Arterial Calcification and Low Bone Mass in Asymptomatic Women: Registry for the Women Health Cohort for the BBC Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(7):1202-1211. DOI:10.1016/j.jcmg.2018.07.004.
39. Lewis JR, Eggermont CJ, Schousboe JT, et al. Association Between Abdominal Aortic Calcification, Bone Mineral Density, and Fracture in Older Women. *J Bone Miner Res*. 2019;34(11):2052-2060. DOI:10.1002/jbmr.3830.
40. Zhu J, Guo F, Zhang J, et al. Relationship between carotid or coronary artery calcification and osteoporosis in the elderly. *Minerva Med*. 2019;110(1):12-17. DOI:10.23736/S0026-4806.18.05632-X.
41. Kolchina MA, Skripnikova IA, Meshkov AN, et al. Associations of bone mass and polygenic risk of osteoporosis with indicators of arterial wall condition. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2022;25(2):21-30 (In Russ.) [Колчина М.А., Скрипникова И.А., Мешков А.Н. и др. Ассоциации костной массы и полигенного риска остеопороза с показателями состояния артериальной стенки. *Остеопороз и остеопатии*. 2022;25(2):21-30]. DOI:10.14341/osteo12951.
42. García-Gómez MC, Vilahur G. Osteoporosis and vascular calcification: A shared scenario. *Clin Investig Arterioscler*. 2020;32(1):33-42. DOI:10.1016/j.arteri.2019.03.008.
43. Cannata-Andía JB, Carrillo-López N, Messina OD, et al. Pathophysiology of Vascular Calcification and Bone Loss: Linked Disorders of Ageing? *Nutrients*. 2021;13(11):3835. DOI:10.3390/nu13113835.
44. Boström KL. Where do we stand on vascular calcification? *Vasc Pharmacol*. 2016;84:8-14. DOI:10.1016/j.vph.2016.05.014.
45. Bundy K, Boone J, Simpson CL. Wnt Signaling in Vascular Calcification. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:708470. DOI:10.3389/fcvm.2021.708470.
46. Persy V, D'Haese P. Vascular calcification and bone disease: the calcification paradox. *Trends Mol Med*. 2009;15(9):405-416. DOI:10.1016/j.molmed.2009.07.001.
47. Gepner AD, Young R, Delaney JA, et al. Comparison of coronary artery calcium presence, carotid plaque presence, and carotid intima-media thickness for cardiovascular disease prediction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(1):e002262. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.114.002262.
48. Tankó LB, Christiansen C, Cox DA, et al. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2005;20(11):1912-1920. DOI:10.1359/JBMR.050711.
49. Mazziotti G, Baracca M, Doga M, et al. Prevalence of thoracic vertebral fractures in hospitalized elderly patients with heart failure. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(6):865-872. DOI:10.1530/EJE-12-0566.
50. Tamaki J, Iki M, Hirano Y, et al. Low bone mass is associated with carotid atherosclerosis in postmenopausal women: the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. *Osteoporos Int*. 2009;20(1):53-60. DOI:10.1007/s00198-008-0633-z.
51. Jaalkhorol M, Fujita Y, Kouda K, et al. Low bone mineral density is associated with an elevated risk of developing increased arterial stiffness: A 10-year follow-up of Japanese women from the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) cohort study. *Maturitas*. 2019;119:39-45. DOI:10.1016/j.maturitas.2018.11.001.
52. Jørgensen L, Joakimsen O, Mathiesen EB, et al. Carotid plaque echogenicity and risk of nonvertebral fractures in women: a longitudinal population-based study. *Calcif Tissue Int*. 2006;79(4):207-213. DOI:10.1007/s00223-006-0071-x.
53. Hamada M, Kajita E, Tamaki J, et al. Decreased bone mineral density and osteoporotic fractures are associated with the development of echogenic plaque in the carotid arteries over a 10-year follow-up period: The Japanese population-based Osteoporosis (JPOS) cohort study. *Maturitas*. 2020;131:40-47. DOI:10.1016/j.maturitas.2019.10.010.
54. Campos-Obando N, Kavousi M, Roeters van Lennep JE, et al. Bone health and coronary artery calcification: The Rotterdam Study. *Atherosclerosis*. 2015;241(1):278-283. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.013.
55. Richards JB, Kavvoura FK, Rivadeneira F, et al. Collaborative meta-analysis: associations of 150 candidate genes with osteoporosis and osteoporotic fracture. *Ann Intern Med*. 2009;151(8):528-537. DOI:10.7326/0003-4819-151-8-200910200-00006.

Сведения об Авторах/About the Authors

Скрипникова Ирина Анатольевна [Irina A. Skripnikova]
eLibrary SPIN 1514-0880, ORCID 0000-0002-1763-0725
Колчина Мария Александровна [Mariya A. Kolchina]
eLibrary SPIN 7505-3124, ORCID 0000-0002-8164-8946
Косматова Ольга Владимировна [Ol'ga V. Kosmatova]
eLibrary SPIN 5320-1904, ORCID 0000-0001-7036-4756

Цориев Тимур Тамерланович [Timur T. Tsoyiev]
eLibrary SPIN 7234-2499, ORCID 0000-0001-9074-2291
Исайкина Олеся Юрьевна [Olesya Yu. Isaykina]
eLibrary SPIN 3053-4099, ORCID 0000-0002-8939-0716
Драпкина Оксана Михайловна [Oxana M. Drapkina]
eLibrary SPIN 4456-1297, 5320-1904, ORCID 0000-0002-4453-8430

"Эффект белого халата" у пациентов с артериальной гипертензией

Андреева Г. Ф. *, Горбунов В. М., Антипушина Д. Н., Платонова Е. В.

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

Статья посвящена различным аспектам "эффекта белого халата" (ЭБХ) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Феномен ЭБХ является отражением тревожной реакции пациента на измерение артериального давления (АД) врачом в клинике и характеризуется прессорным ответом АД. У пациентов с АГ ЭБХ выявляется с высокой частотой. Выраженный ЭБХ у больных с АГ связан с ухудшением течения АГ и прогноза общей и сердечно-сосудистой смертности. Кроме того, повышение АД у этих больных на визите у врача, может стать причиной дополнительного назначения антигипертензивных препаратов, увеличения затрат и количества побочных эффектов. Для выявления ЭБХ используется большое количество методик, которые можно разделить на основные группы: первая – использует данные клинических и дневных амбулаторных измерений АД, вторая – клинических и домашних, третья – амбулаторных, четвертая – клинических и лабораторных, пятая – только клинических измерений АД. Первая группа методик наиболее широко используется в клинических исследованиях. Предикторами наличия ЭБХ у пациентов с АГ может стать женский пол, возраст, отсутствие курения в анамнезе, а также показатели тревожности, интроверсии и др. Механизм ЭБХ связан с тревожным состоянием пациента во время измерения АД врачом и условно-рефлекторным повышением АД, связанным не только с присутствием врача, но и с медицинской обстановкой. Выраженный ЭБХ у некоторых групп пациентов с АГ может быть связан с худшим прогнозом по сравнению с другими субъектами с АГ: у лиц со значительной разницей между клиническими и амбулаторными уровнями АД или между первым и третьим показателями АД при стандартном измерении врачом в клинике, при сочетании резистентной АГ и ЭБХ, при усиливающейся от визита к визиту ЭБХ и др.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, эффект белого халата, суточное мониторирование артериального давления.



Для цитирования: Андреева Г. Ф., Горбунов В. М., Антипушина Д. Н., Платонова Е. В. Эффект белого халата у пациентов с артериальной гипертензией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(5):508-519. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2926. EDN VEFXTW

White coat effect in patients with hypertension

Andreeva G. F. *, Gorbunov V. M., Antipushina D. N., Platonova E. V.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

The article is devoted to various aspects of white coat effect (WCE) in patients with hypertension (HTN). WCE is due to the patient's anxious response to office blood pressure (BP) measurement and is characterized by a BP increase. In patients with HTN, WCE is detected with a high frequency. Pronounced WCE in hypertensive patients is associated with worsening the HTN course and the prognosis of all-cause and cardiovascular mortality. In addition, BP increase in these patients during a doctor's visit may lead to additional prescription of antihypertensive drugs, increasing costs and side effects. To identify WCE, a large number of methods are used, which can be divided into following groups: I – data from clinical and daytime ambulatory blood pressure measurement, II – clinical and home BP assessment, III – only ambulatory BP measurement, IV – clinical and laboratory BP data, and V – only clinical BP measurement. There are following WCE in patients with HTN: female sex, age, never smoking, as well as anxiety, introversion, etc. WCE is due to the patient's anxiety state during office BP measurement and a conditioned reflex BP increase associated both with the physician presence and medical background. Severe WCE in some groups of patients with HTN may be associated with a worse prognosis compared with other hypertensive patients as follows: in individuals with a significant difference between clinical and ambulatory blood pressure levels or between the first and third BP office data, with a combination of resistant HTN and WCE, with WCE increasing from visit to visit, etc.

Keywords: hypertension, white coat effect, 24-hour blood pressure monitoring.

For citation: Andreeva G. F., Gorbunov V. M., Antipushina D. N., Platonova E. V. White coat effect in patients with hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(5):508-519. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2926. EDN VEFXTW

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): gandreeva@gnicpm.ru

Received/Поступила: 30.06.2023

Review received/Рецензия получена: 09.07.2023

Accepted/Принята в печать: 07.11.2023

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) — одна из основных причин в структуре показателей смертности в России и в мире [1]. Нередко у пациентов с АГ может выявляться "эффект белого халата" (ЭБХ) [2]. Феномен ЭБХ является следствием тревожной реакции пациента на измерение артериального давления (АД) врачом в клинике и сопровождается симпатическим ответом сердечно-сосудистой системы (ССС) и последующим повышением АД [3]. Впервые эффект повышения у пациента АД во время измерения его врачом был описан S. Riva Rocci в 1897 году. В 1940 году D. Ayman, A. D. Goldshine обнаружили превышение клинических уровней АД над домашними у больных с АГ, получавших лечение [3]. Наиболее точная оценка ЭБХ была осуществлена G. Mancía и соавт. в 1987 году, когда проводилось непрерывное интраартериальное измерение АД во время оценки врачом АД на другой руке при помощи сфигмоманометра [4]. В работах последних десятилетий было показано, что данные не только клинических, но и амбулаторных методов измерения АД могут быть использованы не только для оценки риска возникновения и прогноза сердечно-сосудистых заболеваний [5], но и для изучения ЭБХ пациентов [3]. На основании данных, полученных в предыдущие годы, G. Parati и G. Mancía сформировали основные принципы, которые следует учитывать при оценке ЭБХ: 1) повышение АД связано с посещением врача; 2) клинические уровни АД должны превышать амбулаторные; 3) косвенная количественная оценка ЭБХ может определяться как разность между клиническими показателями АД, полученными врачом и амбулаторными значениями АД [3]. В последние годы многие исследователи широко используют подобные принципы при исследовании ЭБХ [6].

Наличие ЭБХ у больных с АГ следует учитывать по нескольким причинам. Во-первых, выраженный ЭБХ у пациентов с АГ при визите в клинику к врачу, может приводить к гипердиагностике, стать причиной дополнительного назначения антигипертензивных препаратов, увеличению затрат и вероятности появления побочных эффектов от лекарственных средств [7]. Во-вторых, у некоторых групп пациентов с АГ, наличие ЭБХ связано с ухудшением прогноза в отношении общей и сердечно-сосудистой смертности [8, 9].

Основные методы оценки ЭБХ

Для описания всех методик количественного определения ЭБХ мы воспользовались классификацией, предложенной T. G. Pickering и соавт., которые разделили все способы оценки ЭБХ на несколько больших групп: первая группа использует данные клинических и амбулаторных измерений АД; вторая — клинических и домашних измерений АД;

третья — амбулаторных измерений АД; четвертая — клинических и лабораторных измерений АД; пятая — только клинических измерений АД (табл. 1) [10].

I. Методики, использующие данные клинических и амбулаторных измерений АД, рассчитывают ЭБХ, как разность между средним клиническим АД, измеренным врачом, и амбулаторным дневным АД, полученным при помощи автоматических приборов для проведения суточного мониторинга АД (СМАД). В последние годы этот метод получил наиболее широкое распространение в исследованиях [9-11]. При применении этого метода, значениям ЭБХ (для систолического АД (САД) от -5 до +5 мм рт.ст. соответствовала минимальная смертность для лиц с АГ, принимавших эффективную антигипертензивную терапию. Для диастолических показателей ЭБХ подобной закономерности не обнаружено [9].

Существуют сходные с ЭБХ два других феномена, для выявления которых также определяют разность между клиническими и амбулаторными уровнями АД: 1) это "гипертония белого халата" (ГБХ); 2) а также феномен "различия между клиническими и амбулаторными уровнями АД". Понятие "различия клинических и амбулаторных уровней АД" более широкое, чем ЭБХ и подразумевает любые расхождения между клиническими и амбулаторными уровнями АД (рис. 1): а) положительные — это ЭБХ (the white coat effect, WCE); б) отрицательные — обратный ЭБХ (the reverse white coat effect, RWCE); в) нет расхождений (или они незначительны, от -5 до +5 мм рт.ст.) [11]. ГБХ и ЭБХ не синонимы, хотя являются проявлением тревожной реакции пациента на измерение АД врачом, характеризуются превышением клинических уровней АД над амбулаторными и сходными методами оценки [3]. ГБХ (повышенные уровни клинического АД и нормальные — амбулаторного АД) является одним из фенотипов АГ, в то время как ЭБХ не всегда является проявлением АГ и может встречаться у пациентов и с нормотонией, и с АГ (см. рис. 1) [3]. По мнению X. Humbert и соавт., ГБХ — это бинарное (есть или нет) понятие, а ЭБХ — количественное [8].

Необходимо подчеркнуть, что при проведении этого способа оценки ЭБХ, клиническое и амбулаторное измерение АД следует проводить традиционными методами [12], которые характеризуются достаточной доказательной базой. Пороговые значения показателей АД (для выявления ГБХ, нормотонии и т.д.) составляют: для клинических уровней АД — 140/90 мм рт.ст., средних дневных амбулаторных показателей СМАД — 135/85, ночных — 120/70, среднесуточных — 130/80 мм рт.ст. (табл. 1) [13].

II. Методики, использующие данные клинических и домашних измерений АД оценивают ЭБХ, как разность между средним клиническим и домашним уровнем АД (самостоятельное измерение пациентом АД в домашних условиях в течение нескольких дней при помощи, осциллометрических полуавтоматиче-

Таблица 1. Основные группы методик определения ЭБХ

Методики определения ЭБХ	Определяемые параметры
I. Клинические и амбулаторные измерения АД	ЭБХ, ГБХ
II. Клинические и домашние измерения АД	ЭБХ, ГБХ
III. Амбулаторные измерения АД	Амбулаторный ЭБХ
IV. Клинические и лабораторные измерения АД	ЭБХ, реактивность CCC
V. Клинические измерения АД	ЭБХ, затухающий офисный ЭБХ (OWCET), ЭБХ внутри одного визита (WCE within a single visit)

АД — артериальное давление, ГБХ — гипертензия белого халата, CCC — сердечно-сосудистая система, ЭБХ — "эффект белого халата", OWCET — Office White Coat Effect Tail, затухающий офисный ЭБХ, WCE — White Coat Effect, эффект белого халата.

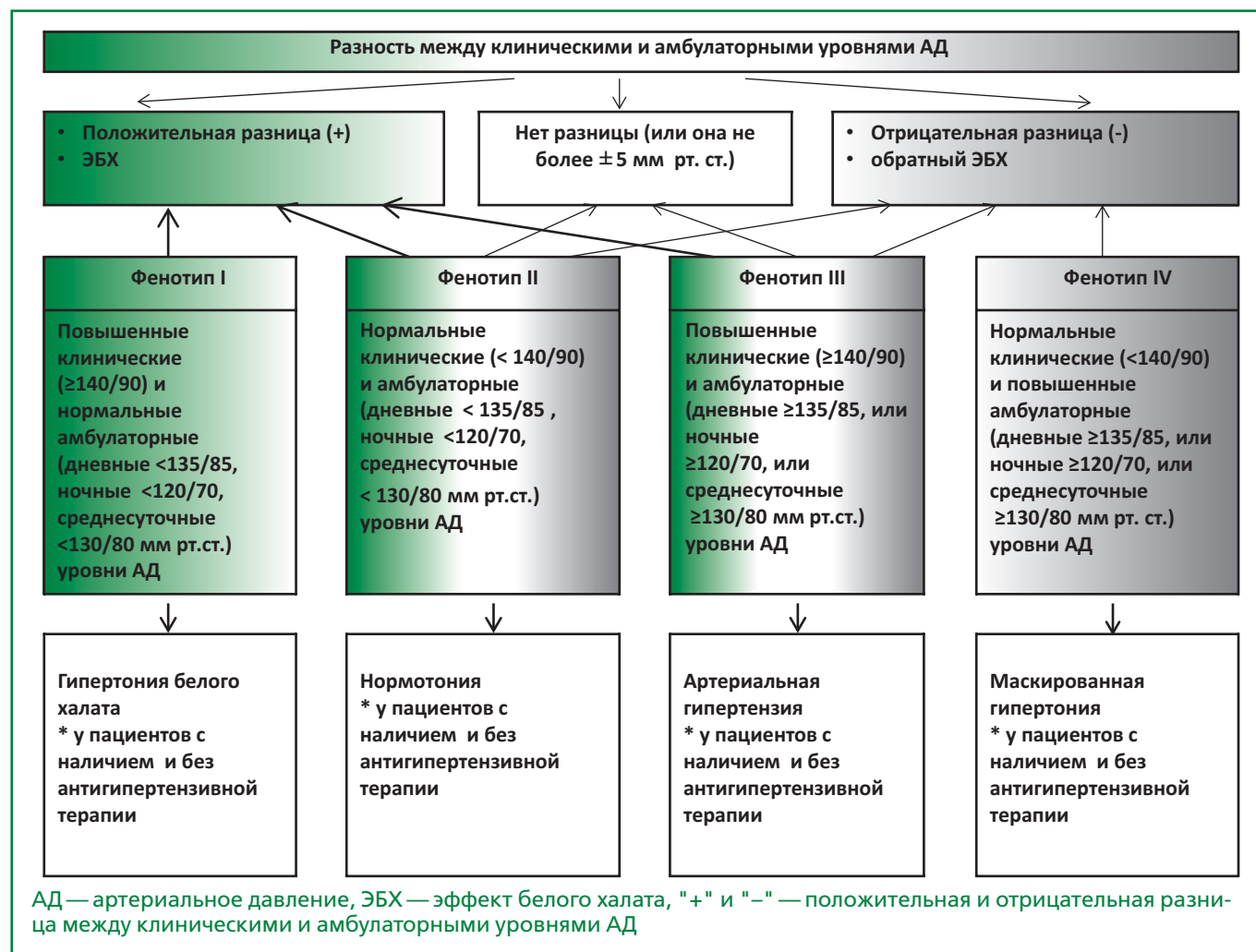


Рисунок 1. ЭБХ, у пациентов различных фенотипических групп

ских, anerоидных тонометров, предназначенных для проведения самоконтроля АД — СКАД). G. S. Stergiou и соавт. выявили, что показатели ЭБХ, полученные этим методом, достаточно близки с данными, полученными первым способом (ЭБХ как разность клинических и дневных амбулаторных показателей АД): корреляции между двумя методами оценки ЭБХ составили $r=0,64$ для САД, $r=0,59$ для диастолического АД (ДАД). В исследовании приняли участие пациенты с АГ и около половины из них принимали регулярную антигипертензивную терапию [14].

