

Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики

CardioСоматика

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

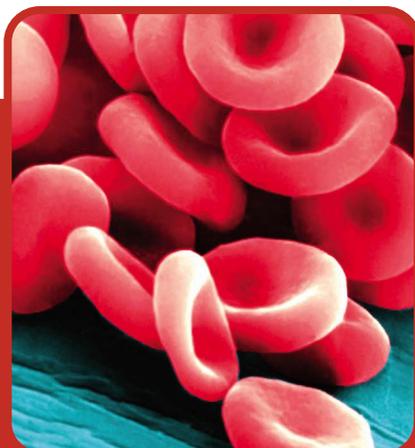
Научно-практический рецензируемый журнал РосОКР

CardioSomatics

Diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention

Scientific and practical peer-reviewed Journal of Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention

Том 13 №3 | 2022
Vol. 13 №3 | 2022

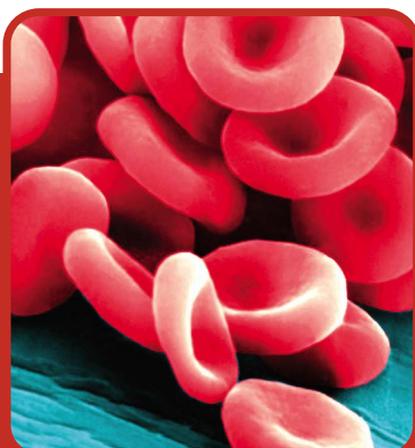


- ◆ СИНДРОМ ТАКОЦУБО И СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ
- ◆ СВЯЗЬ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-9 И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
- ◆ ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

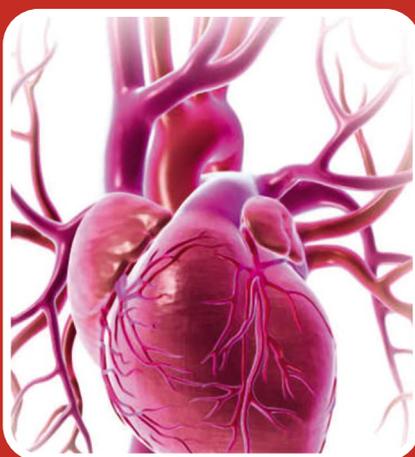
CardioSomatics

Diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention
Scientific and practical peer-reviewed Journal of Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention

Vol. 13 №3 | 2022



◆ TAKOTSUBO SYNDROME
AND HEART FAILURE



◆ ASSOCIATION OF MATRIX
METALLOPROTEINASE-9
AND ARTERIAL HYPERTENSION

◆ INTRAOPERATIVE ASSESSMENT
OF CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTS





РосОКР Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики

ISSN 2221-7185 (Print)
ISSN 2658-5707 (Online)

CardioСоматика

Том 13 №3

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

Научно-практический рецензируемый журнал РосОКР

2022

CardioСоматика (КардиоСоматика)

cardiosomatics.orscience.ru

«CardioСоматика (КардиоСоматика)» – рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения, предоставляющее основанную на принципах доказательной медицины методическую, аналитическую и научно-практическую информацию в сфере кардиологии, терапии, общей кардиологической, кардиосоматической и общей реабилитации, вторичной профилактики, коморбидной патологии. Год основания журнала – 2010.

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, распоряжением Минобрнауки России от 12 февраля 2019 г. №21-р.

Журнал включен в базы данных Высшей аттестационной комиссии (ВАК), Scopus, CrossRef, международную справочную систему «Ulrich's Periodicals Directory», международный каталог WorldCat, электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ), электронную библиотеку «Google Scholar».

Журнал индексируется в базах данных РИНЦ (eLIBRARY.RU).