III. Методики, применяющие данные амбулаторных измерений АД, оценивают амбулаторный ЭБХ. Этот вариант ЭБХ определяют несколькими способами, как разность между первыми измерениями АД при проведении СМАД и средними дневными показателями СМАД: 1) разница между первым значением СМАД и средним дневным давлением СМАД; 2) разница между средним значением первого часа СМАД и средним дневным показателем СМАД; 3) разница между максимальным АД в первый или последний час СМАД и средним дневным значением

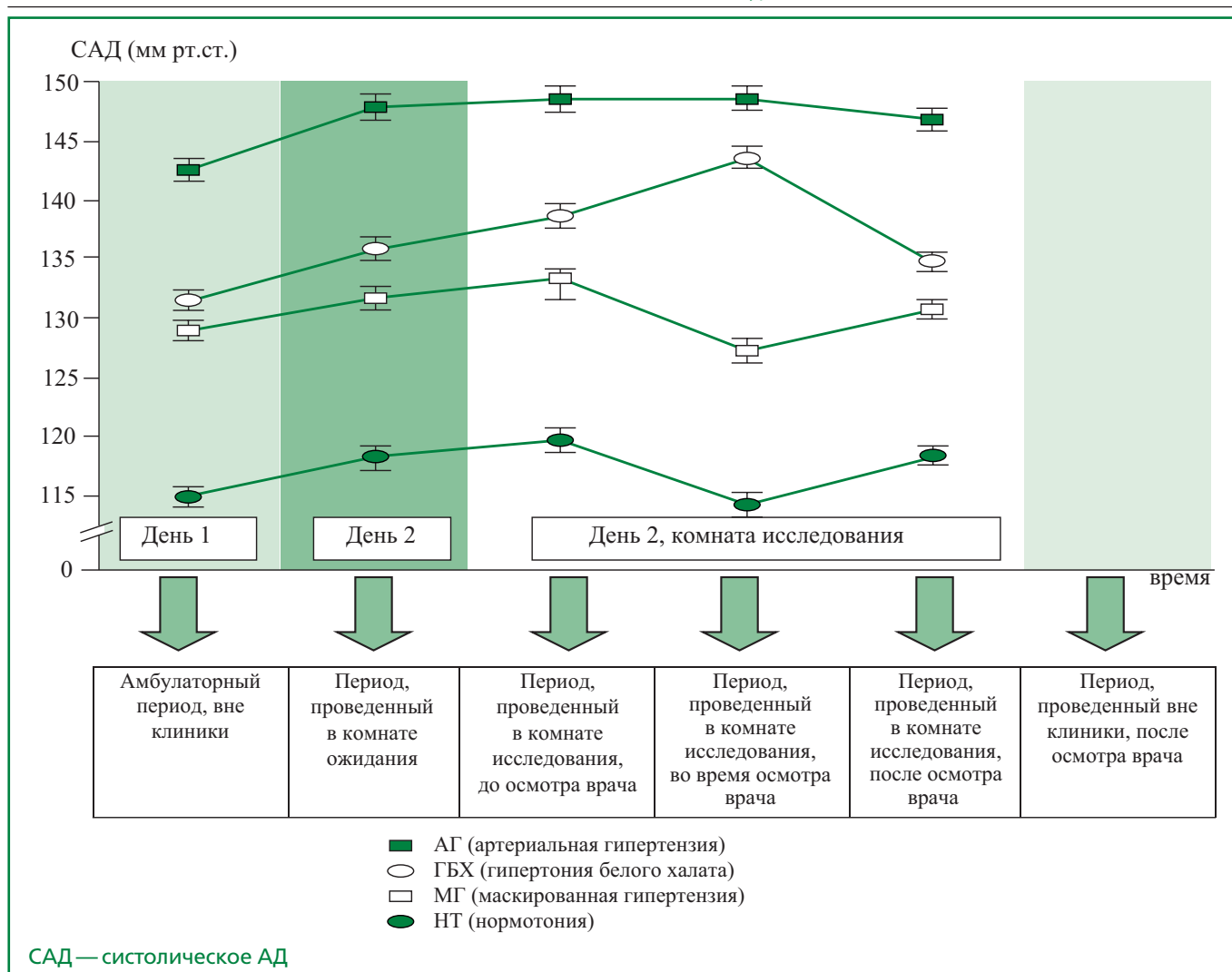


Рисунок 2. Среднее САД в комнате ожидания, в комнате исследования (до, во время, после осмотра врача) у четырех клинических групп пациентов (адаптировано по [19])

СМАД. В исследовании приняли участие пациенты с АГ, с терапией и без, которым за две недели до включения в исследование отменили антигипертензивные препараты [15].

IV. Методики, использующие показатели клинических и лабораторных измерений АД, для определения ЭБХ (реактивности сердечно-сосудистой системы) характеризуются тем, что на фоне постоянного измерения АД каким либо способом (непрерывное интраартериальное определение АД, оценка АД при помощи фотоплетизмографического пальцевого аппарата Finapress или приборов, предназначенных для проведения СМАД) проводится лабораторное воздействие стрессора. В качестве стрессора может использоваться холодная проба, измерение АД врачом (оценка ЭБХ), ментальная нагрузка (устный счет, психологические тесты) и др. [16, 17]. ЭБХ в этом случае определяется как разность между средним уровнем АД во время процедуры измерения АД врачом (лабораторный уровень АД) и средним АД до визита врача (нередко измеряется в комнате отдыха).

Методика оценки ЭБХ при помощи инвазивного интраартериального измерения АД, была осуществлена G. Mancía и соавт. в 1987 году [4]. Во время непрерывного интраартериального измерения АД в стационаре у пациентов с АГ и нормотонией было выявлено повышение АД во время измерения сфигмоманометром АД на другой руке врачом или медицинской сестрой. Для определения ЭБХ можно использовать фотоплетизмографический аппарат Finapress, который снабжен маленькой манжетой на палец и инфракрасным фотоплетизмографом. В качестве примера можно привести исследование P. Lantelme и соавт. [16], где уровни АД постоянно оценивались при помощи аппарата Finapress, а ЭБХ рассчитывался, как разность между усредненными показателями АД во время лабораторного измерения АД врачом в комнате исследования и уровнями АД, зафиксированных в комнате отдыха перед исследованием. В исследовании приняли участие пациенты с АГ и нормотонией [16]. Для определения ЭБХ можно также применять аппараты для проведе-

ния СМАД, которые постоянно измеряют АД сначала в комнате отдыха, затем в комнате исследования во время воздействия лабораторной пробы (измерения АД врачом или другого стрессора). ЭБХ в этом случае рассчитывался как разность между уровнем АД при измерении врачом в комнате исследования и АД в комнате отдыха (рис. 2) на основании данных аппарата для СМАД [18, 19]. В исследованиях приняли участие пациенты с нормотонией и с АГ.

Во всех этих методиках не использовались показатели АД, полученные врачом, факт измерения АД врачом являлся лишь одним из лабораторных стрессоров для пациента. Для расчетов ЭБХ (реактивности ССС) применялись данные, полученные при помощи методик постоянной регистрации АД до и после лабораторного измерения АД врачом.

V. Методики, определения ЭБХ, на основании клинических измерений АД.

Первая группа методик (А) оценивает ЭБХ как разность между усредненными уровнями АД, измеренными врачом в клинике и показателями АД, полученными в этой же клинике медицинской сестрой, самим пациентом, автоматизированными приборами для оценки АД без участия медицинского персонала или аппаратами для проведения СМАД.

Вторая группа методик (В) также использует клинические показатели АД, но все измерения проводятся одним врачом при визите пациента в клинику.

Методики группы А. К одному из широко применяемых способов оценки ЭБХ, можно отнести методику определения его как разности между уровнями АД, зафиксированными врачом и показателями АД, полученными медицинской сестрой (или другим медицинским персоналом) [4, 20]. ЭБХ также можно вычислять как разность между цифрами АД зарегистрированными врачом на визите, и показателями АД, зафиксированными при самостоятельной оценке АД пациентом автоматическими приборами в специальной комнате [21]. ЭБХ можно рассчитать, как разность между клиническим уровнем АД, которое определено врачом, и показателями АД, полученными с использованием осциллометрических автоматизированных приборов, настроенных на оценку АД через определенные интервалы времени без технического участия медперсонала. В зарубежной литературе уровень АД, измеренный автоматизированными приборами в клинике, обозначается термином "Automated Office Blood Pressure" (АОБР). Выделяют два способа проведения методики АОБР: в присутствии врача или медицинского персонала (attended AOBP), и без (unattended AOBP) [22]. В исследовании SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial), было показано, что уровни АОБР, полученные как под наблюдением медработников, так без контроля с их стороны, характеризуются практически сходными результатами [22, 23]. В представленных выше исследованиях приняли участие пациенты с АГ и нормотонией. АОБР можно оценивать аппаратами

Omron 907XL [23], BpTRU [22] WatchBP Office и др. [21]. Кроме того, для определения ЭБХ можно использовать аппараты для проведения СМАД и установить их на все время визита пациента к врачу с интервалом измерения АД через каждые 5 минут [10]. Для того, чтобы это определение ЭБХ не напоминало оценку реактивности ССС, можно порекомендовать врачу в ручном режиме нажать кнопку измерения АД на аппарате СМАД, воспользовавшись им как прибором для измерения АД.

Методики группы В. В последние годы исследователи оценивали "затухающий офисный ЭБХ", "Office White Coat Effect Tail (OWCET)". Обычно врач в клинике для постановки диагноза пациенту проводит три измерения АД общепринятыми способами. Снижение у субъекта САД на ≥ 10 мм рт.ст., при сравнении первого и третьего измерения АД [8, 24] говорит о наличии у него затухающего клинического (иными словами, офисного) ЭБХ (OWCET). X. Humbert и соавт. отмечают, что золотой стандарт оценки ЭБХ включает в себя методику проведения СМАД, которая является трудоемкой в условиях рутинной практики, определение OWCET облегчит оценку ЭБХ врачом и у внешне здоровых лиц, и у больных с АГ. Кроме того, OWCET имеет и прогностическое значение для пациентов [8, 24]. ЭБХ также можно определить, как разность между первым показателем АД и усредненным значением последующих измерений АД (второго и третьего), проводимых врачом в клинике – ЭБХ внутри одного визита (WCE within a single visit). Также этот вид ЭБХ называют вариабельностью АД внутри одного визита [25].

VI. Новые методики оценки ЭБХ, использующие данные цифровых технологий. Во время пандемии COVID-19 отмечался значительный рост телеконсультаций врачей по поводу АГ и других заболеваний [26, 27]. В этих условиях также возможно зафиксировать ЭБХ/ГБХ. В работе J. Barochiner и соавт. было выявлено, что по результатам телеконсультирования распространенность ГБХ составила 33,1%. Пациенты имели ГБХ, если АД при телеконсультации было ≥ 140 и/или ≥ 90 мм рт.ст., при домашнем самоконтроле АД $< 135/85$ мм рт.ст. Во время телеконсультации пациент выполнял два измерения АД при связи с врачом. Для амбулаторного самоконтроля АД проводилось 7-дневное СКАД на недоминантной руке, сидя, утром и вечером, двукратно, сходным аппаратом [27]. Для оценки ЭБХ/ГБХ можно использовать показатели АД, полученные в условиях виртуальной реальности. В исследовании Н. Ма и соавт. ГБХ рассчитывалась как разность между клиническими уровнями АД, оцененными врачом, и показателями АД, полученными в условиях релаксирующей виртуальной реальности, для создания которой применялись аппараты HTC VIVE Pro. Выявлено, что базовые уровни АД (измерялись пациентом самостоятельно в комнате отдыха) были сопоставимы с показателями

АД, полученными в условиях виртуальной реальности [28].

Таким образом, ЭБХ можно оценивать различными способами с использованием клинических, лабораторных и амбулаторных данных оценки АД. В последние годы наиболее широкое распространение приобрел способ его количественного определения как разности между клиническим и средним дневным амбулаторным уровнем АД. Некоторые исследователи считают его золотым стандартом оценки ЭБХ. Этот способ характеризуется достаточной доказательной базой, использованием традиционных подходов для оценки клинического и амбулаторного АД. Вместе с тем, руководствуясь задачами исследования, ученые нередко используют и другие методики определения ЭБХ.

Основные механизмы и факторы, взаимосвязанные с ЭБХ

Основные механизмы возникновения ЭБХ

Психологическая составляющая в механизме возникновения ЭБХ. Многие исследователи отмечают, что ЭБХ связан с тревожной реакцией пациента на измерения врачом АД и последующим повышением АД [3, 4]. Выделяют два типа тревожности: 1) тревожность, как черта характера личности; 2) ситуационная тревожность (тревожность состояния), которая возникает в момент проведения процедуры (в нашем случае во время процедуры измерения АД врачом) и оценивается в период проведения этой процедуры несколько раз (в частности, при помощи визуальной аналоговой шкалы — visual analog scale) [18, 19]. Было выявлено, что ЭБХ, ГБХ не взаимосвязаны с тревожностью как чертой характера [29-31] и коррелирует с показателями ситуационной тревожности [18, 19].

Далее представлены результаты исследований, которые использовали как опросники, оценивающие тревожность как личностную и ситуационную характеристику. В исследовании Т.М. Spruill и соавт. пациенты анкетировались двумя способами [18]. Первый — оценивал тревожность как черту личности, на первом визите (BSI — Brief Symptom Inventory; STAI — Spielberger State-Trait Anxiety Inventory; TMAS — Taylor Manifest Anxiety Scale), опросники выдавались домой. Второй способ характеризовался быстрыми оценками (8 раз) ситуационной тревожности (или тревожности как состояния) (от 0 до 100 баллов), при помощи visual analog scale (VAS) в комнате ожидания, в кабинете исследования до и после процедуры измерения АД врачом. Было показано, что только показатели ситуационной тревожности (усредненные 8 показателей VAS) были взаимосвязаны с показателями ЭБХ для САД и ДАД ($r=0,29$ и $r=0,26$, $p<0,05$). Ни один из показателей тревожности, как личностной характеристики, не был связан с ЭБХ для

ДАД. И только для показателей опросника BSI были выявлены слабые корреляционные связи ($r=0,16$, $p<0,05$) с ЭБХ для САД. Процедура СМАД проводилась в первый и второй день визита, и включала в себя и время, проведенное в клинике. На основании данных, полученных приборами для СМАД, ЭБХ рассчитывался, как разность уровней АД во время измерения его врачом и показателей АД до исследования, в комнате ожидания. В исследовании приняли участие пациенты с нормотонией, а также лица с АГ без антигипертензивной терапии [18].

В работе G. Ogedegbe и соавт. также было показано, что ЭБХ взаимосвязан не с тревожностью как чертой характера, а коррелировал с ситуационной тревожностью во время измерения АД врачом в клинике [19]. Протокол исследования и метод расчета ЭБХ был таким же, как в предыдущем исследовании. Тревожность, как личностная характеристика, оценивалась 3 методиками — BSI, STAI, TMAS, изучение тревожности, как состояния, проводилось методикой VAS. В этом исследовании было показано, что максимальные показатели тревожности как состояния и выраженность ЭБХ (для САД) выявлена у пациентов с ГБХ, меньшие показатели тревожности и ЭБХ — у субъектов с АГ (без терапии), не было ЭБХ и наименьшие показатели тревожности — у пациентов с нормотонией и маскированной гипертензией (МГ) (рис. 2). В работе M. Singh и соавт. было выявлено, что не только присутствие врача, но и окружающая медицинская обстановка вносят вклад в выраженность ЭБХ [32].

Две теории, связанные с уровнем тревожности пациентов в кабинете врача, могут быть рассмотрены для объяснения возникновения ГБХ и ЭБХ [19]. Первая — теория генерализованной тревоги — предполагает, что у пациентов со стабильной, генерализованной тревогой, как чертой личности пациента с большей вероятностью будет ЭБХ [29]. Однако в нескольких исследованиях [29-31], в том числе и в тех, которые уже были подробно рассмотрены [18, 19], не удалось обнаружить взаимосвязь между показателями тревожности, как чертой личности и выраженностью ЭБХ, ГБХ или офисным АД.

Вторая гипотеза предполагает условно-рефлекторный характер ЭБХ. Первоначально такие классические "безусловные стимулы" как боль, негативные эмоции, которые возникали при проведении медицинских манипуляций, при нежелательных диагнозах и т.д., приводили к преходящей тревоге и сопутствующему повышению АД (т.н. "безусловная реакция") [19, 32-34]. Впоследствии сигналы, связанные с безусловными раздражителями (например, белый халат врача, больничная обстановка) становились условными раздражителями и приобретали способность вызывать тревогу и повышение АД (рис. 3) [19].

В пользу второй теории свидетельствуют следующие данные: 1) отсутствие связей между ЭБХ и тре-

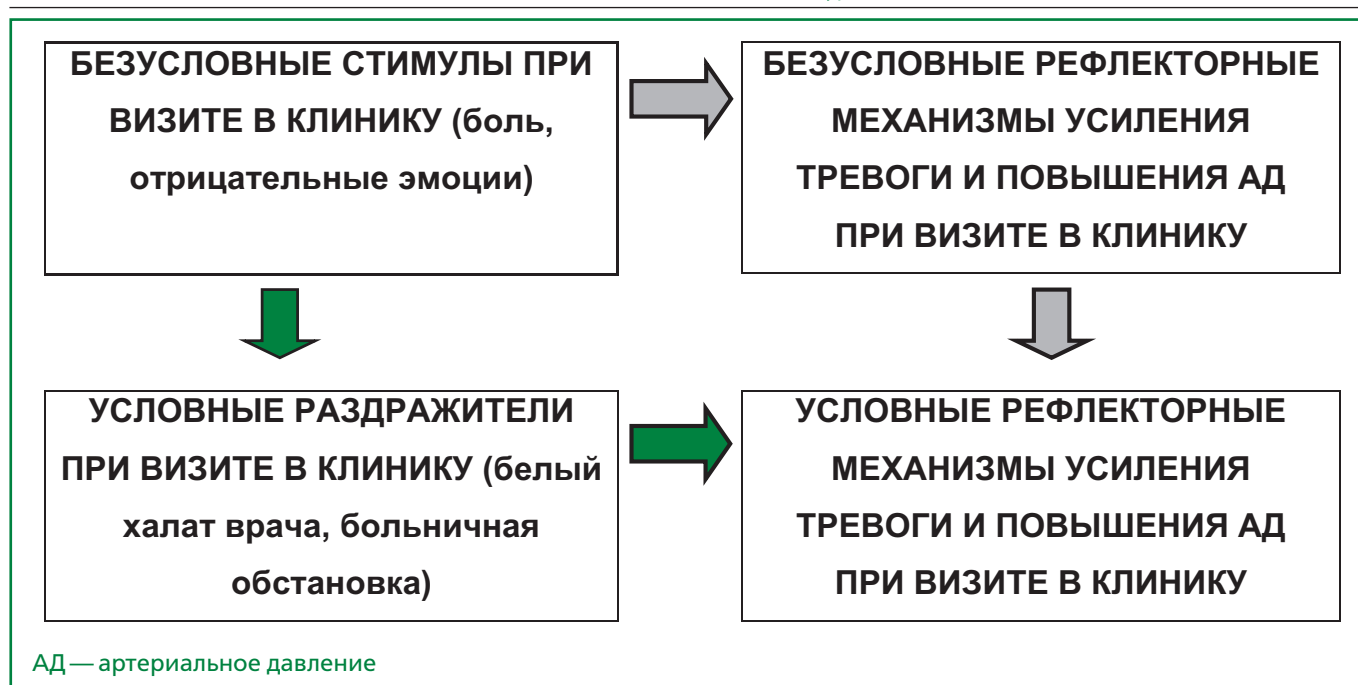


Рисунок 3. Схематичное изображение предполагаемого условного рефлекторного механизма возникновения ЭБХ/ГБХ (адаптировано по [19])

войгой как чертой личности и наличие подобных связей с ситуационной тревогой (тревогой, как состоянием); 2) снижение АД и ситуационной тревожности после ухода врача (условного раздражителя) из кабинета исследования; 3) быстрые изменения АД, ситуационной тревоги в зависимости от изменения условий (например, при переходе из зала ожидания в комнату для осмотра); 4) при сходных показателях тревожности, как черты характера у различных типов пациентов, ЭБХ выражен сильнее у лиц с высокими показателями ситуационной тревожности [18, 19, 29-32].

Основные патофизиологические аспекты ЭБХ. Возникновение ЭБХ связано с тревожной реакцией пациента на измерения врачом АД и сопровождается симпатическим прессорным ответом ССС [3, 4]. В исследовании P. Lantelme, и соавт. было показано, что у пациентов с АГ, выраженность ЭБХ и показатели, характеризующие уровень АД во время воздействия лабораторных стрессоров, коррелировали между собой. У нормотензивных субъектов эффект ЭБХ был очень слабым и не был взаимосвязан с реактивностью АД при воздействии этих же стрессорных факторов. АД оценивалось при помощи аппарата Finapres. Авторы предположили, что ЭБХ характеризуется симпатически опосредованным вазоконстрикторным ответом [16]. В другом исследовании было показано, что пациенты с АГ и реакцией САД на визит к врачу выше медианы (гиперреактивные, т.е. с выраженной ЭБХ) демонстрировали повышенную реактивность также на публичные выступления. Выделение адреналина с мочой было также выше у гиперреактивных субъектов, по сравнению

с нормореактивными. Контроль АД при выступлениях и при визите врача оценивался при помощи аппарата Finapres [17]. I. Saito и соавт. [35] обнаружили, что для группы нормотензивных пациентов и у лиц с АГ наблюдалась значительная корреляция между ЭБХ (систолическое артериальное давление в клинике и на дому) и уровнем кортизола в сыворотке крови, измеренным во время посещения клиники. При оценке ЭБХ, как степени реактивности ССС на измерение АД врачом, отмечалось повышение симпатической активности кожных и снижение активности мышечных нервов. Для оценки симпатической нервной активности применялась микронейрография, которая регистрировала импульсы от симпатических нервов кожи и мышц [36].

Взаимосвязи реактивности ССС и ЭБХ зависят от того, каким методом определяется ЭБХ. При оценке ЭБХ как разности между клиническими и амбулаторными уровнями АД, не выявлено корреляций между ЭБХ и реактивностью ССС. В работе L. Aldo Ferrara и соавт. [37] у пациентов с АГ с метаболическим синдромом и без него продемонстрировано, что ЭБХ (определялась как разница между уровнем АД в клинике и в дневное время) не был связан с реакцией АД на лабораторные стрессоры (т.е. изометрические упражнения и холодовой прессорный тест) с предполагаемыми симпатическими стимулирующими эффектами. В исследовании L. Guida и соавт. [38], при сравнении реакции ССС на изометрические упражнения и холодовой тест у пациентов с АГ без лечения, не обнаружено взаимосвязей с ЭБХ, хотя реакции на два стрессора коррелировали между собой. Показатель ЭБХ, определенный

как разница АД в клинике и в дневное время, не была взаимосвязана с реакцией АД на психологический стресс [39].

Вместе с тем, при оценке ЭБХ при помощи непрерывного измерения АД при помощи аппарата Finapress (показатели, полученные этим способом наиболее близки данным, полученным Mancía G. и соавт. при интраартериальной оценке ЭБХ), были выявлены взаимосвязи ЭБХ и реактивности ССС. В исследовании P. Lantelme и соавт. [16] реактивность АД оценивалась как разность между уровнями АД, зафиксированным в комнате отдыха, после покоя в течение 30 минут и АД во время воздействия в течение 4-5 минут трех стрессоров: 1) ментальный стрессор; 2) измерение АД врачом обычным методом (оценка ЭБХ); 3) принятие положения стоя в течение 5 минут. АД оценивалось при помощи аппарата Finapress, стрессовые ментальные нагрузки были индуцированы при помощи методики "Stroop Word Color Conflict test". ЭБХ у пациентов с АГ коррелировал с реакцией АД на ментальный стресс ($r=0,51$, $p<0,0001$) и на пробу в положении стоя ($r=0,63$, $p<0,0001$). У нормотензивных пациентов эффект ЭБХ был очень слабым и не был взаимосвязан с реактивностью АД при воздействии этих же стрессорных факторов. В исследовании P. Palatini и соавт., в котором оценка ЭБХ проводилась с использованием аппарата Finapress, также были выявлены взаимосвязи между ЭБХ и реактивностью ССС на публичные выступления. Вместе с тем, ЭБХ, оцененный, как разность между клиническим и амбулаторным дневным АД, не характеризовался такими корреляциями. Это связано с тем, что этот метод оценки ЭБХ является косвенным и не отражает истинную динамику АД на визите, а среднее дневное АД, которое включает в себя реакции АД на многие психосоциальные триггеры в течение дня и не может рассматриваться в качестве базового [17]. В исследованиях приняли участие пациенты с АГ и нормотонзией.

Таким образом, реактивность ССС у пациентов с АГ связана с выраженностью ЭБХ, который был оценен как разность уровней АД до и во время воздействия стрессора на фоне непрерывного измерения АД. У нормотензивных пациентов таких взаимосвязей не было выявлено.

Основные факторы, взаимосвязанные с ЭБХ

Корреляции психометрических показателей и ЭБХ. В исследовании B. V. Yavuz и соавт. было показано, что показатели гериатрической шкалы депрессии (Geriatric Depression Scale score) коррелировали с диастолическим уровнем ЭБХ [40]. В работе L. D. Jamner и соавт. было обнаружено, что у пациентов с АГ и выраженной враждебностью (применялась методика Buss-Durkee Hostility Scale) отмечалось уменьшение разницы между клиническими и амбулаторными уровнями АД за счет увеличения амбулаторных величин АД, вероятно за счет большего числа стрессорных ситуаций при межличностном

взаимодействии у этой группы больных. В исследовании приняли участие пациенты с АГ, после отмены антигипертензивной терапии [41]. В обоих случаях ЭБХ оценивался как разность между клиническим и амбулаторным уровнем АД, оцененным при помощи СМАД. Участники исследования с интроверсией (оценка проводилась при помощи short-form Eysenck personality questionnaire) показали большую разницу между клиническим скрининговым и домашним САД. В исследовании участвовали пациенты, как с нормальным, так и с повышенным АД, без инсульта в анамнезе (исследование, в котором приняли участие жители японского города Ohasama) [42]. Выраженность ЭБХ зависела от воспринимаемого статуса гипертензии. Было выявлено, что субъекты, считавшие себя "гипертониками", демонстрировали большую выраженность ЭБХ и тревожность по сравнению с теми, кто воспринимал себя нормотензивными пациентами, независимо от того, какие данные были получены при проведении амбулаторного исследования АД. В исследовании приняли участие пациенты с нормотонзией или с АГ без антигипертензивной терапии [29]. В обоих случаях ЭБХ оценивался как разность между клиническим и домашним уровнем АД.

Взаимосвязи социально-демографических показателей и ЭБХ. В исследовании M. Lindbaek и соавт. было показано, что среднее амбулаторное АД, пол (у женщин ЭБХ более выражен), возраст, курение, ССЗ в семейном анамнезе, антигипертензивное лечение связаны с ЭБХ, причем три последних фактора характеризуются сниженным ЭБХ. В исследовании участвовали как пациенты, направленные для верификации наличия у них АГ, так и больные с АГ, получающие регулярную антигипертензивную терапию [43]. По данным P. Gualdiero и соавт., уровень ЭБХ зависел от этнической принадлежности (у европеоидов ЭБХ выше), индекса массы тела, наличия АГ, а также от пола (у женщин ЭБХ было выше) и возраста у пациентов с ГБХ. В исследование были включены лица с АГ без антигипертензивной терапии [44]. В другой работе было показано, что у больных с АГ, получавших регулярную антигипертензивную терапию, выраженность ЭБХ коррелировала с возрастом, индексом массы тела (ИМТ), продолжительностью АГ (прямые корреляционные связи), курением, приемом алкоголя, образованием, наличием реваскуляризации, ИБС, сахарного диабета в анамнезе (обратные взаимосвязи) [45]. Во всех случаях ЭБХ определялся как разность между клиническим и амбулаторным уровнем АД.

Корреляционные связи основных и дополнительных показателей СМАД, некоторых гемодинамических показателей с ЭБХ. Некоторые гемодинамические показатели также могут быть ассоциированы со степенью выраженности ЭБХ: уровни клинического, ночного, утреннего, дневного АД, вариабельность амбулаторных показателей АД

и т.д. Обнаружена отрицательная корреляция между ЭБХ и средними дневными амбулаторными САД и ДАД. В исследовании участвовали лица с нормотонией и с АГ. Субъектов включали в исследование при отсутствии антигипертензивного лечения, клинических или лабораторных признаков сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, клапанных пороков или вторичных причин АГ [46]. В работе E. D. Manios и соавт. была обнаружена ассоциации между выраженностью ЭБХ и уровнями клинического АД у лиц с нормотонией, ГБХ и АГ, не принимавших антигипертензивные препараты, без вторичной АГ [47].

M. Bochud и соавт. выявили, что ЭБХ связан с отсутствием снижения АД в ночное время. Вероятно, что симпатическая нервная система может играть здесь ключевую роль. В исследовании приняли участие пациенты с АГ, причем некоторые из них отменили антигипертензивную терапию за две недели до СМАД [48]. ЭБХ и вариабельность АД также взаимосвязаны друг с другом. В исследовании H. Fujita и соавт. было показано, что величина ЭБХ коррелировала с 24-часовой вариабельностью систолического АД и с пульсовым АД. В исследовании приняли участие пациенты с нормотонией и с АГ [49]. Пульсовое АД, по данным I. Z. Ben-Dov и соавт., у пациентов с АГ было взаимосвязано с выраженностью ЭБХ [50]. В исследовании Ohasama было показано, что пульсовое АД является независим предиктором величины разницы между скрининговым и домашним измерениями АД [51].

Кроме того, ЭБХ также связан с "показателями привыкания пациента к измерению АД" (measures of BP habituation), для краткости назовем его показатель "привыкания АД". В работе K. T. Larkin и соавт. были выделены два вида этого показателя: 1 тип – "привыкание АД" во время визита (разность между уровнями АД 1-го и 4-го измерения); 2 тип – "привыкание АД" в течение трех визитов (разность между уровнями АД 1-го и 3-го визита). У пациентов с ЭБХ, показатель "привыкания АД" для САД составил: для 1-го типа – $16,7 \pm 6,49$ мм рт.ст., для 2-го – $9,0 \pm 13,09$. У пациентов с ЭБХ коэффициент корреляции между выраженностью ЭБХ и "привыканием АД" для САД при регрессионном анализе был: для 1-го типа – $=0,479$ ($p < 0,05$), для 2-го – $=0,361$ ($p < 0,05$). У пациентов без ЭБХ (разность между клиническими и амбулаторными уровнями), показатель "привыкания АД" для САД был существенно ниже [11].

АГ также взаимосвязана с выраженностью ЭБХ. Во многих исследованиях было показано, что у значительного числа пациентов с АГ может быть выявлен ЭБХ. В исследовании W. J. Verberk и соавт. [52] было показано, что ЭБХ (при восьми измерениях АД на различных визитах) отмечался хотя бы один раз – у 75%, ЭБХ был выражен постоянно – у одной трети пациентов с АГ. В исследовании приняли участие больные с антигипертензивным лечением и без.

У пациентов с АГ старше 60 лет, получавших терапию, в 78% случаев был выявлен выраженный ЭБХ (>40 мм рт.ст.) [53].

Существуют противоречивые данные о влиянии антигипертензивной терапии на выраженность ЭБХ. При сопоставлении групп пациентов с АГ, получавших (I) и не получавших (II) антигипертензивную терапию, было выявлено, что доля пациентов с выраженным ЭБХ ($>20/10$ мм рт.ст.) была больше в группе II при использовании как СМАД так и СКАД [54]. По данным M. Lindbaek и соавт. при проведении регрессионного анализа было выявлено, что наличие антигипертензивной терапии связано со снижением выраженности ЭБХ. В исследовании участвовали пациенты, направленные для верификации наличия у них АГ и больные с АГ, получающие регулярную антигипертензивную терапию [43]. В исследовании G. Parati и соавт. было показано, что прием лизина уменьшал выраженность ЭБХ через 3 месяца на 57,6% и 77,1% ($P < 0,01$), через 12 месяцев – на 65,7% и 64,3% ($P < 0,01$) (соответственно, для САД и ДАД) [55]. В другом исследовании было выявлено, что через год после усиления антигипертензивной терапии у пациентов с неэффективным лечением АГ, ЭБХ стал ниже на $10/5$ мм рт.ст. по сравнению с уровнем ЭБХ до усиления лечения [56].

Вместе с тем, по результатам других исследований, амбулаторный ЭБХ был значительно выше у пациентов, получавших антигипертензивную терапию [57]. Разница между клиническим и амбулаторным АД, наблюдаемая до приема плацебо, уменьшалась во время приема плацебо, при этом величина ослабления была аналогична той, которая наблюдалась при лечении лекарственными препаратами [58]. Кроме того, что было показано, что у лиц, регулярно принимавших антигипертензивную терапию (71 человек), у 54 (73%) – ЭБХ было более $20/10$ мм рт.ст. (для САД/ДАД), из них у 22 (31%) пациентов было выявлено ЭБХ более $40/20$ мм рт.ст. (для САД/ДАД) [2].

Другие показатели, взаимосвязанные с ЭБХ. В исследовании J. M. Rimpel и соавт. были выявлены два новых гена-кандидата, SPG7 и RASGEF1B, связанных с показателями ЭБХ [59] у больных с АГ. Субъекты с высоким уровнями ЭБХ показали большую степень жесткости артерий и скорость распространения пульсовой волны, чем пациенты с низким показателями ЭБХ [60]. В исследовании приняли пациенты с контролируемой и неконтролируемой АГ и с нормотонией. В другом исследовании, в котором участвовали только пациенты с АГ, также были выявлены взаимосвязи между жесткостью артерий и ЭБХ [61]. В обоих случаях ЭБХ определялось как разность между клиническим и дневным амбулаторным АД. В работе I. Andrikou и соавт. было показано, что уровень С-реактивного белка и жесткость артерий были выше у пациентов с ГБХ по сравнению с нормотензивными пациентами, что говорит о более высокой

степени активации воспаления у этих групп больных по сравнению с "нормотониками" [62].

Исходя из сказанного выше, врач общей практики при оценке эффективности антигипертензивной терапии следует учитывать, что у пожилых, у некурящих пациентов, у женщин, у лиц со значительным снижением АД на визите или на протяжении нескольких визитов, велика вероятность выявления значительных уровней ЭБХ. Вместе с тем, молодые пациенты, курильщики, мужчины [45], у которых на визите могут быть нормальные уровни АД, также требуют пристального внимания, так как они имеют большую вероятность выявления у них маскированной гипертензии, по сравнению с остальными пациентами.

Прогностическая значимость "эффекта белого халата"

Исследования, посвященные этой проблеме, условно можно разделить на две группы: первая — не связывала наличие ЭБХ с ухудшением прогноза [63, 64], вторая группа — выявляла взаимосвязи ЭБХ и прогноза пациентов с АГ и эти исследования будут рассмотрены более подробно.

Прогноз пациентов с АГ и ЭБХ

В исследовании E. Ku и соавт. было показано, что разница между клинических и амбулаторных АД ≥ 10 мм рт.ст. была связана с более высоким риском общей смертности по сравнению с контрольной группой [9]. Обнаружена U-образная зависимость разности между клиническим и амбулаторным САД и смертностью, для ДАД не было выявлено таких закономерностей. В исследовании приняли участие пациенты с АГ с хронической болезнью почек, которые принимали эффективную антигипертензивную терапию [9].

Пациенты с резистентной АГ в сочетании с ЭБХ характеризовались более высокой распространенностью ишемии миокарда, микроальбуминурией по сравнению с пациентами с резистентной АГ без ЭБХ [65]. По данным O. Thomas и соавт. показатели, характеризующие ЭБХ (для САД) у пациентов с АГ, принимавших препараты для снижения АД, были связаны со снижением функции почек, скорости клубочковой фильтрации [66]. В другом исследовании было выявлено, что у пациентов с АГ, получавших регулярную антигипертензивную терапию, выраженность ЭБХ была взаимосвязана с ухудшением течения АГ в течение двух лет (компонент комбинированной конечной точки). Усиление ЭБХ на >5 мм рт.ст. в течение года, также было связано с ухудшением течения АГ на протяжении последующих 2,5 лет. Кроме того, выраженность ЭБХ у больных с АГ коррелировала с показателями индекса массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ) [67]. Исследование длилось 3,5 года. Во всех случаях ЭБХ оценивался

как разность между клиническим и амбулаторным уровнями АД. В работе M. H. Alderman и соавт. было показано, что за 14 лет наблюдения пациентов с АГ и ЭБХ (для ДАД) ≥ 4 мм рт.ст., заболеваемость инфарктом миокарда была выше по сравнению с другими пациентами, в то время как заболеваемость инсультом и смертность не от сердечно-сосудистых заболеваний не отличалась [68]. В исследовании приняли участие пациенты с АГ, получавшие лечение, ЭБХ определялось как разность между уровнями АД, полученными врачом и медсестрой.

G. Mulè и соавт. при регрессионном анализе также выявили корреляции между выраженностью амбулаторного ЭБХ у пациентов с АГ (без антигипертензивной терапии) и индексом массы миокарда левого желудочка [15].

Прогноз пациентов с АГ, нормотонией и ЭБХ

Существуют также исследования, в которых помимо пациентов с АГ, приняли участие субъекты с нормотонией. В исследовании X. Humbert и соавт. было показано, что заболеваемость и смертность от ССЗ зависит от наличия OWCET для всех конечных точек (кроме смерти от ИБС): для случаев возникновения кардиоваскулярных заболеваний, ИБС, инсульта, а также смерти от кардиоваскулярных заболеваний и инсульта [8, 24]. Кроме того, лица с OWCET (чаще это были женщины), были значительно старше, у них чаще выявлялся сахарный диабет, повышенный общий холестерин, глюкоза, АГ. Были проанализированы данные когортного исследования (наблюдение проводилось в течение 20 лет), в котором приняли участие 5376 жителей города Губбио: с нормотонией без антигипертензивной терапии, с контролируемой АГ на фоне антигипертензивной терапии, с неконтролируемой АГ при приеме антигипертензивных препаратов, больные с АГ без лечения [8, 24]. В другом проспективном исследовании, которое продолжалось в течение 21 года, также была выявлена прогностическая значимость ЭБХ. Смертность была самой высокой в группе с ЭБХ >30 мм рт.ст. В исследовании приняли участие мужчины (с нормотонией и с АГ), которые характеризовались наличием в среднем двух факторов риска (курение более 10 сигарет в день, АГ, повышенным уровнем холестерина, триглицеридов и др.), отсутствием серьезных ССЗ, не участвовавшие в профилактических программах для ССЗ. ЭБХ оценивался, как разность между уровнями АД, полученными врачом и медсестрой [20].