Главный редактор

Аронов Давид Меерович, д.м.н., профессор,
заслуженный деятель науки РФ, Москва, Россия.
ORCID: 0000-0003-0484-9805

Заместитель

главного редактора

Бубнова Марина Геннадьевна, д.м.н., профессор,
Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-2250-5942

Редакционная коллегия

Арутюнов Григорий Павлович, чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-6645-2515
Барбараш Ольга Леонидовна, чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Кемерово, Россия. ORCID: 0000-0002-4642-3610
Бузиашвили Юрий Иосифович, академик РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-7016-7541
Дегтярева Елена Александровна, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-3219-2145
Иоселиани Давид Георгиевич, академик РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-6425-7428
Задонченко Владимир Семенович, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-2377-5266
Карпов Ростислав Сергеевич, академик РАН, д.м.н., профессор, Томск, Россия. ORCID: 0000-0002-7011-4316
Лазебник Леонид Борисович, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-8736-5851
Мартынов Анатолий Иванович, академик РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-0783-488X
Перепеч Никита Борисович, д.м.н., профессор, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0003-4057-5813
Шальнова Светлана Анатольевна, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-2087-6483
Шестакова Марина Владимировна, академик РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-5057-127X

Редакционный совет

Болдуева Светлана Афанасьевна, д.м.н., профессор, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0002-1898-084X
Галевич Альберт Сарварович, д.м.н., профессор, Казань, Россия. ORCID: 0000-0002-4510-6197
Гарганеева Алла Анатольевна, д.м.н., профессор, Томск, Россия. ORCID: 0000-0002-9488-6900
Иванова Галина Евгеньевна, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-3180-5525
Закирова Аляра Нурмухаметовна, д.м.н., профессор, Уфа, Россия. ORCID: 0000-0001-7886-2549
Калинина Анна Михайловна, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-2458-3629
Кухарчук Валерий Владимирович, чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-7028-362X
Лямина Надежда Павловна, д.м.н., профессор, Саратов, Россия. ORCID: 0000-0001-6939-3234
Мазаев Александр Павлович, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-4907-7805
Мазаев Владимир Павлович, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-9782-0296
Никулина Светлана Юрьевна, д.м.н., профессор, Красноярск, Россия. ORCID: 0000-0002-6968-7627
Перова Наталья Вячеславовна, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-1598-5407
Репин Алексей Николаевич, д.м.н., профессор, Томск, Россия. ORCID: 0000-0001-7123-0645
Сыркин Абрам Львович, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-9602-292X
Чумакова Галина Александровна, д.м.н., профессор, Барнаул, Россия. ORCID: 0000-0002-2810-6531
Шлык Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-3070-8424
Шульман Владимир Абрамович, д.м.н., профессор, Красноярск, Россия. ORCID: 0000-0002-1968-3476

Международная редакционная коллегия

Burgarella Flavio, профессор, Бергамо, Италия
Downey Fred H., профессор, Техас, США.
ORCID: 0000-0002-7280-1021
Manukhina Eugenia V., профессор, Техас, США.
ORCID: 0000-0002-8102-173X
Suceveanu Mihaela C., профессор, Ковасна, Румыния
Tenenbaum Alexander, профессор, Тель-Авив, Израиль.
ORCID: 0000-0002-0010-4200
Zelveian Parounak H., профессор, Ереван, Армения.
ORCID: 0000-0002-6513-6772
Saner Hugo, профессор, Берн, Швейцария.
ORCID: 0000-0002-8025-7433
Kurbanov Ravshanbek D., профессор,
Ташкент, Узбекистан. ORCID: 0000-0001-7309-2071

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-64546
Периодичность: 4 раза в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Журнал распространяется бесплатно и по подписке.
Общий тираж: 10 тыс. экз.
Каталог «Пресса России» 13100.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором:

<https://cardiosomatics.orscience.ru/2221-7185/about/submissions#copyrightNotice>

К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов.

Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя. Все права защищены. 2022 г.

РЕДАКЦИЯ:

Адрес: 191186, Санкт-Петербург,
Аптекарский переулок, д. 3, Литера А,
помещение 1Н

E-mail: cs@eco-vector.com

Зав. редакцией:
Екатерина Мищенко

Литературный редактор-корректор:
Анастасия Островская

Дизайн и верстка:
Лариса Минченко

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «Эко-Вектор»

Адрес: 191186, Санкт-Петербург,
Аптекарский пер., д. 3, литера А,
помещение 1Н

Сайт: <https://eco-vector.com>

Телефон: +7 (812) 648-83-67

E-mail: info@eco-vector.com

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocor.ru

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocor.ru



PocoOKP Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention

ISSN 2221-7185 (Print)
ISSN 2658-5707 (Online)

CardioSomatics

Vol. 13 No.3

Diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention

2022

Scientific and practical peer-reviewed Journal of Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention

CardioSomatics

cardiosomatics.orscience.ru

«CardioSomatics» – is a peer-reviewed scientific and practical periodical publication for healthcare professionals that provides a methodical, analytical, scientific and practical information on cardiology, therapy, cardiosomatic rehabilitation, secondary prevention and comorbid pathology, which is based on the principles of evidence-based medicine. The Journal was founded in 2010.

The Journal is included in the List of peer-reviewed scientific publications, in which the main scientific results of dissertations for Candidate of Sciences degree or Doctor of Sciences degree have to be published, by order of the Ministry of Education and Science of Russia dated February 12, 2019 No. 21-r.

The Journal indexing in Scopus, CrossRef, Ulrich's International Periodicals Directory, Worldcat, CyberLeninka, Directory of Open Access Journals (DOAJ), Google Scholar, Russian Science Citation Index (RSCI) on Web of Science platform.

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index (eLIBRARY.RU).

Editor-in-Chief

David M. Aronov, M.D., Ph.D., Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-0484-9805

Deputy Editor-in-Chief

Marina G. Bubnova, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-2250-5942

Editorial Board

Gregory P. Arutyunov, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-6645-2515

Olga L. Barbarash, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russia. ORCID: 0000-0002-4642-3610

Yuriy I. Buziashvili, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-7016-7541

Elena A. Degtyareva, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-3219-2145

David G. Ioseliani, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-6425-7428

Vladimir S. Zadionchenko, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-2377-5266

Rostislav S. Karpov, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0002-7011-4316

Leonid B. Lazebnik, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-8736-5851

Anatoly I. Martynov, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-0783-488X

Nikita B. Perepech, M.D., Ph.D., Professor, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0003-4057-5813

Svetlana A. Shalnova, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-2087-6483

Marina V. Shestakova, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-5057-127X

Editorial Council

Svetlana A. Boldueva, M.D., Ph.D., Professor, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0002-1898-084X

Albert S. Galyavich, M.D., Ph.D., Professor, Kazan, Russia. ORCID: 0000-0002-4510-6197

Alla A. Garganeeva, M.D., Ph.D., Professor, Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0002-9488-6900

Galina E. Ivanova, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-3180-5525

Aliara N. Zakirova, M.D., Ph.D., Professor, Ufa, Russia. ORCID: 0000-0001-7886-2549

Anna M. Kalinina, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-2458-3629

Valeriy V. Kukharchuk, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-7028-362X

Nadezhda P. Lyamina, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-6939-3234

Alexander P. Mazaev, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-4907-7805

Vladimir P. Mazaev, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-9782-0296

Svetlana Yu. Nikulina, M.D., Ph.D., Professor, Krasnoyarsk, Russia. ORCID: 0000-0002-6968-7627

Natalia V. Perova, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-1598-5407

Aleksey N. Repin, M.D., Ph.D., Professor, Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0001-7123-0645

Abram L. Syrkin, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-9602-292X

Galina A. Chumakova, M.D., Ph.D., Professor, Barnaul, Russia. ORCID: 0000-0002-2810-6531

Sergey V. Shlyk, M.D., Ph.D., Professor, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-3070-8424

Vladimir A. Shulman, M.D., Ph.D., Professor, Krasnoyarsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1968-3476

International Editorial Board

Flavio Burgarella, M.D., Professor, Bergamo, Italy

Fred H. Downey, M.D., Professor, Texas, USA. ORCID: 0000-0002-7280-1021

Eugenia B. Manukhina, M.D., Professor, Texas, USA. ORCID: 0000-0002-8102-173X

Mihaela C. Suceveanu, M.D., Professor, Covasna, Romania

Alexander Tenenbaum, M.D., Professor, Tel-Aviv, Israel. ORCID: 0000-0002-0010-4200

Parounak H. Zelveian, M.D., Professor, Yerevan, Armenia. ORCID: 0000-0002-6513-6772

Hugo Saner, M.D., Professor, Bern, Switzerland. ORCID: 0000-0002-8025-7433

Ravshanbek D. Kurbanov, M.D., Professor, Academician of Academy of Science of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan. ORCID: 0000-0001-7309-2071

The Journal is registered with the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.