Заключение

Таким образом, наличие выраженного ЭБХ у пациентов с АГ связан с ухудшением прогноза и течения АГ. Предикторами наличия значительного ЭБХ у пациентов с АГ может стать пол (женский), возраст, статус курения (отсутствие курения), европеоидная

раса, АГ, недостаточное снижения АД в ночное время, показатели стресса, интроверсии и др. Механизм возникновения ЭБХ связан с тревожным состоянием пациента во время измерения АД врачом или медицинским работником, и последующей условной рефлекторной симпатической активацией ССС и повышением АД. Несмотря на обилие методик изучения ЭБХ, в клинической и исследовательской практике

наиболее широко используется метод, который оценивает ЭБХ как разность между клиническим уровнем АД, измеренным врачом стандартным способом и амбулаторным средним дневным уровнем АД, полученным при помощи СМАД.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

References / Литература

1. Erina AM, Rotar OP, Solntsev VN, et al. Epidemiology of Arterial Hypertension in Russian Federation — Importance of Choice of Criteria of Diagnosis. *Kardiologiya (Cardiology)*. 2019;59(6): 5-11 (In Russ.) [Ерина А.М., Ротарь О.П., Солнцев В.Н. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации — важность выбора критериев диагностики. *Кардиология*. 2019;59(6):5-11]. DOI:10.18087/cardio.2019.6.2595.
2. Myers MG, Reeves RA. White coat phenomenon in patients receiving antihypertensive therapy. *Am J Hypertens*. 1991;4(10 Pt 1):844-9. DOI:10.1093/ajh/4.10.844.
3. Parati G, Mancia G. Assessing the white-coat effect: which blood pressure measurement should be considered? *J Hypertens*. 2006;24(1):29-31. DOI:10.1097/01.hjh.0000198041.47128.05.
4. Mancia G, Parati G, Pomidossi G, et al. Alerting reaction and rise in blood pressure during measurement by physician and nurse. *Hypertension*. 1987;9(2):209-15. DOI:10.1161/01.hyp.9.2.209.
5. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation*. 2005;111(14):1777-83. DOI:10.1161/01.CIR.0000160923.04524.5B.
6. Figueiredo VN, Martins LC, Boer-Martins L, et al. The white coat effect is not associated with additional increase of target organ damage in true resistant hypertension. *Med Clin (Barc)*. 2013;140(1):1-5. DOI:10.1016/j.medcli.2012.04.031.
7. Parati G, Casadei R, Groppelli A, et al. Comparison of finger and intra-arterial blood pressure monitoring at rest and during laboratory testing. *Hypertension*. 1989;13(6 Pt 1):647-55. DOI:10.1161/01.hyp.13.6.647.
8. Humbert X, Fedrizzi S, Alexandre J, et al. Office white-coat effect tail and long-term cardiovascular risks in the Gubbio residential cohort study. *J Hypertens*. 2018;36(9):1825-1832. DOI:10.1097/HJH.0000000000001807.
9. Ku E, Hsu RK, Tuot DS, et al. Magnitude of the Difference Between Clinic and Ambulatory Blood Pressures and Risk of Adverse Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(9):e011013. DOI:10.1161/JAHA.118.011013.
10. Pickering TG, Gerin W, Schwartz AR. What is the white-coat effect and how should it be measured? *Blood Press Monit*. 2002;7(6):293-300. DOI:10.1097/00126097-200212000-00001.
11. Larkin KT, Schauss SL, Elnicki DM, Goodie LJ. Detecting white coat and reverse white coat effects in clinic settings using measures of blood pressure habituation in the clinic and patient self-monitoring of blood pressure. *Hum Hypertens*. 2007;21(7):516-24. DOI:10.1038/sj.hh.1002180.
12. Gorbunov VM, Fedorova EY, Platonova EV. Multiple Modern Methods of Blood Pressure Measurement and the 2018 European Society of Hypertension Guidelines Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(1):126-32 (In Russ.) [Горбунов В.М., Федорова Е.Ю., Платонова Е.В. Многообразие современных методов измерения артериального давления и Рекомендации Европейского общества гипертензии 2018 года. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(1):126-32. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-10.
13. Cuspidi C, Tadic M, Mancia G, Grassi G. White-Coat Hypertension: the Neglected Subgroup in Hypertension. *Korean Circ J*. 2018;48(7):552-64. DOI:10.4070/kcj.2018.0167.
14. Stergiou GS, Zourbaki AS, Skea I, Mountokalakis TD. White coat effect detected using self-monitoring of blood pressure at home: comparison with ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens*. 1998;11(7):820-7. DOI:10.1016/s0895-7061(98)00038-7.
15. Mulè G, Nardi E, Cottone S, et al. Relationships between ambulatory white coat effect and left ventricular mass in arterial hypertension. *Am J Hypertens*. 2003;16(6):498-501. DOI:10.1016/s0895-7061(03)00843-4.
16. Lantelme P, Milon H, Gharib C, et al. White coat effect and reactivity to stress: cardiovascular and autonomic nervous system responses. *Hypertension*. 1998;31(4):1021-9. DOI:10.1161/01.hyp.31.4.1021.
17. Palatini P, Palomba D, Bertolo O, et al. The white-coat effect is unrelated to the difference between clinic and daytime blood pressure and is associated with greater reactivity to public speaking. *J Hypertens*. 2003;21(3):545-53. DOI:10.1097/00004872-200303000-00020.
18. Spruill TM, Pickering TG, Schwartz JE, et al. The impact of perceived hypertension status on anxiety and the white coat effect. *Ann Behav Med*. 2007;34(1):1-9. DOI:10.1007/BF02879915.
19. Ogedegbe G, Pickering TG, Clemow L, et al. The misdiagnosis of hypertension: the role of patient anxiety. *Arch Intern Med*. 2008;168(22):2459-65. DOI:10.1001/archinte.168.22.2459.
20. Strandberg TE, Salomaa V. White coat effect, blood pressure and mortality in men: prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2000;21(20):1714-8. DOI:10.1053/euhj.1999.2042.
21. Tougaard BG, Laursen KS, Jensen JD, Buus NH. Comparison of self- and nurse-measured office blood pressure in patients with chronic kidney disease. *Blood Press Monit*. 2020;25(5):237-41. DOI:10.1097/MBP.0000000000000453.
22. Myers MG, Asmar R, Staessen JA. Office blood pressure measurement in the 21st century. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(7):1104-1107. DOI:10.1111/jch.13276.
23. Johnson KC, Whelton PK, Cushman WC, et al. Blood pressure measurement in SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). *Hypertension*. 2018;71:848-57. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10479.
24. Humbert X, Fedrizzi S, Alexandre J, et al. Impact of Sex on Office White Coat Effect Tail: Investigating Two Italian Residential Cohorts. *Sci Rep*. 2019;9(1):17237. DOI:10.1038/s41598-019-53109-1.
25. Ma W, Yang Y, Qi L, Zhang B, et al. Relation between Blood Pressure Variability within a Single Visit and Stroke. *Int J Hypertens*. 2021;2021:2920140. DOI:10.1155/2021/2920140.
26. Woodall T, Ramage M, LaBruyere JT, et al. Telemedicine Services During COVID-19: Considerations for Medically Underserved Populations. *J Rural Health*. 2021;37(1):231-4. DOI:10.1111/jrh.12466.
27. Barochiner J, Marín MJ, Janson JJ, et al. White Coat Uncontrolled Hypertension in Teleconsultation: A New and Frequent Entity. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2022;29(2):155-61. DOI:10.1007/s40292-021-00498-y.
28. Ma H, Bian Y, Wang Y, et al. Exploring the effect of virtual reality relaxation environment on white coat hypertension in blood pressure measurement. *J Biomed Inform*. 2021;116:103721. DOI:10.1016/j.jbi.2021.103721.
29. Donner-Banzhoff N, Chan Y, Szalai JP, Hilditch JR. Is the 'clinic-home blood pressure difference' associated with psychological distress? A primary care-based study. *J Hypertens*. 1997;15(6):585-90. DOI:10.1097/00004872-199715060-00003.
30. Coelho R, Santos A, Ribeiro L, et al. Differences in behavior profile between normotensive subjects and patients with white-coat and sustained hypertension. *J Psychosom Res*. 1999;46(1):15-27. DOI:10.1016/s0022-3999(98)00054-3.
31. Friedman R, Schwartz JE, Schnall PL, et al. Psychological variables in hypertension: relationship to casual or ambulatory blood pressure in men. *Psychosom Med*. 2001;63(1):19-31. DOI:10.1097/00006842-200101000-00003.
32. Singh M, Singh N, Pahuja H, et al. White Coat Effect: Is It Because of the Hospital Setting, or Is It Physician-Induced? *Cureus*. 2023;15(4):e38144. DOI:10.7759/cureus.38144.
33. Reiff S, Katkin ES, Friedman R. Classical conditioning of the human blood pressure response. *Int J Psychophysiol*. 1999;34(2):135-45. DOI:10.1016/s0167-8760(99)00071-9.
34. Dykman RA, Gantt WH. Experimental psychogenic hypertension: blood pressure changes conditioned to painful stimuli (schizokinesis). *Integr Physiol Behav Sci*. 1997;32(3):272-87. DOI:10.1007/BF02688625.
35. Saito I, Takeshita E, Kawabe H, Saruta T. Serum cortisol in the white coat phenomenon. *Blood Press Monit*. 1996;1(4):381-3.
36. Grassi G, Turri C, Vailati S, et al. Muscle and skin sympathetic nerve traffic during the 'white-coat' effect. *Circulation*. 1999;100:222-5. DOI:10.1161/01.cir.100.3.222.
37. Aldo Ferrara L, Guida L, Ferrara F, et al. Blood pressure at rest, during 24 h monitoring and in response to sympathetic stimulation in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Int J Cardiol*. 2007;117:312-6. DOI:10.1016/j.ijcard.2006.04.085.

38. Guida L, Iannuzzi R, Crivaro M, et al. Clinic–daytime blood pressure difference and cardiovascular damage. *J Hypertens*. 1999;17:331-7. DOI:10.1097/00004872-199917030-00005.
39. Tsai PS. Determinants of the white-coat effect in normotensives and never-treated mild hypertensives. *Clin Exp Hypertens*. 2003;25:443-54. DOI:10.1081/ceh-120024987.
40. Yavuz BB, Yavuz B, Tayfur O, et al. White coat effect and its clinical implications in the elderly. *Clin Exp Hypertens*. 2009;31(4):306-15. DOI:10.1080/10641960802621341.
41. Jamner LD, Shapiro D, Hui KK, et al. Hostility and differences between clinic, self-determined, and ambulatory blood pressure. *Psychosom Med*. 1993;55(2):203-11. DOI:10.1097/00006842-199303000-00009.
42. Hozawa A, Ohkubo T, Obara T, et al. Introversion associated with large differences between screening blood pressure and home blood pressure measurement: The Ohasama study. *J Hypertens*. 2006;24(11):2183-9. DOI:10.1097/01.hjh.0000249695.81241.35.
43. Lindbaek M, Sandvik E, Liodden K, et al. Predictors for the white coat effect in general practice patients with suspected and treated hypertension. *Br J Gen Pract*. 2003;53(495):790-3.
44. Dolan E, Stanton A, Atkins N, et al. Determinants of white-coat hypertension. *Blood Press Monit*. 2004;9(6):307-9. DOI:10.1097/00126097-200412000-00007.
45. Andreeva GF, Smirnova MI, Gorbunov VM, et al. Main Factors Related with the White Coat Effect Level in Patients with Arterial Hypertension and Bronchial Asthma. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(2):212-20 (In Russ.) Андреева Г.Ф., Смирнова М.И., Горбунов В.М., и др. Основные факторы, взаимосвязанные с выраженностью эффекта "белого халата" у больных с артериальной гипертензией в сочетании с бронхиальной астмой. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(2):212-20. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-11.
46. Zakopoulos NA, Kotsis VT, Pitiriga VCh, et al. White-coat effect in normotension and hypertension. *Blood Press Monit*. 2002;7(5):271-6. DOI:10.1097/00126097-200210000-00004.
47. Manios ED, Koroboki EA, Tsigoulis GK, et al. Factors influencing white-coat effect. 2008;21(2):153-8. DOI:10.1038/ajh.2007.43.
48. Bochud M, Bovet P, Vollenweider P, et al. Association between white-coat effect and blunted dipping of nocturnal blood pressure. *Am J Hypertens*. 2009;22(10):1054-61. DOI:10.1038/ajh.2009.133.
49. Fujita H, Matsuoka S, Awazu M. White-Coat and Reverse White-Coat Effects Correlate with 24-h Pulse Pressure and Systolic Blood Pressure Variability in Children and Young Adults. *Pediatr Cardiol*. 2016;37(2):345-52. DOI:10.1007/s00246-015-1283-5.
50. Ben-Dov IZ, Perk G, Ben-Arie L, et al. Pulse pressure is more susceptible to the white coat effect than is systolic blood pressure: observations from real-life ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens*. 2004;17(6):535-9. DOI:10.1016/j.amjhyper.2004.02.018.
51. Hozawa A, Ohkubo T, Nagai K, et al. Factors affecting the difference between screening and home blood pressure measurements: the Ohasama Study. *J Hypertens*. 2001;19(1):13-9. DOI:10.1097/00004872-200101000-00002.
52. Verberk WJ, Kroon AA, Thien T, et al. Prevalence of the white-coat effect at multiple visits before and during treatment. *J Hypertens*. 2006;24(12):2357-63. DOI:10.1097/01.hjh.0000251894.17132.54.
53. Amado P, Vasconcelos N, Santos I, et al. Arterial hypertension difficult to control in the elderly patient. The significance of the "white coat effect". (in Portuguese) *Rev Port Cardiol*. 1999;18(10):897-906.
54. Stergiou GS, Efstathiou SP, Argyraki CK, et al. White coat effect in treated versus untreated hypertensive individuals: a case-control study using ambulatory and home blood pressure monitoring. *Am J Hypertens*. 2004;17(2):124-8. DOI:10.1016/j.amjhyper.2003.09.016.
55. Parati G, Ulian L, Sampieri L, et al. Attenuation of the 'white-coat effect' by antihypertensive treatment and regression of target organ damage. *Hypertension*. 2000;35(2):614-20. DOI:10.1161/01.hyp.35.2.614.
56. Schmieder RE, Schmidt ST, Riemer T, et al. Disproportional decrease in office blood pressure compared with 24-hour ambulatory blood pressure with antihypertensive treatment: dependency on pretreatment blood pressure levels. *Hypertension*. 2014;64(5):1067-72. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.03140.
57. Den Hond E, Celis H, Vandenhoven G, et al. Determinants of white-coat syndrome assessed by ambulatory blood pressure or self-measured home blood pressure. *Blood Press Monit*. 2003;8(1):37-40. DOI:10.1097/00126097-200302000-00008.
58. Parati G, Omboni S, Mancia GJ. Difference between office and ambulatory blood pressure and response to antihypertensive treatment. *Hypertens*. 1996;14(6):791-7. DOI:10.1097/00004872-199606000-00016.
59. Rimpelä JM, Niiranen T, Jula A, et al. Genome-wide association study of white-coat effect in hypertensive patients. *Blood Press*. 2019;28(4):239-49. DOI:10.1080/08037051.2019.1604066.
60. Cao R, Yue J, Gao T, et al. Relations between white coat effect of blood pressure and arterial stiffness. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2022;24(11):1427-35. DOI:10.1111/jch.14573.
61. de Simone G, Schillaci G, Chinali M, et al. Estimate of white-coat effect and arterial stiffness. *J Hypertens*. 2007;25(4):827-31. DOI:10.1097/HJH.0b013e32801d1f62.
62. Andrikou I, Tsioufis C, Dimitriadis K, et al. Similar levels of low-grade inflammation and arterial stiffness in masked and white-coat hypertension: comparisons with sustained hypertension and normotension. *Blood Press Monit*. 2011;16(5):218-23. DOI:10.1097/MBP.0b013e32834af710.
63. Faria J, Mesquita-Bastos J, Bertoquini S, et al. Long-term cardiovascular risk of white-coat hypertension with normal night-time blood pressure values. *Blood Press Monit*. 2019;24(2):59-66. DOI:10.1097/MBP.0000000000000364.
64. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Prognostic significance of the white coat effect. *Hypertension*. 1997;29(6):1218-24. DOI:10.1161/01.hyp.29.6.1218.
65. Modolo R, Ruggeri Barbaro N, de Faria AP, et al. The white-coat effect is an independent predictor of myocardial ischemia in resistant hypertension. *Blood Press*. 2014;23(5):276-80. DOI:10.3109/08037051.2014.883194.
66. Thomas O, Shipman KE, Day K, et al. Prevalence and determinants of white coat effect in a large UK hypertension clinic population. *J Hum Hypertens*. 2016;30(6):386-91. DOI:10.1038/jhh.2015.95.
67. Andreeva GF, Smirnova MI, Gorbunov VM, et al. Relationship of the White Coat Effect with Endpoints and Several Prognostic Indicators in Hypertensive Patients Treated with Regular Antihypertensive Therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(6):648-55 (In Russ.) [Андреева Г.Ф., Смирнова М.И., Горбунов В.М., и др. Взаимосвязь выраженности эффекта белого халата с конечными точками и некоторыми прогностическими показателями у пациентов с артериальной гипертензией, получавших регулярную антигипертензивную терапию. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2022;18(6):648-55. DOI:10.20996/1819-6446-2022-12-03.
68. Alderman MH, Ooi WL, Madhavan S, Cohen H. Blood pressure reactivity predicts myocardial infarction among treated hypertensive patients. *J Clin Epidemiol*. 1990;43(9):859-66. DOI:10.1016/0895-4356(90)90069-2.

Сведения об Авторах/About the Authors

Андреева Галия Фатиховна [Galiya F. Andreeva]

eLibrary SPIN 5401-4631, ORCID 0000-0001-6104-0135

Горбунов Владимир Михайлович [Vladimir M. Gorbunov]

eLibrary SPIN 5111-1303, ORCID 0000-0001-5195-8997

Антипушина Диана Николаевна [Diana N. Antipushina]

eLibrary SPIN 7040-9401, ORCID 0000-0001-9267-4931

Платонова Елена Вячеславовна [Elena V. Platonova]

eLibrary SPIN 8255-2796, ORCID 0000-0003-3506-6168

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Эффективность азилсартана медоксомила у пациентов с артериальной гипертензией и стабильной ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

Кочергина А. М.^{1,2*}, Барбараш О. Л.^{1,2}

¹Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия

²Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия

Цель. Изучить влияние азилсартана медоксомила (АЗЛ-М) на показатели суточного профиля артериального давления (АД) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД) 2 типа и стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. Всего в исследовании приняли участие 183 пациента с ИБС в сочетании с АГ и СД 2 типа, 100 мужчин (54,64%) и 83 женщины (45,36%). Всем пациентам были ранее назначены статины, антиагреггантная терапия, бета-блокатор и ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокатор рецепторов к ангиотензину (БРА). Исходно доля лиц, принимавших БРА, составила 30%, а иАПФ получали 70% включенных пациентов. Всем участникам исследования отменялся ранее назначенный БРА или иАПФ и назначался АЗЛ-М (Эдарби®) в дозе 40 мг, они продолжали его принимать на протяжении 6 месяцев. На протяжении этого периода согласно плану исследования пациенты посещали медицинский центр для оценки эффективности и безопасности терапии, динамики показателей АД.

Результаты. Средний возраст пациентов составлял 65,0 лет (60-69 лет), средний индекс массы тела (ИМТ) — 31,24 кг/м². Средний возраст женщин-участниц исследования был выше, чем средний возраст мужчин 66,35±6,59 vs 62,72±8,82 лет ($p = 0,002$). Средний ИМТ у женщин был выше и составил 33,08 кг/м², в то время как у мужчин 30,74 кг/м² ($p = 0,001$). На фоне приема АЗЛ-М в течение 6 месяцев наблюдалось снижение показателей АД, оцененных с помощью суточного мониторирования артериального давления (СМАД). Так, индекс времени гипертензии систолического артериального давления (САД) в дневное время снизился с 63% до 12%, в ночное с 70% до 10%, а индекс времени гипертензии диастолического артериального давления (ДАД) в дневное время с 18% до 10%, а в ночное с 44% до 8%. Основным результатом проведенного исследования является подтверждение эффективности АЗЛ-М в отношении контроля АД, а также хорошей переносимости препарата. На визите через 1 месяц приема АЗЛ-М целевые значения АД регистрировались у 45,4% участников, а через полгода доля лиц с нормальными показателями СМАД составила 69,9%.

Заключение. Лечение препаратом Эдарби® у пациентов с АГ в сочетании с СД 2 типа и стабильной ИБС приводит к нормализации АД, оцениваемого по СМАД. При этом препарат характеризуется хорошим профилем безопасности: зарегистрированные нежелательные явления не были связаны с препаратом.

Ключевые слова: сахарный диабет, артериальная гипертензия, азилсартан, суточное мониторирование давления.



Для цитирования: Кочергина А. М., Барбараш О. Л. Эффективность азилсартана медоксомила у пациентов с артериальной гипертензией и стабильной ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(5):520-527. DOI: 10.20996/1819-6446-2023-2948. EDN EDIPRO

Efficacy of azilsartan medoxomil in patients with hypertension and stable coronary artery disease in combination with type 2 diabetes

Kochergina A. M.^{1,2*}, Barbarash O. L.^{1,2}

¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

²Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Aim. To study the effect of azilsartan medoxomil (AZL-M) on the 24-hour blood pressure (BP) profile in patients with hypertension (HTN), type 2 diabetes (T2D) and stable coronary artery disease (CAD).

Material and methods. A total of 183 patients with CAD in combination with HTN and T2D took part in the study (100 men (54,64%), 83 women (45,36%)). All patients were previously prescribed a statin, antiplatelet therapy, a beta-blocker, and an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) or angiotensin receptor blocker (ARB). At baseline, the proportion of people taking ARBs and ACEIs was 30% and 70%, respectively. All study participants were discontinued from a previously prescribed ARBs or ACE inhibitors and were prescribed 6-month AZL-M (Edarbi®) therapy. During this period, according to the study plan, patients visited the medical center to assess the effectiveness and safety of therapy and blood pressure changes.

Results. The mean age of the patients was 65,0 years (60-69 years), while the mean body mass index (BMI) — 31,24 kg/m². The mean age of female participants was higher than the mean age of males: 66,35±6,59 vs 62,72±8,82 years ($p=0,002$). The mean BMI in women was higher and was 33.08 kg/m², while in men it was 30,74 kg/m² ($p=0,001$). Six-month AZL-M therapy decreased 24-hour BP values. Thus, the time index of systolic blood pressure (SBP) hypertension in the daytime decreased from 63% to 12%, while at night from 70% to 10%, and the time index of diastolic blood pressure (DBP) hypertension in the daytime from 18% to 10%, and at night from 44% to 8%. The main result is confirmation of AZL-M effectiveness in relation to BP control, as well as good drug tolerability. At the visit

after 1-month AZL-M therapy, target BP values were recorded in 45,4% of participants, and after six months — the proportion of people with normal 24-hour BP values was 69,9%.

Conclusion. Edarbi® therapy in patients with HTN in combination with T2D and stable CAD leads to 24-hour BP normalization. At the same time, the drug has a good safety profile, since the reported adverse events were not related to the drug.

Keywords: diabetes, hypertension, azilsartan.

For citation: Kochergina A. M., Barbarash O. L. Efficacy of azilsartan medoxomil in patients with hypertension and stable coronary artery disease in combination with type 2 diabetes. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(5):520-527. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2948. EDN EDIPRO

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): noony88@mail.ru

Received/Поступила: 23.08.2023

Review received/Рецензия получена: 09.09.2023

Accepted/Принята в печать: 07.11.2023

Введение

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди взрослого населения составляет около 30-45% и сохраняется во всем мире независимо от уровня дохода, с тенденцией к увеличению с возрастом. По оценкам экспертов, к 2025 году число людей с АГ увеличится на 15-20%, достигнув почти 1,5 миллиарда [1].

АГ и сахарный диабет (СД) — наиболее частая коморбидная патология у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), определяющая высокий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений [2]. Для пациентов с СД 2 типа, получающих антигипертензивную лекарственную терапию, целевые значения офисного систолического артериального давления (АД) должны быть 130 мм рт.ст. и ниже при условии хорошей переносимости [3]. Эффективный контроль АД у пациентов с ИБС важен еще и потому, что является самостоятельным фактором, влияющим на исходы при выполнении реваскуляризирующих процедур. Имеются данные, что предоперационный уровень систолического АД <120 мм рт.ст. ассоциируется с меньшей частотой фатальных и не фатальных неблагоприятных событий [4].

Цель исследования — изучить влияние азилсартана медоксомила на показатели суточного профиля АД у пациентов с СД 2 типа и стабильной ИБС.

Материал и методы

Исследование одноцентровое, наблюдательное неинтервенционное. Сбор данных выполнялся на протяжении 5 последовательных визитов в исследовательский центр. Пациенты, включенные в исследование, наблюдались амбулаторно в соответствии с протоколом исследовательского центра. Подробно с протоколом исследования и графиком визитов можно ознакомиться на сайте clinicaltrials.gov (NCT03539627).

Критерии включения:

1. Подписанное информированное согласие.
2. Мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет с ранее установленным диагнозом АГ, СД 2 типа и стабильной ИБС.

3. Стабильно принимаемая антигипертензивная, сахароснижающая терапия, терапия для лечения ИБС на протяжении 12 недель до включения в исследование.

4. Недостижение целевых значений по данным суточного мониторингирования АД (СМАД, среднесуточное систолическое АД более 130 мм рт.ст., диастолическое АД более 80 мм рт.ст.) на фоне ранее назначенной и постоянно принимаемой антигипертензивной терапии.

5. Решение исследователя о целесообразности коррекции ранее назначенной терапии с заменой ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или других блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) на азилсартана медоксомил.

Критерии исключения:

1. Наличие противопоказаний к азилсартану медоксомилу, включая информацию об индивидуальной непереносимости препарата.
2. Любые обстоятельства, по мнению исследователя, которые мешают участию пациента в исследовании.
3. Пациент, включенный в исследование, является работником центра или родственником исследователя.
4. Участие в других исследованиях. Участие в регистровых исследованиях разрешено.
5. Любое заболевание или состояние, которое приводит к снижению продолжительности жизни пациента.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ, Протокол №7 от 26.04.2018.

Пациенты с АГ и СД 2 в сочетании с ИБС были приглашены на визит скрининга. После проведения СМАД принималось решение о включении пациента в исследование. Пациенты, не достигшие целевых значений АД (согласно критериями включения), начинали принимать исследуемый препарат азилсартана медоксомил, (Эдарби®). Продолжительность периода между визитом 1 и визитом 2 — не более 2 недель (рис. 1).

Все исследования (осмотр, оценка жизненно важных показателей, лабораторные тесты, инструментальные методы исследования) были проведены

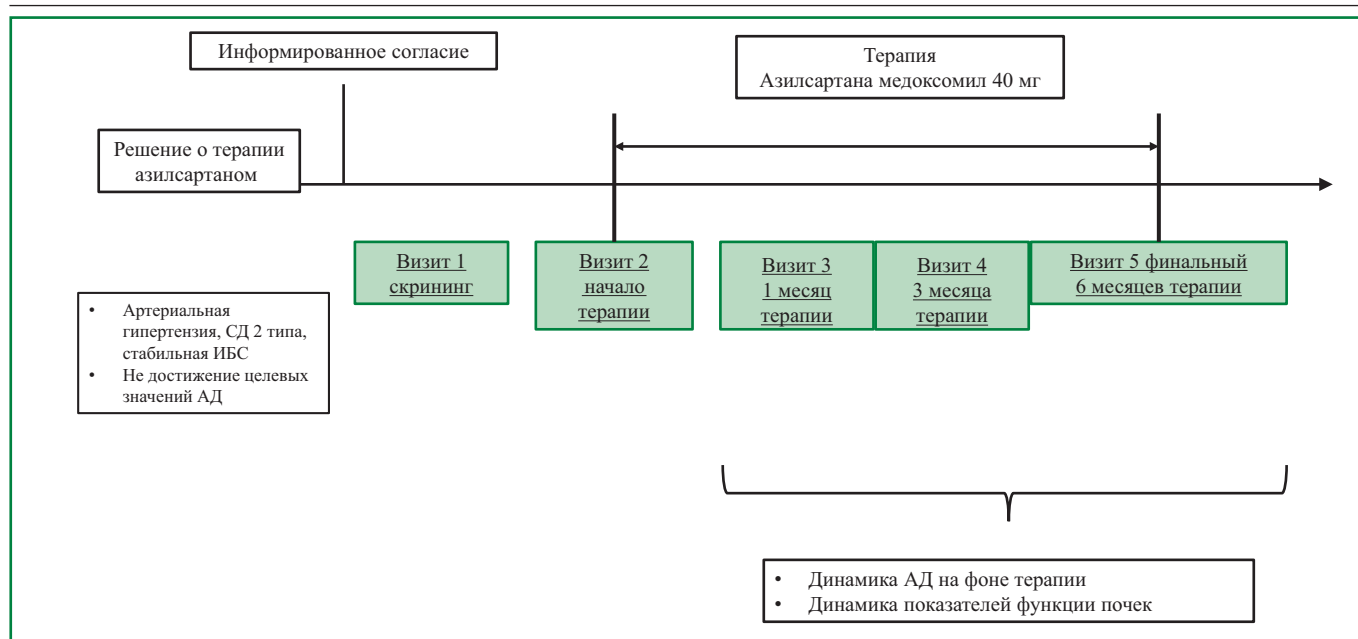


Рисунок 1. Дизайн исследования

в соответствии с общепринятыми стандартами медицинской практики.

Всего в исследовании приняли участие 183 пациента с ИБС в сочетании с АГ и СД 2 типа, 100 мужчин (54,64%) и 83 женщины (45,36%). Всем пациентам были ранее назначены статины, антиромбоцитарная терапия, бета-блокатор и иАПФ/или БРА. Исходно доля лиц, принимавших БРА, составила 30%, а иАПФ получали 70% скринированных пациентов.

Всем участникам исследования отменялся ранее назначенный БРА или иАПФ и назначался азилсартана медоксомил в дозе 40 мг, продолжительность приема составила 6 месяцев (24 недели). Доза препарата, согласно протоколу, оставалась неизменной на протяжении всего исследования.

Средний возраст пациентов составлял 65,0 лет (60-69 лет), средняя масса тела – 87 кг, средний индекс массы тела (ИМТ) – 31,24 кг/м². Средний возраст женщин-участниц исследования был выше, чем средний возраст мужчин 66,35±6,59 vs 62,72±8,82 лет (p=0,002). Средний ИМТ у женщин был выше и составил 33,08 кг/м², в то время как у мужчин 30,74 кг/м² (p=0,001).

Все пациенты имели ранее установленный СД 2 типа и АГ. Инфаркт миокарда ранее перенесли 63,9% от всех участников исследования, реваскуляризацию – 61,7%. Различную форму фибрилляции предсердий (ФП) имели 20,2% от всех пациентов, включенных в исследование. Все пациенты имели ранее установленную хроническую сердечную недостаточность (ХСН) в диагнозе. Все включенные пациенты имели сохранную фракцию выброса. В исследование включались только стабильные пациенты, без клинических признаков декомпенсации на момент скрининга.

Медикаментозное лечение СД 2 типа получали 97,8% (70,5% – метформин, 27,3% – инсулинотерапия). 2,2% пациентов не получали регулярного медикаментозного лечения в связи с СД 2 типа, целевые значения гликемии были достигнуты путем модификации образа жизни.

Несмотря на ранее установленный диагноз ИБС, целевые значения холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), как правило не достигались (среднее значение холестерина ЛПНП 2,18 ммоль/л). Также неудовлетворительным можно считать контроль гликемии: средний уровень гликированного гемоглобина составил 7,3%.

Информация, получаемая в ходе каждого визита (включая данные осмотра, данные о нежелательных явлениях (НЯ), серьезных нежелательных явлениях, результаты лабораторных исследований и показатели СМАД) вносилась непосредственно в электронную базу данных, разработанную исследователями.

Пациенты принимали препарат Эдарби® в соответствии с инструкцией по медицинскому применению по 40 мг в сутки на протяжении 6 мес.

Статистические методы

Для показателей рассчитывалось среднее значение, стандартная ошибка среднего, медиана, 95% доверительный интервал (ДИ) и 25 и 75% квантили. ДИ относительной частоты бинарных признаков рассчитывался с помощью t-статистики (коэффициент Стьюдента). Оценка распределений переменных на соответствие нормальному закону проводилась с помощью теста Шапиро-Уилка. Сравнительный анализ количественных показателей до и после лечения проводился методами непараметрической статистики при помощи критерия Вилкоксона для парных сравнений. Проверка гипотезы о разности частот осуществлялась

Таблица 1. Показатели СМАД на визитах исследования

СМАД, мм рт.ст.	Визит 1	Визит 2	Визит 5	p
Среднее САД днем, мм рт.ст.	144,0 (136,0-158,0)	126,0 (120,0-140,0)	124,0 (120,0-134,0)	<0,001 P _{в5-в2} =0,074 P _{в5-в1} <0,001 P _{в2-в1} <0,001
Среднее ДАД днем, мм рт.ст.	79,0 (75,0-86,0)	76,0 (71,0-80,0)	75,0 (70,0-81,0)	<0,001 P _{в5-в2} =1,0 P _{в5-в1} <0,001 P _{в2-в1} <0,001
Индекс времени гипертензии САД днем, %	63,0 (34,0-86,0)	20,0 (3,0-36,0)	12,0 (0-46,0)	<0,001 P _{в5-в2} =0,629 P _{в5-в1} <0,001 P _{в2-в1} <0,001
Индекс времени гипертензии ДАД днем, %	18,0 (5,0-53,0)	9,0 (0-16,0)	10,0 (0-30,0)	<0,001 P _{в5-в2} =1,0 P _{в5-в1} <0,001 P _{в2-в1} <0,001
Вариабельность САД днем, мм рт.ст.	17,0 (14,0-20,0)	13,0 (11,0-16,0)	12,0 (10,0-14,5)	<0,001 P _{в5-в2} =0,006 P _{в5-в1} <0,001 P _{в2-в1} <0,001
Вариабельность ДАД днем, мм рт.ст.	13,0 (10,0-14,0)	10,0 (8,0-12,0)	10,0 (8,0-12,0)	<0,001 P _{в5-в2} =0,117 P _{в5-в1} <0,001 P _{в2-в1} <0,001
Среднее САД ночью, мм рт.ст.	137,0 (119,0-165,0)	115,0 (105,0-130,0)	110,0 (100,0-120,0)	<0,001 P _{в5-в2} <0,001 P _{в5-в1} <0,001 P _{в2-в1} <0,001
Среднее ДАД ночью, мм рт.ст.	76,0 (68,5-84,0)	70,0 (63,0-76,0)	70,0 (64,0-72,0)	<0,001 P _{в5-в2} <0,001 P _{в5-в1} <0,001 P _{в2-в1} =1,0
Индекс времени гипертензии САД ночью, %	70,0 (26,0-99,0)	15,0 (1,0-49,0)	10,0 (0-24,0)	<0,001 P _{в5-в2} =0,002 P _{в5-в1} <0,001 P _{в2-в1} <0,001
Индекс времени гипертензии ДАД ночью, %	44,0 (15,0-79,0)	10,0 (2,0-34,0)	8,0 (0-16,0)	<0,001 P _{в5-в2} <0,001 P _{в5-в1} <0,001 P _{в2-в1} <0,001
Вариабельность САД ночью, мм рт.ст.	13,0 (10,0-15,0)	11,0 (10,0-13,0)	10,0 (10,0-12,0)	<0,001 P _{в5-в2} =0,023 P _{в5-в1} <0,001 P _{в2-в1} =0,029
Вариабельность ДАД ночью, мм рт.ст.	10,0 (8,0-11,0)	9,0 (8,0-11,0)	8,0 (7,0-10,0)	<0,001 P _{в5-в2} =0,001 P _{в5-в1} <0,001 P _{в2-в1} =0,887
Среднее пульсовое АД, мм рт.ст.	57,0 (50,0-70,0)	55,0 (44,0-64,0)	50,0 (43,0-59,0)	<0,001 P _{в5-в2} =0,012 P _{в5-в1} <0,001 P _{в2-в1} <0,001
Данные представлены как медиана и межквартильный интервал – Ме [Q25; Q75] СМАД – суточное мониторирование артериального давления, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, АД – артериальное давление				

с помощью критерия хи-квадрат МакНемара. За уровень статистической значимости был принят $p < 0,05$.

Качественные переменные были представлены в виде частоты случаев и долей в процентах. Количественные переменные были представлены числовыми значениями, показателями стандартного

отклонения, минимумами и максимумами, а также медианой.

Сводная статистика для непрерывных переменных включала в себя количество наблюдений (n), среднее, стандартное отклонение, минимум, Q1 (25-й перцентиль), медиана, Q3 (75-й перцен-

Таблица 2. Лабораторные показатели на визитах исследования

Признак	Этапы наблюдения				p
	Визит 1	Визит 3	Визит 4	Визит 5	
ОХС, ммоль/л	4,1 (3,5-5,2)	-	4,1 (3,4-5,15)	4,1 (3,5-5,1)	0,059
ЛПНП, ммоль/л	2,18 (1,65-2,84)	-	2,1 (1,5-2,52)	2,0 (1,4-2,4)	<0,001 $P_{B5-B4} < 0,001$ $P_{B5-B1} < 0,001$ $P_{B4-B1} < 0,001$
Калий плазмы, ммоль/л	4,7 (4,4-5,0)	4,7 (4,4-4,9)	4,7 (4,6-4,9)	4,8 (4,6-4,9)	<0,001 $P_{B3-B1} = 1,0$ $P_{B3-B4} = 0,012$ $P_{B3-B5} < 0,001$ $P_{B3-B4} = 0,449$ $P_{B1-B5} = 0,004$ $P_{B4-B5} = 0,606$
Креатинин, мкмоль/л	81,0 (69,0-98,0)	82,0 (72,0-99,0)	84,0 (70,0-99,65)	82,0 (71,0-98,0)	0,179
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	77,0 (62,0-95,0)	75,0 (62,0-93,0)	84,0 (70,0-99,65)	75,0 (61,0-93,0)	0,292
Данные представлены как медиана и межквартильный интервал — Me [Q25; Q75] ОХС — общий холестерин, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, СКФ — скорость клубочковой фильтрации					

ть), максимум, межквартильный размах. Таблицы категориальных переменных представляли все возможные категории и отображали количество наблюдений для каждой категории, а также процентные показатели.

Точность процентов будет составлять один знак после запятой, если знаменатель меньше 100 (во всех столбцах), то проценты указываются целыми числами. В целом, процентная доля была рассчитана для всех пациентов в популяции, независимо от их результатов.

Результаты

Исходные показатели СМАД участников настоящего исследования приведены в табл. 1. Обращает на себя внимание высокая нагрузка гипертензией (индекс времени гипертензии САД днем составил 63%, ночью 70%; индекс времени гипертензии ДАД днем 18%, ночью 44%). Также отмечена высокая вариабельность АД в течение суток.

На фоне приема азилсартана медоксомила в течение 6 месяцев наблюдалось снижение показателей АД, оцененных с помощью СМАД. Так, индекс времени гипертензии САД в дневное время снизился с 63% до 12%, в ночное с 70% до 10%, а индекс времени гипертензии ДАД в дневное время с 18% до 10%, а в ночное с 44% до 8%.

При выполнении сравнительного анализа показателей СМАД на протяжении 6 месяцев терапии азилсартана медоксомилом обнаружена статистически значимая динамика для всех качественных и индексных показателей (см. табл. 1).

Через 1 месяц приема азилсартана медоксомилом целевые значения АД регистрировались

у 45,4% участников, а к 6 месяцу доля лиц с целевыми показателями СМАД составила 69,9%.

На протяжении 6 месяцев наблюдения в исследовании на фоне терапии азилсартана медоксомила не зарегистрировано гиперкалиемии и клинически значимого изменения уровня креатинина.

Исходно, через 1, 3 и 6 мес. терапии оценивали уровни общего холестерина и ЛПНП, а также показателей почечной функции. Данные представлены в табл. 2.

Через 6 мес. наблюдения у пациентов-участников исследования отмечается статистически значимое снижение ЛПНП с 2,18 ммоль/л исходно до 2,0 ммоль/л ($p < 0,001$).

Всего зарегистрированы 90 НЯ (49,1% от всей популяции Full Analysis Set). Наиболее частыми НЯ были (% в скобках обозначают долю от общего количества НЯ): головная боль ($n=47$; 52,2%), острая респираторная вирусная инфекция ($n=42$; 46,6%), головокружение ($n=14$; 15,5%). По тяжести 80 (88,8%) НЯ классифицировали как слабые, 10 (11,2%) — умеренные. Связь с приемом препарата не установлена.

Обсуждение

Основной результат проведенного исследования — подтверждение эффективности азилсартана медоксомила в отношении контроля АД, а также подтверждение хорошей переносимости препарата. На визите через 1 месяц приема азилсартана медоксомила целевые значения АД регистрировались у 45,4% участников, а через 6 мес. доля лиц с целевыми показателями СМАД составила 69,9%.

Несмотря на арсенал препаратов для контроля АД, целевые значения АД достигаются только у 50%

пациентов в общей популяции, а эффективный контроль АД у пациентов с СД 2 типа обеспечивается еще реже [5].

Именно лица с СД 2 типа представляют одну из самых трудных категорий в клинической практике. По данным исследования ЭССЕ-РФ 50,8% пациентов с АГ, ассоциированной с СД лечатся неэффективно, а еще 13,4% не принимают антигипертензивную терапию [6]. Согласно данным литературы, пациенты с сопутствующим СД 2 типа демонстрируют низкую приверженность к лечению, а также менее активно отвечают на различные методы ее повышения [7]. Среди причин низкой приверженности описаны как социальные (уровень дохода, образование, наличие семьи), так и медицинские (когнитивный дефицит, иные сопутствующие заболевания) [8].