Registration certificate: PI No. FS77-64546

Publication frequency: 4 times a year.

FOUNDER: MEDICAL EDITIONS CJSC

The Journal is distributed free of charge and by subscription.

Total circulation: 10 thousand copies.

Catalog "Press of Russia" 13100.

Authors submitting articles for publication must be familiar with the instructions for authors and the public author's agreement:

<https://cardiosomatics.orscience.ru/2221-7185/about/submissions#copyrightNotice>

Only articles prepared in accordance with the rules for authors are accepted for publication.

By sending the article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement.

The articles represent the point of view of the authors, which may not coincide with the opinion of the editorial board of the Journal.

The editors are not responsible for the content of advertising materials.

According to Roskomnadzor recommendations, the publication and distribution of this production and practical publication is allowed without placing a sign of information products.

Full or partial reproduction of materials published in the Journal is allowed only with the written permission of the publisher. All rights reserved. 2022.

EDITORIAL OFFICE:

Address: 3Ar1N Aptekarsky lane,
Saint Petersburg, Russia

E-mail: cs@eco-vector.com

Executive Editor:

Ekaterina Mischenko

Literary Editor-proofreader:

Anastasia Ostrovskaya

Design and layout:

Larisa Minchenko

PUBLISHER:

Eco-Vector LLC

Address: 3Ar1N Aptekarsky lane,
Saint Petersburg, Russia

WEB: <https://eco-vector.com>

Phone: +7 (812) 648-83-67

E-mail: info@eco-vector.com

Sales Department

E-mail: sales@omnidocor.ru

Subscription:

subscribe@omnidocor.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ	132	ORIGINAL STUDY
Снижение глобальной тканевой деформации левого желудочка как причина сердечной недостаточности и ухудшения качества жизни больных с синдромом такоцубо в отдалённом периоде заболевания: проспективное когортное исследование Д.С. Евдокимов, С.А. Болдуева, В.С. Феоктистова		Reduction in global tissue deformation of the left ventricle as a cause of heart failure and worse quality of life in patients with takotsubo syndrome in the long period of the disease: prospective cohort study Dmitry S. Evdokimov, Svetlana A. Boldueva, Valeria S. Feoktistova
ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ	139	ORIGINAL STUDY
Влияние несоответствия «пациент – протез» на отдалённые результаты лечения после протезирования аортального клапана биологическим протезом: ретроспективное одноцентровое исследование В.В. Базылев, Д.С. Тунгусов, Р.М. Бабуков, Ф.Л. Бартош, А.И. Микуляк, А.В. Лёвина		Influence of prosthesis – patient mismatch on long-term results in patients after aortic valve replacement with a biological prosthesis: retrospective single center study Vladlen V. Bazylev, Dmitry S. Tungusov, Ruslan M. Babukov, Fedor L. Bartosh, Artur I. Mikulyak, Alena V. Levina
ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ	148	ORIGINAL STUDY
Активность матричной металлопротеиназы типа 9 и её связь с выраженностью кальцификации грудной аорты у пациентов с резистентной артериальной гипертензией: одномоментное сравнительное исследование М.С. Литвинова, Л.А. Хаишева, С.В. Шлык, И.А. Абоян		Activity of matrix metalloproteinase type 9 and its relationship with calcification of the thoracic aorta in patients with resistant hypertension: cross-sectional comparative study Marina S. Litvinova, Larisa A. Khaisheva, Sergey V. Shlyk, Igor A. Aboyan
ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ	156	ORIGINAL STUDY
Анализ факторов, влияющих на значения параметров интраоперационной флоуметрии коронарных шунтов: ретроспективное одноцентровое одномоментное исследование В.В. Базылев, Д.С. Тунгусов, И.Я. Сенжапов, Д.Н. Гаранян, А.И. Микуляк		Analysis of factors influencing the values of parameters of intraoperative flowmetry of coronary bypass grafts: retrospective single-center cross-sectional study Vladlen V. Bazylev, Dmitry S. Tungusov, Ilgiz Ya. Senzhapov, David N. Garanyan, Artur I. Mikulyak
ОБЗОР	162	REVIEW
Фармакогенетика новых пероральных антикоагулянтов Б.А. Азимова, К.Ю. Николаев, А.С. Воробьёв, И.А. Урванцева		Pharmacogenetics of new oral anticoagulants Bella A. Azimova, Konstantin Yu. Nikolayev, Anton S. Vorobyov, Irina A. Urvantseva
ОБЗОР	168	REVIEW
Современные возможности интенсивного лечения дислипидемии: обзор литературы В.Н. Ларина, М.Г. Головко, В.Г. Ларин, Т.Н. Миронова, Д.А. Орлов		Modern possibilities of intensive treatment of dyslipidemia and gaps in its control: literature review Vera N. Larina, Milada G. Golovko, Vladimir G. Larin, Tatyana N. Mironova, Denis A. Orlov
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	176	CASE REPORT
Антрациклин-индуцированная кардиомиопатия в отдалённом периоде после химиотерапии: клинический случай Н.А. Козявин, Е.А. Мурейко, В.С. Никифоров, А.М. Беляев		Anthracycline-induced cardiomyopathy in the long-term period after chemotherapy: clinical case Nikita A. Kozjavin, Ekaterina A. Mureyko, Viktor S. Nikiforov, Aleksey M. Beljaev