После регистрации на российском рынке, эффективность азилсартана медоксомила была оценена в международном многоцентровом неинтервенционном исследовании Azilsmedox-5008 [9]. Исследуемая группа пациентов имела не только АГ, но и избыточную массу тела или ожирение (средний ИМТ $35,67 \pm 8,44$ кг/м²). Результаты исследования показали, что азилсартана медоксомил обладает дополнительными свойствами, позитивно влияющими на метаболические процессы, независимо от антигипертензивного действия. Вероятно, это влияние связано со способностью препарата повышать чувствительность периферических тканей к инсулину, благодаря частичному взаимодействию с рецепторами висцеральной жировой ткани, а также улучшением периферического кровотока на фоне уменьшения общего периферического сосудистого сопротивления. Снижение инсулинорезистентности косвенно подтверждает улучшение показателей постпрандиальной гликемии на фоне терапии препаратом. Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с одновременной стимуляцией рецепторов сопровождается снижением поступления в кровь свободных жирных кислот, что нашло отражение в уменьшении уровня триглицеридов [10].

Также положительные метаболические эффекты азилсартана медоксомила продемонстрировало открытое наблюдательное исследование длительностью 24 недели, куда было включено 60 пациентов, получавших ранее терапию оригинальными БРА: лозартаном, валсартаном или телмисартаном [11]. В ходе исследования всем пациентам были проведены СМАД, лабораторное обследование (липидный спектр, мочевая кислота, глюкоза натощак, индекс инсулинорезистентности НОМА, гомоцистеин, лептин, адипонектин, высокочувствительный С-реактивный белок, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-6). После перевода пациентов с терапии лозартаном, валсартаном и телмисартаном на азилсартана медоксомил наблюдалось снижение среднесуточного САД и составило, соответственно, 29,05%, 22,5% и 8,9%, ДАД – 18,82%, 20,46% и 8,54% ($p < 0,05$). Наблюдалось снижение уровня лептина на 13,96%,

9,39%, 16,19%; С-реактивного белка, соответственно, на 20,93%, 22,22%, 11,25%; интерлейкина-6 на 6,15%, 28,92%, 14,81%; повышение адипонектина на 8,1%, 6,9, 4,7% в группах исходной терапии лоза-, вал- и телмисартаном ($p < 0,05$) [11].

Существуют данные о том, что терапия азилсартана медоксомилом способна улучшить метаболические показатели, обеспечить противовоспалительное действие у пациентов с АГ и инсулинорезистентностью, несмотря на предшествующую терапию другими БРА [11].

Использование азилсартана медоксомила на животной модели (крысы линии Wistar) в качестве препарата фармакологической коррекции метаболического синдрома приводило к плеiotропному эффекту посредством активации внутриядерных рецепторов, способствуя нормализации углеводно-липидного обмена на молекулярном, биохимическом и клиническом уровнях, эффективно снижая проявления дисметаболических и острофазных реакций [12]. Способность азилсартана медоксомила улучшать чувствительность тканей к инсулину, углеводный и липидный обмены благодаря взаимодействию с рецепторами отмечена как в эксперименте, так и в ряде клинических исследований [13]. Представленные данные свидетельствуют о том, что азилсартана медоксомил, как часть комплексного плана лечения АГ, имеет преимущество для пациентов с АГ в сочетании с СД 2 типа.

Результаты, продемонстрированные азилсартана медоксомилом в различных исследованиях, эффективность в отношении снижения и контроля АД, а также метаболические эффекты, делают его перспективным препаратом для комплексной коррекции модифицируемых факторов риска у пациентов с сочетанием ИБС и СД 2 типа.

Кроме этого, пациенты со стабильной ИБС были включены в ключевые исследования с азилсартана медоксомилом: 17,2% всех больных в исследование CONSTANT [15], 9,6% в The EARLY registry. Нет основания полагать, что АЗЛ-М небезопасен для пациентов с ИБС.

Выбор препарата для настоящего исследования обусловлен его плеiotропными эффектами, а также продемонстрированными в ранее проведенных исследованиях преимуществами при применении у лиц с СД 2 типа.

Антигипертензивная эффективность азилсартана медоксомила продемонстрирована в ряде клинических исследований, общее количество которых по состоянию на 2023 год на портале clinicaltrials.gov составляет не менее 66, в части которых в настоящее время продолжается включение пациентов. Оценка антигипертензивной эффективности азилсартана медоксомила в дозах 40 и 80 мг в сравнении с 10 мг рамиприла первично выполнена в исследовании TAK-491 [15]. Набор участников в 24-недельный протокол производился в период с января 2008 по апрель 2009 года. Всего вклю-

чено 885 человек; 52,4% из которых – женщины, с офисным систолическим АД от 150 до 180 мм рт.ст.; средний возраст пациентов составил 57 лет. Препарат показал преимущество над рамиприлом в отношении снижения цифр АД: САД, оцененное на приеме, снизилось на $12,2 \pm 0,95$ мм рт.ст. в подгруппе рамиприла, на $20,6 \pm 0,95$ мм рт.ст. в подгруппе 40 мг азилсартана медоксомила и на $21,2 \pm 0,95$ мм рт.ст. – в подгруппе 80 мг ($p < 0,001$ для всех групп), а также имел меньшее число побочных эффектов (2,4% для азилсартана медоксомила 40 мг; 3,1% для 80 мг; 4,8% для рамиприла 10 мг) [15]. Таким образом, азилсартана медоксомил сочетает в себе не только преимущество в отношении снижения АД, но и имеет лучшую переносимость по сравнению с "эталонным" иАПФ.

Многоцентровое 16-недельное сравнение азилсартана медоксомила в дозе 20-40 мг и кандесартана цилексетила в дозе 8-12 мг было выполнено у 622 пациентов с верифицированной эссенциальной АГ 1-2 степени, средний возраст составил 57 лет, 61% – мужчины. Эффективность препарата оценивалась по уровню офисного АД, а также с помощью СМАД на 16 неделе участия в исследовании. Снижение САД составило 21,8 мм рт.ст. для АЗЛ-М и -17,5 мм рт.ст. для кандесартана ($p < 0,0001$), снижение ДАД -12,4 мм рт.ст. и -9,8 мм рт.ст., соответственно ($p = 0,0003$) [16].

Полученные ранее данные, а также результаты собственного исследования позволяют рассматривать азилсартана медоксомил как препарат для эффективного контроля АД у пациентов с ИБС и СД 2 типа.

Ограничения исследования

Одноцентровый характер исследования, неконтролируемый дизайн, а также относительно малое число наблюдений.

Заключение

На фоне лечения препаратом Эдарби® зарегистрированы: снижение среднего САД днем с 144 до 124 мм рт.ст. ($p < 0,001$), среднего ДАД днем с 79 до 75 мм рт.ст. ($p < 0,001$). Индекс времени гипертензии САД в дневные часы сократился с 63% до 12%, ДАД с 18% до 10% ($p < 0,001$), снизились вариабельность САД и ДАД в дневное и ночное время. Через 1 мес. лечения ответ на терапию азилсартаном медоксомилом демонстрировали 45,4%, а через 6 мес. доля пациентов с целевым уровнем АД достигала 69,9%.

В настоящее время иАПФ имеют более весомый уровень доказательности, нежели БРА для лиц с ИБС, однако, клиническая "ниша" их применения может и должна быть расширена в связи с наличием у современных молекул плейотропных эффектов.

Лечение препаратом Эдарби® у пациентов с АГ в сочетании с СД 2 типа и стабильной ИБС приводит к достижению целевого АД, по данным СМАД. Препарат характеризуется хорошим профилем безопасности: зарегистрированные НЯ не были связаны с препаратом.

Отношения и деятельность. Материал подготовлен при поддержке АО "Нижфарм".

Relationships and Activities. The material was prepared with the support of Nizhpharm.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке АО "Нижфарм", что не повлияло на собственное мнение авторов.

Funding. The study was performed with the support of the company "Nizhpharm", but it did not affect own opinion of the authors.

References / Литература

- 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 (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). J Hypertens. 2018;36(10):1953-2041. DOI:10.1097/HJH.0000000000001940.
- Guidelines on treatment of patients with arterial hypertension comorbid with metabolic disorders and diabetes mellitus type 2. Systemic Hypertension 2020;17(1):7-45 (In Russ.) [Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом 2-го типа. Системные гипертензии. 2020;17(1):7-45]. DOI:10.26442/2075082X.2020.1.200051.
- Cherniaeva MS, Ostroumova OD. Target levels of blood pressure in patients with arterial hypertension and coronary heart disease. Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension). 2020;26(1):15-26 (In Russ.) [Черняева М.С., Остроумова О.Д. Целевые уровни артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Артериальная гипертензия. 2020;26(1):15-26]. DOI:10.18705/1607-419X-2020-26-1-15-26.
- SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. N Engl J Med. 2015;373(22):2103-16. DOI:10.1056/NEJMoa1511939. Erratum in: N Engl J Med. 2017;377(25):2506.
- Berra C, Manfrini R, Regazzoli D, et al. Blood pressure control in type 2 diabetes mellitus with arterial hypertension. The important ancillary role of SGLT2-inhibitors and GLP1-receptor agonists. Pharmacol Res. 2020;160:105052. DOI:10.1016/j.phrs.2020.105052.
- Shalnova SA, Konradi AO, Balanova YuA, et al. What factors do influence arterial hypertension control in Russia. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(4):53-60 (In Russ.) [Шальнова С.А., Конради А.О., Баланова Ю.А. и др. Какие факторы влияют на контроль артериальной гипертензии в России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(4):53-60]. DOI:10.15829/1728-8800-2018-4-53-60.
- Likhodey NV, Kalashnikova MF, Likhodey EM, et al. Analysis of the factors that prevent adherence to treatment in patients with diabetes mellitus and the strategies that contribute to the improvement in adherence. Diabetes Mellitus 2018;21(1):5-14 (In Russ.) [Лиходей Н.В., Калашникова М.Ф., Лиходей Е.М., Фадеев В.В. Анализ факторов, препятствующих формированию приверженности лечению среди больных сахарным диабетом, и стратегий, способствующих ее повышению. Сахарный диабет. 2018;21(1):5-14]. DOI:10.14341/DM8781.
- Zuikova AA, Dobrynina IS, Alyokhin IO, et al. Assessment of cognitive impairment in patients with diabetes type ii and their impact on adherence to therapy. Applied Information Aspects of Medicine (Prikladnye informatsionnye aspekty mediciny). 2019;22(1):4-9 (In Russ.) [Зуйкова А.А., Добрынина И.С., Алехин И.О. и др. Оценка когнитивных нарушений у пациентов сахарным диабетом II типа и их влияние на приверженность к терапии. Прикладные информационные аспекты медицины. 2019;22(1):4-9].
- Zhernakova YuV, Chazova IE. The possibility of a new receptor blocker to angiotensin in improving control of hypertension. Non-intervention international multicenter observational prospective study of the use azilsartan medoxomil in patients with arterial hypertension and overweight or obesity in the Russian Federation and the Republic of Kazakhstan. Systemic Hypertension. 2016;13(3):6-12 (In Russ.) [Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Возможности

- нового блокатора рецепторов к ангиотензину в улучшении контроля артериальной гипертензии. Международное многоцентровое наблюдательное неинтервенционное проспективное исследование применения азилсартана медоксомила у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела или ожирением в Российской Федерации и Республике Казахстан. Системные гипертензии. 2016;13(3):6-12].
10. Georgiopoulos G, Katsi V, Oikonomou D. Azilsartan as a potent antihypertensive drug with possible pleiotropic cardiometabolic effects: a review study. *Front Pharmacol*. 2016;7:235. DOI:10.3389/fphar.2016.00235.
 11. Nedogoda SV, Chumachek EV, Tsoma VV, et al. Effectiveness of in insulin resistance correction and the adipokines level reduction in patients with arterial hypertension in comparison with other ARBs. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(1):70-79 (In Russ.) [Недогода С.В., Чумачек Е.В., Цома В.В. и др. Возможности азилсартана в коррекции инсулинорезистентности и уровня адипокинов при артериальной гипертензии в сравнении с другими сартанами. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(1):70-79]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-1-70-79.
 12. Petrenko VI, Kubyshkin AV, Fomochkina II, et al. Experimental study of pathogenetic mechanisms of the metabolic syndrome at the molecular level and its correction with azilsartan. *Crimea Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2018;8(4):21-27 (In Russ.) [Петренко В.И., Кубышкин А.В., Фомочкина И.И. и др. Экспериментальное исследование патогенетических механизмов развития метаболического синдрома и возможности их коррекции с помощью азилсартана. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2018;8(4):21-27].
 13. Kwon A, Kim GH. Single-pill Combination Therapy of Azilsartan Medoxomil/Chlorthalidone for Treatment of Hypertension: A Systematic Review. *Clin Ther*. 2020;42(7):1390-1403. DOI:10.1016/j.clinthera.2020.05.015.
 14. Perepetch NB, Chazova IE, Zhernakova JV. Efficacy and safety of azilsartan medoxomil in various doses in patients with metabolic disorders. *Systemic Hypertension*. 2021;18(3):130-139 (In Russ.) [Пепеч Н.Б., Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Эффективность и безопасность азилсартана медоксомила в различных дозах и режимах назначения у пациентов с метаболическими нарушениями по данным исследования CONSTANT. *Системные гипертензии*. 2021;18(3):130-139]. DOI:10.26442/2075082X.2021.3.201078.
 15. Bönner G, Bakris GL, Sica D, et al. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *J Hum Hypertens*. 2013;27(8):479-86. DOI:10.1038/jhh.2013.6.
 16. Rakugi H, Enya K, Sugiura K, et al. Comparison of the efficacy and safety of azilsartan with that of candesartan cilexetil in Japanese patients with grade I-II essential hypertension: a randomized, double-blind clinical study. *Hypertens Res*. 2012;35(5):552-8. DOI:10.1038/hr.2012.8.

Сведения об Авторах/About the Authors

Кочергина Анастасия Михайловна [Anastasia M. Kochergina]
eLibrary SPIN 3093-0005, ORCID 0000-0003-3998-7028

Барбараш Ольга Леонидовна [Olga L. Barbarash]
eLibrary SPIN 5373-7620, ORCID 0000-0002-4642-3610

СМЕЖНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ

Ежедневный завтрак: станет ли пропуск утреннего приема пищи новым прогностическим маркером?

Швабская О. Б. *, Карамнова Н. С., Драпкина О. М.

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

Рост распространённости алиментарно-зависимых факторов риска и хронических неинфекционных заболеваний за последние десятилетия привел к поиску новых показателей предсказательного характера, одним из которых, наряду с "питанием вне дома", "распределением пищевой нагрузки в течение дня", стал показатель нарушения режима питания – "пропуск завтрака". В статье с разных позиций рассматривается возможность использования критерия "ежедневный завтрак"/"пропуск завтрака" в качестве прогностического маркера. Приводятся и анализируются результаты проведенных исследований о связи ежедневного завтрака с алиментарно-зависимыми факторами риска (ожирением и артериальной гипертензией), сахарным диабетом второго типа, сердечно-сосудистыми заболеваниями и риском сердечно-сосудистой смерти. Изучается влияние завтрака на риск развития депрессии, представляющей независимый маркер развития сердечно-сосудистых заболеваний. Также, обсуждаются возможные патогенетические механизмы связи пропуска завтрака с повышением артериального давления. Приводятся данные научных исследований, подтверждающие важность утреннего приема пищи для здоровья. В статье представлены данные о распространённости ежедневного завтрака в российской популяции и в популяциях других экономически развитых стран. Приведена информация об истории изучения влияния ежедневного завтрака на здоровье. Также, приводятся спорные научные данные о влиянии пропуска завтрака на массу тела и её эффективный контроль. Всесторонне обсуждается роль утреннего приема пищи в программах редукции массы тела. Рассмотрены вопросы связи наличия утреннего приема пищи и суточной калорийности, полноценности рациона по потреблению общего белка, витаминов и минералов, а также равномерности распределения пищевой нагрузки в течение дня. Приведены данные научной дискуссии о критериях "идеального" завтрака, изложены общие рекомендации по энергетической и пищевой ценности утреннего приема пищи и оптимальности продуктового состава.

Ключевые слова: ежедневный завтрак, пропуск завтрака, рацион питания, характер питания, режим питания, сердечно-сосудистый риск.



Для цитирования: Швабская О. Б., Карамнова Н. С., Драпкина О. М. Ежедневный завтрак: станет ли пропуск утреннего приема пищи новым прогностическим маркером? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(5):528-535. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2973. EDN TFAGIH

Daily breakfast: will skipping a morning meal become a new prognostic marker?

Shvabskaia O. B. *, Karamnova N. S., Drapkina O. M.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

The increase in the prevalence of dietary risk factors and non-communicable diseases over the past decades has led to the search for new predictors, one of which is skipping breakfast. The article examines the potential of using the "daily breakfast"/"skipping breakfast" criterion as a prognostic marker. The results of studies on the correlation of daily breakfast with dietary risk factors (obesity and hypertension), type 2 diabetes, cardiovascular diseases and the risk of cardiovascular death are presented and analyzed. The effect of breakfast on the depression risk, which is an independent marker of cardiovascular diseases, is being studied. Also, possible pathogenetic mechanisms linking skipping breakfast with increased blood pressure are discussed. Research data is provided confirming the importance of morning meals for health. The article presents data on the prevalence of daily breakfast in the Russian population and in the populations of other countries with developed economies. Information is provided on the history of studying the effect of daily breakfast on health. Also, controversial scientific data is provided on the effect of skipping breakfast on body weight and its effective control. The role of morning meals in weight reduction programs is fully discussed. The issues of connection between the morning meal and daily calorie intake, the nutritional value of consumption of total protein, vitamins and minerals, as well as the uniform meal distribution across the day are considered. Data from a scientific discussion on the criteria for an "ideal" breakfast are presented, and general recommendations on the energy and nutritional value of a morning meal and the optimal composition of food are outlined.

Keywords: daily breakfast, skipping breakfast, diet, dietary pattern, diet, cardiovascular risk.

For citation: Shvabskaia O. B., Karamnova N. S., Drapkina O. M. Daily breakfast: will skipping a morning meal become a new prognostic marker? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(5):528-535. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2973. EDN TFAGIH

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): shvabol@yandex.ru

Received/Поступила: 12.10.2023

Review received/Рецензия получена: 16.10.2023

Accepted/Принята в печать: 07.11.2023

Введение

За последние десятилетия во всех странах мира, отмечается стремительный рост ожирения, сопровождаемый в российской популяции увеличением распространенностью артериальной гипертензии (АГ) среди мужчин [1, 2]. Одновременно, исследователи отмечают выраженное изменение пищевых моделей населения в целом, связанное как с модификацией характера питания, так и с трансформацией пищевого поведения¹. Быстро растущая урбанизация, увеличение логистических возможностей, многочисленные новинки пищевой индустрии и расширяющийся ассортимент продукции общественного питания, сформировали потребность работающего населения в "быстром приеме" пищи — в питании "готового типа". Все это стало обоснованием для поиска новых маркеров, ассоциированных с хроническими инфекционными заболеваниями и факторами риска их развития, для своевременной актуализации популяционных профилактических программ.

Длительное время внимание исследователей было сосредоточено на изучении структуры рациона и частоты потребления отдельных групп продуктов, как источников получения основных питательных веществ для организма человека, что было обусловлено глобальной задачей устранения проблемы недоедания и голода. Однако, модификация продовольственных систем и пищевых моделей, особенно среди городского населения, обозначила новые задачи. И в области изучения оказались показатели пищевого поведения, такие как: режим питания, распределение энергетической, пищевой и гликемической нагрузки в течении дня, питьевой режим, время ужина, пропуск завтрака, питание "вне дома", прием "уличной еды", частота приема "домашней" пищи и посещение мест общественного питания, включая рестораны полного цикла.

Исследования о влиянии пропуска завтрака на здоровье на текущий момент времени немногочисленны. Но накопленные данные показывают, что пропуск завтрака связан с повышением риска ожирения [3, 4], сахарного диабета 2 типа (СД2) [3-5], сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [6-8] и общей смертности [7, 8].

Цель настоящего исследования — изучить ассоциации пищевой привычки "пропуск завтрака" с хроническими инфекционными заболеваниями и факторами риска их развития по данным научной литературы.

Впервые включение ежедневного завтрака в критерии оценки здоровья было осуществлено в проспективном исследовании состояния здоровья взрослого населения округа Аламеда (штат Калифорния, США), начатое в 1965 году (The Alameda County Study) [9]. Для оценки влияния на продолжитель-

ность жизни участников авторы выделили 7 факторов, известных в настоящее время как список здоровых привычек "Alameda-7". Это отказ от курения, ограничение потребления алкоголя, сон продолжительностью 7-8 часов, регулярная физическая активность в соответствии с возрастом (не менее 1 раза в неделю), поддержание нормальной массы тела (МТ), ежедневный завтрак и отсутствие "перекусов" между основными приемами пищи. В результате наблюдения 6928 участников в течении 20 лет было показано, что продолжительность жизни лиц, имеющих в 45-летнем возрасте 6-7 здоровых поведенческих привычек, была на 11 лет больше, по сравнению с участниками, имеющими 3 или менее привычек. Стоит отметить, что наличие ежедневного завтрака, отказ от курения и ограничение потребления алкоголя были обязательными критериями из оцениваемых 7 факторов [9].

В последнее время с ростом урбанизации в ряде стран наблюдается и увеличение распространенности "пропуска завтрака". Исследования показывают, что у 20-30% взрослых в экономически развитых странах отсутствует утренний прием пищи в большинство дней недели [10]. Американские ученые по результатам 9 национальных обследований здоровья и питания (NHANES), проведенных в период с 1971-1974 по 2009-2010 гг. с включением 62298 участников в возрасте 20-74 лет, отметили, что ежедневно пропускают завтрак до 23,8% молодых людей [11]. Схожие результаты показаны и в исследовании MedWeight, где число участников, регулярно завтракающих, не превышало 60% [12].

В Российской Федерации пока наблюдается кардинально иная ситуация, как и в странах с устойчивыми кулинарными и семейными традициями, где население придерживается преимущественно домашнего стиля питания. По данным Росстата у жителей Российской Федерации привычка ежедневного завтрака не только не снижается за последние годы, а наоборот, увеличивается. Так, россияне, регулярно завтракающие, составили 91,2% в 2018 г., против 71,9% в 2013 г., также снизилась доля лиц, пропускающих завтрак с 10,2% в 2013 г. до 2,2% в 2018 г.²

Завтрак и пищевая ценность рациона

Показано, что лица, пропускающие утренний прием пищи, начинают обед в среднем на 35 минут раньше тех, кто завтракал. При этом, не завтракающие мужчины и женщины потребляют во время обеда больше в среднем на 202 ккал и 121 ккал, соответственно, чем лица, которые завтракали [13].

¹ WHO. Nutrition EURO. https://www.who.int/europe/health-topics/nutrition/?tab=tab_1.

² Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики. Итоги Выборочного наблюдения рациона питания населения]. https://rosstat.gov.ru/itog_inspect.

Люди, которые ежедневно завтракают, потребляют больше питательных веществ, таких как кальций, калий, пищевые волокна, фолаты, железо, часто являющихся дефицитными у людей с дисбалансом в характере питания [14]. Также лица, не пропускающие утренний прием пищи, больше потребляют витаминов и микроэлементов (рибофлавин, витамины А, В6 и С, магний, фосфор и цинк). По мнению исследователей, это подтверждает положительную связь между присутствием завтрака и потреблением определенных значимых для организма питательных веществ [14, 15].

По данным национальной программы Великобритании (National Diet and Nutrition Survey Rolling Programme) за период наблюдения 2008-2012 гг. детей и подростков ($n=802$ в возрасте 4-10 лет и $n=884$ в возрасте 11-18 лет) более высокий профиль потребления пищевых волокон и отдельных микроэлементов (фолаты, кальций, железо, йод) был выше у детей, которые регулярно завтракали ($p<0,01$). Кроме того, значительно более высокая доля детей, ежедневно завтракающих, потребляла фолаты, витамин С, кальций, железо и йод на уровне рекомендуемых значений, в сравнении с теми, кто пропускал завтрак или завтракал редко ($p<0,001$) [14].

Следует акцентировать внимание на том, что адекватность потребления пищевых веществ зависит не столько от самого факта наличия завтрака, сколько от его полноценности по качественно-количественному составу.

Завтрак и риск ожирения

Здоровый рацион питания играет ключевую роль в контроле МТ. Большинство исследователей отмечают положительную связь пропуска завтрака и наличия ожирения. Так, в 35 перекрестных исследованиях суммарное отношение шансов (ОШ) высокой частоты завтрака в неделю против низкой частоты составило 1,48 [95% доверительный интервал (ДИ): 1,40-1,56; $p<0,0001$] для объединенного показателя "повышенной МТ", который включал категории "избыточная МТ", "ожирение" и "абдоминальное ожирение" [4]. Анализ 14 одномоментных исследований показал, что риск избыточной МТ и ожирения у детей и подростков был выше у тех, кто не завтракал: среди мальчиков ОШ 1,64 [95% ДИ: 1,38-1,95]; девочек — ОШ 1,56 [1,38-1,77]; среди детей младше 12 лет ОШ 1,53; [1,33-1,77], а среди старшей возрастной группы — ОШ 1,49; [1,35-1,65] [3].

В исследовании My Breakfast Study (8332 ученика из начальной и средней школы 6-17 лет) пропуск завтрака был связан с нездоровым рационом, характеризующимся высоким потреблением фаст-фуда, сахаросодержащих напитков и блюд с высоким содер-

жанием жира и соли, что, безусловно, способствует увеличению МТ и развитию ожирения [16].

Многие наблюдательные исследования показывают, что ежедневный завтрак связан с нормальным значением индекса массы тела (ИМТ) и является протективным фактором в контроле МТ. Однако, на текущий момент, данные рандомизированных контролируемых исследований по оценке влияния ежедневного завтрака противоречивы.

Некоторые исследователи поддерживают коррекцию рациона взрослых с включением обязательного завтрака в качестве эффективной стратегии по снижению МТ. И данные многочисленных исследований подтверждают, что регулярный завтрак имеет решающее значение для риска ожирения [4]. Однако одновременно имеются данные и об увеличении МТ при наличии регулярного завтрака, вероятно за счет более высокой общей энергетической ценности рациона. Так, результаты метаанализа 13 рандомизированных контролируемых исследований [17] показали, что изменение рациона с включением завтрака было связано с увеличением суточной энергоемкости рациона (средняя Δ 259,79 ккал/день, 95% ДИ [78,87-440,71]). Выявлена небольшая разница в МТ в пользу участников, которые пропускали завтрак (меньше в среднем на 0,44 кг) [0,07-0,82].

Следует отметить, что необходимо соблюдать осторожность, используя для снижения МТ единственную рекомендацию — соблюдение ежедневного завтрака, при этом, не обращая внимания на необходимость модификации и других аспектов рациона и образа жизни в целом [17].

Важно, что большая часть результатов положительной связи ежедневного завтрака и нормальной МТ была получена в исследованиях, в которых регулярный утренний прием пищи чаще встречался у участников, ведущих здоровый образ жизни, имеющих более высокий социально-экономический статус и приверженных к рациону здорового питания.

Важно, что все исследователи сходятся в едином мнении, что только отказ от завтрака, без модификации других компонентов здорового образа жизни не является эффективной мерой ни в снижении МТ, ни в поддержании здорового веса.

Таким образом, поощрение регулярного завтрака является эффективной рекомендацией для снижения риска избыточной МТ в рамках первичной профилактики.

Завтрак и риск АГ

Имеющиеся данные, оценивающие связь между пропуском завтрака и АГ, демонстрируют противоречивые результаты [18]. В рандомизированном контролируемом исследовании по охране здоровья на рабочем месте (ChooseWell 365) среди сотрудников медицинского центра в Бостоне (602 участника

в возрасте 40–75 лет, наблюдение в период с сентября 2016 года по февраль 2018 года) не было обнаружено значимой связи между пропуском завтрака и наличием АГ [19]. Однако, метаанализ 1 проспективного когортного и 5 кросс-секционных исследований с участием 14189 взрослых (у 3577 участников отсутствовал утренний прием пищи), показал, что пропуск завтрака был независимо связан с АГ (ОШ 1,20, 95% ДИ: 1,08–1,33, $p < 0,001$, с коррекцией на возраст, пол, ИМТ, статус курения). Анализ подгрупп выявил, что связь между пропуском завтрака и АГ у взрослых была постоянной в общей популяции и у пациентов с СД2, не зависела от региона проживания, как и от вида исследования [18]. Исследователями было высказано несколько предположений, объясняющих эту связь. Пропуск завтрака может вызывать чувство голода и переедание в конце дня, что способствует развитию резистентности к инсулину, избыточной МТ и ожирению. Несколько ранее проведенных исследований действительно показали, что пропуск завтрака связан с избыточной МТ и ожирением [3, 4]. Однако, результаты анализа подгрупп настоящего исследования, скорректированные по ИМТ, показали, что связь между пропуском завтрака и АГ была постоянной. Это дает основание предположить, что эта связь не может быть полностью объяснена фактором наличия избыточной МТ и ожирения. Кроме того, пропуск завтрака может быть поведенческим маркером в целом нездорового образа жизни (неполноценное питание, низкая физическая активность и нерегулярный сон). Участники, которые не завтракали, потребляли алкоголь, были физически неактивными, что само по себе повышает риск АГ [18]. Кроме того, регулярный пропуск завтрака был связан с более высокими значениями системных воспалительных маркеров, ассоциированных с риском ожирения и АГ [20–22]. Такие результаты были отмечены и в исследовании 70092 взрослых китайцев, в котором частота завтрака была связана с концентрацией С-реактивного белка (р-тренд $< 0,001$). Скорректированное на возраст, пол, уровень образования, профессию, семейное положение, статус курения, потребление алкоголя, качество питания, суточную калорийность рациона, уровень глюкозы крови, липидный профиль, наличие ожирения и АГ, среднее значение С-реактивного белка у лиц, пропускающих завтрак, составило 1,33 мг/л [1,23–1,44] по сравнению с 1,07 мг/л [1,0–1,14] у лиц, завтракающих каждый день ($p < 0,001$) [20].

В более ранних исследованиях авторы отмечали, что пропуск завтрака вызывает длительный период голодания, который способствует чрезмерной активности гипоталамо — гипофизарно-надпочечниковой системы и может приводить к повышению артериального давления [23]. Результаты отдельных исследований подтверждают, что лица, придерживающиеся режима ежедневного завтрака, имеют меньшие

значения систолического и диастолического артериального давления [24].

Однако, следует признать, что в текущий момент нет однозначного мнения ученых по данному вопросу, дискуссия продолжается и ее окончание возможно лишь с накоплением данных доказательной медицины.

Завтрак и риск ССЗ

Связь между наличием завтрака и заболеваемостью ССЗ была продемонстрирована в исследовании, выполненном в США, в котором наблюдали когорту мужчин — медицинских работников (6902 участников в возрасте 45–82 года, период наблюдения — 16 лет). Мужчины, которые пропускали завтрак, имели на 27% более высокий риск ишемической болезни сердца (ИБС) (нефатальный инфаркт миокарда и фатальная ИБС) по сравнению с мужчинами, которые регулярно завтракали, относительный риск (ОР) = 1,27 [1,06–1,53] [25]. В проспективном исследовании случай-контроль в Западной Индии ($n = 1607$, 980 лиц с ИБС и 627 здоровых) наряду с такими факторами риска ИБС, как СД2, АГ, табакокурение, потребление алкоголя, пропуск завтрака показал высокое значение ОШ для ИБС — 1,35 [1,08–1,69; $p < 0,0001$]. При этом пропуск завтрака оказался более сильным фактором риска развития ИБС, чем ожирение и малоподвижный образ жизни [26]. Японское проспективное когортное исследование (38676 мужчин и 44096 женщин в возрасте 45–74 года, 16 лет наблюдения) показало, что у тех, кто пропускает завтрак, риск ССЗ, мозгового инсульта в целом и конкретно — геморрагического инсульта выше, чем у завтракающих: ОР = 1,14 [1,01–1,27; $p = 0,013$], ОР = 1,18 [1,04–1,34; $p = 0,007$] и ОР = 1,36 [1,10–1,70; $p = 0,004$], соответственно [27].

Кросс-секционный анализ, проведенный в рамках исследования PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis), проспективной когорты бессимптомных (без сердечно-сосудистых событий на исходном уровне) взрослых ($n = 4052$, 40–54 лет) показал, что у не завтракающих участников чаще встречался субклинический атеросклероз [28]. Пропуск завтрака был связан с большей вероятностью наличия атеросклеротических бляшек в брюшной аорте, сонных и подвздошно-бедренных артериях, ОШ = 1,79 [1,16–2,77], ОШ = 1,76 [1,17–2,65], ОШ = 1,72 [1,11–2,64], соответственно. Лица, пропускающие завтрак, чаще вели нездоровый образ жизни, курили, потребляли алкоголь, в большем количестве присутствовал в рационе животный жир, рафинированные углеводы, сладкие напитки и недостаточно — овощи, фрукты и зерновые. Но, независимо от наличия обычных факторов риска ССЗ и с учетом общего характера рациона, пропуск завтрака был связан с более высо-

кой распространенностью некоронарного (ОШ=1,55 [0,97-2,46]) и генерализованного (ОШ=2,57 [1,54-4,31]) атеросклероза [28].

Таким образом, многие исследователи, высказывают мнение о том, что пропуск завтрака можно с большей долей вероятности считать маркером нездорового образа жизни. А включение показателя "наличие регулярного завтрака" в оценку сердечно-сосудистого риска, учитывающей только факторы образа жизни (без биологических маркеров), например, в такие оценочные модели, как шкала Fuster-BEWAT (FBS) или показатель идеального сердечно-сосудистого здоровья (ideal cardiovascular health score (ICHS)), способных предсказать наличие атеросклероза, возможно еще больше повысит эффективность оценки риска [29, 30].

Завтрак и риск СД2

В этиологии СД2 факторы образа жизни, включая характер питания, играют важную роль. В метаанализ, проведенный A. Ballon и соавт., было включено 6 проспективных когортных исследований с участием 96175 лиц и 4935 случаев СД2 [5]. Суммарный риск СД2 среди участников, пропускающих завтрак, в сравнении с регулярно завтракающими, составил — 1,33 [1,22-1,46] без поправки на ИМТ и 1,22 [1,12-1,34] с коррекцией на ИМТ. Результаты нелинейного анализа "доза-эффект" показали, что риск СД2 увеличивается с каждым дополнительным днем пропуска завтрака — ОР СД2 составляет 6% при пропуске завтрака 1 день в неделю, максимальное значение отмечено при пропуске завтрака 4-5 дней в неделю (ОР=1,55 [1,41 — 1,71]). После поправки на ИМТ ОР составил 1,40 [1,16-1,70] [5]. Эти результаты подтверждаются данными более раннего метаанализа [31]. Несмотря на то, что эффект был немного ослаблен после коррекции на ИМТ, связь пропуска завтрака с повышением риска СД2 сохранялась. Исследователи комментируют, что связь между пропуском завтрака и СД2 была частично опосредована ИМТ, но поскольку она сохранялась после поправки на ИМТ, это указывает, возможно, на влияние и других факторов.

Результаты многих исследований показывают, что наличие завтрака связано с более высоким потреблением пищевых волокон, витаминов, минералов, антиоксидантов и меньшим потреблением добавленного сахара, с эффективной регуляцией аппетита, отсутствием резко выраженных периодов голода. Такая равномерная пищевая и гликемическая нагрузка способствует оптимальному контролю гликемии, что также влияет на риск развития СД2 [10].

Самая сильная связь СД2 и отсутствия утреннего приема пищи наблюдается при западном стиле питания. В ряде исследований, отмечена более высокая частота гипергликемии и нарушений липид-

ного обмена среди пропускающих завтрак [5, 32]. Результаты систематического обзора и метаанализа 7 рандомизированных контролируемых исследований (425 участников, средняя продолжительность наблюдения 8,6 недель) с использованием метода обратной дисперсии с фиксированным эффектом, подтвердили значительное повышение общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (на 15,54 мг/дл [8,75-22,33], $p=0,001$ и на 9,24 мг/дл [2,38-16,23], $p=0,008$, соответственно) у тех, кто пропускает завтрак, по сравнению с теми, кто регулярно завтракает [33].

Завтрак и риск смертности

В наблюдении проспективной когорты (6550 взрослых в возрасте 40-75 лет) в исследовании Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) с 1988 по 1994 год, было выявлено, что пропуск завтрака был в значительной степени связан с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности, особенно смертности от инсульта [34]. В исследовании только 48% мужчин и 59% женщин регулярно завтракали, остальные участники никогда не завтракали, завтракали редко или несколько раз в неделю — 5,1%, 10,9% и 25,0%, соответственно. В течение 112148 человеко-лет наблюдения произошло 2318 смертей, в том числе 619 смертей от ССЗ. Эта ассоциация не зависела от демографических, социально-экономических, диетических факторов и образа жизни, ИМТ, АГ, СД2, дислипидемии. В полностью скорректированной модели участники, у которых отсутствовал завтрак, по сравнению с теми, кто завтракал ежедневно, имели более высокий риск смерти, в том числе от ССЗ. ОР составил 1,87 [1,14-3,04] для сердечно-сосудистой смертности и 1,19 [0,99-1,42] для смертности от всех причин. Была отдельно изучена связь завтрака со смертностью от ССЗ и инсульта. Участники, которые никогда не завтракали, имели более высокий риск смерти от ССЗ (ОР=2,34 [1,44-3,80]) и от инсульта (ОР=3,53 [1,40-8,95]). После поправки на искажающие факторы связь между пропуском завтрака и смертностью от ССЗ была умеренно ослаблена и стала незначимой (ОР=1,59 [0,90-2,80]). Однако связь между пропуском завтрака и смертностью от инсульта осталась сильной и значимой (ОР=3,39 [1,40-8,24]) [34].

Аналогичные данные были получены в Японском когортном исследовании JACC (Japan Collaborative Cohort Study) с участием 34128 мужчин и 49282 женщин в возрасте 40-79 лет [35]. Средний период наблюдения составил 19,4 года. По данным многофакторного анализа, риск сердечно-сосудистой и общей смертности у не завтракающих мужчин были статистически значимо выше, чем у тех, кто ежедневно завтракал: ОР=1,42 [1,02-2,02],

$p=0,049$ и $OR=1,43$ [1,21-1,69], $p<0,0001$, соответственно. У женщин значимым оказался риск общей смертности ($OR=1,34$ [1,04-1,73], $p=0,023$), а у мужчин, кроме того, пропуск завтрака был связан со смертностью от рака ($OR=1,27$ [0,98-1,65], $p=0,074$) [35].

Завтрак и риск депрессии

В Японском проспективном исследовании сотрудников двух промышленных компаний (Furukawa Nutrition and Health Study, 716 человек в возрасте 19-68 лет, период наблюдения 3 года) отмечено, что участники, которые завтракали ≤ 1 раза в неделю, имели повышенный риск депрессии по сравнению с теми, кто завтракал ежедневно [36]. Из 716 участников, исходно не имевших симптомов депрессии, у 112 участников (15,6%) они были впервые выявлены при последующем обследовании три года спустя. Даже после поправки на другие факторы (возраст, пол, характер работы, ночные и сверхурочные работы, семейное положение, физическая активность, курение, потребление алкоголя, продолжительности сна, ИМТ и общее потребление энергии) риск депрессии имел тенденцию к увеличению по мере снижения частоты потребления завтрака (скорректированное ОШ=2,92 [1,37-6,22], p для тренда =0,02). Кроме того, высокая частота пропуска завтрака на исходном уровне была связана с большим увеличением баллов по шкале CES-D (Японская версия шкалы CES-D оценки депрессии) в течение трехлетнего наблюдения. Отсутствие завтрака связано с повышенным риском депрессии среди японских сотрудников, независимо от других диетических и непищевых факторов.