Снижение глобальной тканевой деформации левого желудочка как причина сердечной недостаточности и ухудшения качества жизни больных с синдромом такоцубо в отдалённом периоде заболевания: проспективное когортное исследование

Д.С. Евдокимов[✉], С.А. Болдуева, В.С. Феоктистова

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Цель. Оценить выраженность хронической сердечной недостаточности (ХСН), фракцию выброса (ФВ) и глобальную сократимость левого желудочка (ЛЖ) при помощи методики speckle tracking (STE) у пациентов с синдромом такоцубо (СТ) в раннем и отдалённом периоде заболевания и сопоставить эти данные с оценкой качества жизни (КЖ) больных.

Материал и методы. В проспективное когортное исследование включены 60 пациентов с СТ, средний возраст 65,5±13,4 года. Выраженность симптомов ХСН оценивали по шкале оценки клинического состояния при ХСН (ШОКС). Для изучения КЖ использовали Миннесотский опросник (MLHFQ) и опросник HeartQoL. Данные эхокардиографии (ЭхоКГ) регистрировали в острый период заболевания и при выписке из стационара; в отдалённом периоде заболевания выполняли ЭхоКГ с методикой STE. Через 1 год проводили исследование эндотелиальной функции на аппарате «EndoPAT 2000» с определением индекса реактивной гиперемии (RHI).

Результаты. По шкале ШОКС у всех пациентов с СТ в отдалённом периоде заболевания выраженность симптомов ХСН соответствовала 1–2 функциональному классу (ФК) по классификации NYHA (New York Heart Association, Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация) при том, что исходно, до развития СТ, только у 15 человек имелись признаки ХСН на уровне 1–2 ФК. По данным ЭхоКГ, ФВ ЛЖ у больных с СТ при поступлении составила 44,5±9,7%, при выписке – 60,2±7,6%, через 1 год – 61,6±9,2%, через 2 года – 60,0±9,0%. Средние значения показателей глобальной продольной и глобальной циркулярной деформации ЛЖ у пациентов с СТ через 1 год от момента возникновения заболевания находились на уровне 14,0±3,1 и 15,0±4,1% соответственно, а спустя 2 года составляли 12,3±1,9 и 13,1±1,9% соответственно. При сравнении данных опросников MLHFQ и HeartQoL установлено, что КЖ в отдалённом периоде СТ было статистически значимо ниже, чем исходное, до развития заболевания. Средние значения RHI через 1 год составили 1,74±0,19.