Кроме того, было отмечено, что среднее потребление с пищей общих углеводов, фолатов, магния и цинка было ниже у тех, кто пропускал утренний прием пищи, чем у тех, кто завтракал регулярно (p для тренда $<0,05$). Однако, наблюдаемая связь между пропуском завтрака и риском депрессии существенно не изменилась после коррекции на потребление макро- и микронутриентов. Исследователи уверены, что результаты данного исследования подтверждают протективную роль регулярного завтрака в снижении риска депрессии [36].

Механизм, связывающий утренний прием пищи и депрессию, окончательно неясен. На фоне утреннего снижения концентрации глюкозы крови после ночного голодания увеличение адреналина и кортизола приводит к увеличению воспалительных цитокинов и подавлению иммунной функции организма [37]. После приема завтрака уровень кортизола неуклонно снижается, восстанавливается активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, в то время как пропуск завтрака связан с повышенным уровнем кортизола и гиперактивностью

в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе [23]. В дополнение к повышенному уровню кортизола отмечено, что у тех, кто пропускает завтрак, наблюдается "плоский дневной график" уровня кортизола. Суточный ритм кортизола у здоровых людей обычно определяется высоким утренним пиком и низким вечерним минимумом показателей. Отсутствие суточного колебания уровня кортизола указывает на дисфункцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, а стойкое повышение кортизола связано с факторами риска ССЗ, такими как инсулинорезистентность, абдоминальное ожирение и высокое артериальное давление [23]. Связь между потреблением завтрака и депрессией, также, некоторыми учеными объясняется нарушением периферических циркадных ритмов [38].

Что такое "идеальный" завтрак?

Завтрак часто называют "самым важным приемом пищи за день", однако, следует отметить, что пока не существует четкого термина и единого критерия, что именно определяет "завтрак". Также отсутствуют научно-обоснованные данные и критерии "полноценного завтрака". Модели питания и составы отдельных приемов пищи, включая завтрак, варьируются в зависимости от социально-культурных традиций, региона, климата проживания и многих других факторов. Это приводит к различным определениям завтрака, как приема пищи.

Завтрак — это первый прием пищи в день, который завершает голодание во время самого длительного периода. Установление критериев полноценного завтрака, включая качество и количество продуктов, питательных веществ и энергии, было признано важнейшим компонентом для определения максимальной пользы утреннего приема пищи. Исследователи определили оптимальную энергетическую ценность для идеального завтрака, которая составляет 20-35% от суточной калорийности рациона. Состав "идеального завтрака" включает три группы продуктов: молочные продукты с низким содержанием жира, крупы (предпочтительно цельнозерновые, нерафинированные) или хлеб, и свежие фрукты. Предлагаемые критерии не являются рекомендациями, основанными на фактических данных, а представлены в качестве ориентира для полноценного завтрака. Однако, предложенная модель "идеального" завтрака, включающая конкретные группы и типы продуктов, многими учеными была сочтена непрактичной, поскольку характер питания может меняться изо дня в день, а выбор продуктов питания и состав завтрака зависит от индивидуальных вкусов и предпочтений, привычек, наличия и доступности продуктов, включая стоимость, цели в отношении здоровья и культурные традиции [39].

Следует отметить, что для диетологов вопрос о наличии завтрака всегда однозначен — он должен быть в течение 1-1,5 часов после пробуждения. Завтрак допустимо разделить на два приема пищи в случае, если человек встает рано, и дорога до места работы занимает большое количество времени. Особое отношение и к составу завтрака, в котором непременно должны быть пищевые компоненты, обладающие активным влиянием на желчевыделительную функцию. В зависимости от состояния пациента это могут быть жиры, пищевые горечи, минеральные воды специального состава, дополненные источниками пищевых волокон для стимуляции моторной функции кишечника. С этой целью включение в состав завтрака каши, цельнозернового хлеба, гранолы является оптимальным. К традиционной яичнице целесообразно добавить овощной салат с зеленью и растительным маслом. Для утреннего приема пищи диетологи часто рекомендуют ягоды — продукты с высоким содержанием пищевых волокон и низким гликемическим индексом. Потребление их может быть, как самостоятельным, так и в качестве дополнения к йогурту, каше или салату.

Напиток для завтрака должен быть по объему немного больше обычного, потребляемого в течение дня. При всем разнообразии вариантов утреннего приема пищи он является обязательным компонентом здорового питания [40, 41].

Закключение

В текущий момент времени недостаточно данных, чтобы выделить показатель "ежедневный завтрак"/"пропуск завтрака" в качестве нового прогностического маркера и/или включить его непосредственно в оценку сердечно-сосудистого риска. Несомненно, требуется накопление более значимых с позиции доказательной медицины данных. Однако, то, что завтрак должен быть обязательно ежедневным, не вызывает никаких сомнений у большинства исследователей.

Отношения и Деятельность. Нет. Relationships and Activities. None.

References / Литература

1. Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Obesity in Russian population — prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):123-130 (In Russ.) [Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(6):123-130]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-6-123-130.
2. Vilkov VG, Shalnova SA, Deev AD, et al. Obesity trends in populations of the Russian Federation and the United States of America. Thirty-year long dynamics. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(4):67-72 (In Russ.) [Вилков В.Г., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Тренды ожирения в популяциях Российской Федерации и Соединенных Штатов Америки. Тридцатилетняя динамика. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(4):67-72]. DOI:10.15829/1728-8800-2018-4-67-72.
3. Ardeshtarijani E, Namazi N, Jabbari M, et al. The link between breakfast skipping and overweight/obesity in children and adolescents: a meta-analysis of observational studies. *J Diabetes Metab Disord*. 2019;18(2):657-664. DOI:10.1007/s40200-019-00446-7.
4. Ma X, Chen Q, Pu Y, et al. Skipping breakfast is associated with overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis. *Obes Res Clin Pract*. 2020;14(1):1-8. DOI:10.1016/j.orcp.2019.12.002.
5. Ballon A, Neuenschwander M, Schlesinger S. Skipping Is Associated with Increased Risk of Type 2 Diabetes among Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Nutr*. 2019;149(1):106-113. DOI:10.1093/jn/nxy194.
6. Takagi H, Hari Y, Nakashima K, et al.; ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. Meta-Analysis of Relation of Skipping Breakfast With Heart Disease. *Am J Cardiol*. 2019;124(6):978-986. DOI:10.1016/j.amjcard.2019.06.016.
7. Ofori-Asenso R, Owen AJ, Liew D. Skipping Breakfast and the Risk of Cardiovascular Disease and Death: A Systematic Review of Prospective Cohort Studies in Primary Prevention Settings. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2019;6(3):30. DOI:10.3390/jcdd6030030.
8. Chen H, Zhang B, Ge Y, et al. Association between skipping breakfast and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: A meta-analysis. *Clin Nutr*. 2020;39(10):2982-2988. DOI:10.1016/j.clnu.2020.02.004.
9. Breslow L, Enstrom JE. Persistence of health habits and their relationship to mortality. *Prev Med*. 1980;9(4):469-83. DOI:10.1016/0091-7435(80)90042-0.
10. St-Onge MP, Ard J, Baskin ML, et al. American Heart Association Obesity Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; and Stroke Council. Meal Timing and Frequency: Implications for Cardiovascular Disease Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(9):e96-e121. DOI:10.1161/CIR.0000000000000476.
11. Kant AK, Graubard BI. 40-year trends in meal and snack eating behaviors of American adults. *J Acad Nutr Diet*. 2015;115(1):50-63. DOI:10.1016/j.jand.2014.06.354.
12. Brikou D, Zannidi D, Karfopoulou E, et al. Breakfast consumption and weight-loss maintenance: results from the MedWeight study. *Br J Nutr*. 2016;115(12):2246-51. DOI:10.1017/S0007114516001550.
13. Kant AK, Graubard BI. Within-person comparison of eating behaviors, time of eating, and dietary intake on days with and without breakfast: NHANES 2005-2010. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(3):661-70. DOI:10.3945/ajcn.115.110262.
14. Coulthard JD, Palla L, Pot GK. Breakfast consumption and nutrient intakes in 4-18-year-olds: UK National Diet and Nutrition Survey Rolling Programme (2008-2012). *Br J Nutr*. 2017;118(4):280-290. DOI:10.1017/S0007114517001714.
15. O'Neil CE, Byrd-Bredbenner C, Hayes D, et al. The role of breakfast in health: definition and criteria for a quality breakfast. *J Acad Nutr Diet*. 2014;114(12):S8-S26. DOI:10.1016/j.jand.2014.08.022.
16. Tee ES, Nurliyana AR, Norimah AK, et al. Breakfast consumption among Malaysian primary and secondary school children and relationship with body weight status — Findings from the My Breakfast Study. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2018;27(2):421-432. DOI:10.6133/apjcn.062017.12.
17. Sievert K, Hussain S M, Page M J, et al. Effect of breakfast on weight and energy intake: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2019;364:l42 DOI:10.1136/bmj.l42.
18. Li Z, Li H, Xu Q, Long Y. Skipping Breakfast Is Associated with Hypertension in Adults: A Meta-Analysis. *Int J Hypertens*. 2022;7245223. DOI:10.1155/2022/7245223.
19. McCurley JL, Levy DE, Dashti HS, et al. Association of Employees' Meal Skipping Patterns with Workplace Food Purchases, Dietary Quality, and Cardiometabolic Risk: A Secondary Analysis from the ChooseWell 365 Trial. *J Acad Nutr Diet*. 2022;122(1):110-120.e2. DOI:10.1016/j.jand.2021.08.109.
20. Zhu S, Cui L, Zhang X, et al. Habitually skipping breakfast is associated with chronic inflammation: a cross-sectional study. *Public Health Nutr*. 2021;24(10):2936-2943. DOI:10.1017/S1368980020001214.
21. Guinter MA, Campbell PT, Patel AV, McCullough ML. Irregularity in breakfast consumption and daily meal timing patterns in association with body weight status and inflammation. *Br J Nutr*. 2019;122(10):1192-1200. DOI:10.1017/S0007114519002125.
22. Nas A, Mirza N, Hägele F, et al. Impact of breakfast skipping compared with dinner skipping on regulation of energy balance and metabolic risk. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(6):1351-1361. DOI:10.3945/ajcn.116.151332.
23. Witbracht M, Keim NL, Forester S, et al. Female breakfast skippers display a disrupted cortisol rhythm and elevated blood pressure. *Physiol Behav*. 2015;140:215-21. DOI:10.1016/j.physbeh.2014.12.044.
24. Ahuja KD, Robertson IK, Ball MJ. Acute effects of food on postprandial blood pressure and measures of arterial stiffness in healthy humans. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(2):298-303. DOI:10.3945/ajcn.2009.27771.

25. Cahill LE, Chiuve SE, Mekary RA, et al. Prospective study of breakfast eating and incident coronary heart disease in a cohort of male US health professionals. *Circulation*. 2013;128(4):337-43. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001474.
26. Sharma K, Shah K, Brahmabhatt P, Kandre Y. Skipping breakfast and the risk of coronary artery disease. *QJM*. 2018;111(10):715-719. DOI:10.1093/qjmed/hcy162.
27. Kubota Y, Iso H, Sawada N, Tsugane S; JPHC Study Group. Association of Breakfast Intake With Incident Stroke and Coronary Heart Disease: The Japan Public Health Center-Based Study. *Stroke*. 2016;47(2):477-81. DOI:10.1161/STROKEAHA.115.011350.
28. Uzhova I, Fuster V, Fernández-Ortiz A, et al. The Importance of Breakfast in Atherosclerosis Disease: Insights From the PESA Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(15):1833-1842. DOI:10.1016/j.jacc.2017.08.027.
29. Ibáñez B, Fernández-Alvira JM. Breakfast Is a Marker for Cardiovascular Risk Prediction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(16):2033-2035. DOI:10.1016/j.jacc.2019.02.033.
30. Fernández-Alvira JM, Fuster V, Pocock S, et al. Predicting Subclinical Atherosclerosis in Low-Risk Individuals: Ideal Cardiovascular Health Score and Fuster-BEWAT Score. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(20):2463-2473. DOI:10.1016/j.jacc.2017.09.032.
31. Bi H, Gan Y, Yang C, et al. Breakfast skipping and the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Public Health Nutr*. 2015;18(16):3013-9. DOI:10.1017/S1368980015000257.
32. Deshmukh-Taskar P, Nicklas TA, Radcliffe JD, et al. The relationship of breakfast skipping and type of breakfast consumed with overweight/obesity, abdominal obesity, other cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in young adults. *The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): 1999-2006. Public Health Nutr*. 2013;16(11):2073-82. DOI:10.1017/S1368980012004296.
33. Bonnet JP, Cardel MI, Cellini J, et al. Breakfast Skipping, Body Composition, and Cardiometabolic Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(6):1098-1109. DOI:10.1002/oby.22791.
34. Rong S, Snetselaar LG, Xu G, et al. Association of Skipping Breakfast With Cardiovascular and All-Cause Mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(16):2025-2032. DOI:10.1016/j.jacc.2019.01.065.
35. Yokoyama Y, Onishi K, Hosoda T, et al. Skipping Breakfast and Risk of Mortality from Cancer, Circulatory Diseases and All Causes: Findings from the Japan Collaborative Cohort Study. *Yonago Acta Med*. 2016;59(1):55-60. Erratum in: *Yonago Acta Med*. 2019;62(4):308.
36. Miki T, Eguchi M, Kuwahara K, et al. Breakfast consumption and the risk of depressive symptoms: The Furukawa Nutrition and Health Study. *Psychiatry Res*. 2019;273:551-558. DOI:10.1016/j.psychres.2019.01.069.
37. DeSantis AS, DiezRoux AV, Hajat A, et al. Associations of salivary cortisol levels with inflammatory markers: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(7):1009-18. DOI:10.1016/j.psyneuen.2011.11.009.
38. Kagawa Y. From clock genes to telomeres in the regulation of the health span. *Nutrition Reviews*. 2012;70(8):459-471. DOI:10.1111/j.1753-4887.2012.00504.x.
39. O'Neil CE, Byrd-Bredbenner C, Hayes D, et al. The role of breakfast in health: definition and criteria for a quality breakfast. *J Acad Nutr Diet*. 2014;114(12):S8-S26. DOI:10.1016/j.jand.2014.08.022.
40. Tutelyan V.A., Samsonov M.A., editors. *Handbook of dietetics*. — 3rd ed.. Moscow: Meditsina Publishers; 2002 (In Russ.) [Справочник по диетологии. Под редакцией Тутельяна В.А., Самсонова М.А. 3-е изд.. М.: Медицина, 2002].
41. Martinchik AN, Maev IV, Yanushevich OO. *General nutritional science*. М.: MEDpress-inform; 2005 (In Russ.) [Мартинчик А.Н., Маев И.В., Янушевич О.О. *Общая нутрициологии*. М.: МЕДпресс-информ; 2005].

Сведения об Авторах/About the Authors

Швабская Ольга Борисовна [Olga B. Shvabskaia]

eLibrary SPIN 1193-2792, ORCID 0000-0001-9786-4144

Карамнова Наталья Станиславовна [Natalia S. Karamnova]

eLibrary SPIN 2878-3016, ORCID 0000-0002-8604-712X

Драпкина Оксана Михайловна [Oksana M. Drapkina]

eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430

75-летие ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России

Для цитирования: 75-летие ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(5):536-538. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2986. EDN NJBKOF

For citation: 75th anniversary of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(5):536-538. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2986. EDN NJBKOF

CC BY 4.0



2 октября 2023 года состоялся торжественный ученый совет, посвященный 75-летию ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" (НМИЦ ТПМ).

Открывая торжественное мероприятие, Министр здравоохранения М.А. Мурашко, в своей приветственной речи отметил, что учреждение в настоящее время ведет огромную работу в формировании политики профилактики хронических неинфекционных

заболеваний, организационной системы оказания медицинской помощи в первичном звене, основываясь на исторических и инновационных решениях, разработанных в этих стенах. Также он подчеркнул, что первичная медико-санитарная помощь является основой системы медицинской помощи и в последнее время удовлетворенность населения значительно выросла. Министр здравоохранения напомнил, что в настоящее время цель государства — увеличение ожидаемой продолжительности жизни до 78 лет





и повышение качества и доступности медицинской помощи и лекарственного обеспечения является важным компонентом на пути к ее достижению.

Также заслуженным сотрудникам НМИЦ ТПМ были вручены награды от Министерства здравоохранения Российской Федерации. Медали "За заслуги перед отечественным здравоохранением" удостоились руководитель отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения Калинина А. М., руководитель лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения Мазаев В. П., руководитель отдела профилактической фармакотерапии Марцевич С. Ю., руководитель отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний Метельская В. А., главный врач клинко-диагностического центра Рыжакова Л. Н., руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний Шальнова С. А. Медалью имени Н. А. Семашко были награждены заместители директора НМИЦ ТПМ Концевая А. В., Шепель Р. Н., Горшков А. Ю., Ершова А. И. Отличившимся сотрудникам также вручались нагрудные знаки "Отличник здравоохранения", почетные грамоты Министерства здравоохранения Российской Федерации и была выражена благодарность министра.

После награждения были зачитаны поздравления от председателя Правительства Российской Федерации Мишустина М. В., в котором он побла-

годарил коллектив НМИЦ терапии и профилактической медицины за самоотверженный труд, преданность своему призванию, чуткое отношение к пациентам и искреннее стремление помочь. Также были переданы поздравления от имени заместителя председателя Правительства Российской Федерации Т. А. Голиковой и Директора Департамента Здравоохранения Правительства И. Н. Каграманяна.

С поздравительной речью выступила руководитель Федерального медико-биологического агентства Сковрцова В. И. Она рассказала о создании первых центров академии медицинских наук в послевоенное время, о возрождении профилактической медицины и о роли сотрудников Центра в этом процессе. Сковрцова В. И. вручила знаки отличия "Золотой крест ФМБА России" директору НМИЦ ТПМ Драпкиной О. М., "Серебряный крест ФМБА России" руководителю лаборатории поликлинической терапии Дроздовой Л. Ю., заместителю директора по лечебной работе Кузнецовой М. В., заместителю директора по перспективному развитию медицинской деятельности Шепелю Р. Н.

С юбилеем Центра поздравила заместитель Председателя Совета Федерации Святенко И. Ю., рассказавшая, что Совет Федерации активно сотрудничает с НМИЦ ТПМ в рамках проекта "Профилактический щит". Она поблагодарила сотрудников центра за работу в регионах и воспитание в гражданах культуры прохождения диспансеризации, профилактики заболеваний, здорового образа

жизни и методическую работу с врачами первичного звена.

С докладом "75 лет институту терапии: все только начинается" выступила директор НМИЦ терапии и профилактической медицины Драпкина О. М. Она рассказала об основании Института терапии в 1948 году, о его развитии под руководством А. Л. Мясникова, Е. И. Чазова, И. К. Шхвацабая, Р. Г. Оганова, С. А. Бойцова, о прорывных достижениях, совершенных за время существования центра, о настоящих результатах и перспективах работы в будущем.

С юбилеем поздравили генеральный директор научного центра экспертизы средств медицинского применения Минздрава России Косенко В. В., секретарь Общественной палаты РФ Михеева Л. Ю., депутат Государственной думы Федерального собрания Российской Федерации Башанкаев Б. Н., а также представители Российской академии наук, научных медицинских исследовательских центров и медицинских университетов.

Торжественный ученый совет завершился камерным концертом классической музыки.

ФОРТЕЛИЗИН®

Опережая время, сохраняем жизнь

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

- ▶ ИНФАРКТА МИОКАРДА
- ▶ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА
- ▶ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ




Супраген®

119270, г. Москва, наб. Лужнецкая, д. 6, стр. 1, оф. 301. т/ф.: +7 (495) 287-9807,
www.fortelyzin.ru, info@supergene.ru

Имеются противопоказания к применению и использованию, перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению лекарственного препарата ФОРТЕЛИЗИН® и получить консультацию специалиста.

Регистрационный № ЛП001941 от 18.12.2012 г. На правах рекламы. Для лиц старше 18 лет.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