Заключение. Несмотря на полное восстановление ФВ ЛЖ у больных с СТ сохраняются клинические проявления, характерные для ХСН. При помощи методики STE в отдалённом периоде заболевания более чем у 90% пациентов выявлены нарушения глобальной тканевой деформации ЛЖ. Эти изменения могут объяснить клинические проявления ХСН и снижение КЖ у больных с СТ в отдалённом периоде заболевания.

Ключевые слова: синдром такоцубо, сердечная недостаточность, прогноз, эхокардиография, качество жизни

Для цитирования: Евдокимов Д.С., Болдуева С.А., Феоктистова В.С. Снижение глобальной тканевой деформации левого желудочка как причина сердечной недостаточности и ухудшения качества жизни больных с синдромом такоцубо в отдалённом периоде заболевания: проспективное когортное исследование. CardioСоматика. 2022. Т. 13, № 3. С. 132–138. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS133707>

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром такоцубо (СТ), или стресс-индуцируемая кардиомиопатия, до недавнего времени оставался малоизученной и редко диагностируемой нозологией. Клинически СТ протекает в виде транзиторной дисфункции преимущественно левого желудочка (ЛЖ), электрокардиографически напоминающей острый коронарный синдром (ОКС). С момента активного внедрения в клиническую практику инструментальных методов визуализации коронарного русла оказалось, что это не столь редкое состояние.

По данным европейских регистров, СТ диагностируют у 1,0–2,5% пациентов, госпитализированных с подозрением на ОКС [1]. В США на долю СТ приходится 0,02% госпитализаций с ОКС [2]. Статистические данные о распространённости этой патологии в нашей стране в настоящее время отсутствуют. Основную группу больных с СТ составляют женщины в период менопаузы, возраст которых, как правило, колеблется в диапазоне 60–70 лет, но в последнее время всё чаще описывают случаи СТ у мужчин в возрасте 50–75 лет [2, 3].

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГПД – глобальная продольная деформация
ГЦД – глобальная циркулярная деформация
КЖ – качество жизни
ЛЖ – левый желудочек
ОКС – острый коронарный синдром
СТ – синдром такоцубо
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ШОКС – шкала оценки клинического состояния
ЭД – эндотелиальная дисфункция
ЭхоКГ – эхокардиография
HeartQoL – Health-Related Quality of Life
MLHFQ – Minnesota Living with Heart Failure
NYHA – New York Heart Association
RHI – индекс реактивной гиперемии
STE – speckle tracking-эхокардиография

Reduction in global tissue deformation of the left ventricle as a cause of heart failure and worse quality of life in patients with takotsubo syndrome in the long period of the disease: prospective cohort study

Dmitry S. Evdokimov✉, Svetlana A. Boldueva, Valeria S. Feoktistova

Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Objective. This study evaluates the severity of chronic heart failure (CHF), ejection fraction (EF), and global contractility of the left ventricle (LV) using Speckle-tracking (STE) in patients with takotsubo syndrome (TS) in the early and late disease stages of the disease and compares these data with an assessment of the quality of life (QoL) of patients.

Material and methods. The study included 60 patients with TS, with a mean age of 65.5±13.4 years. The severity of CHF symptoms was assessed using the SHOKS scale (assessment of the clinical condition in CHF). The Minnesota Questionnaire and the HeartQoL questionnaire were used to study QoL. Echocardiography data (ECHO CG) were recorded during the acute period and at discharge from the hospital. In the late disease period, ECHO CG was performed using the STE method. After 1 year, endothelial function was studied using the EndoPAT 2000 device to determine the reactive hyperemia index.

Results. According to the SHOKS scale, the severity of CHF symptoms corresponded to 1–2 functional class (FC) in all patients with TS in the long-term disease; however, before the development of TS, only 15 people had signs of CHF at the level of 1–2 FC. According to ECHO CG, LVEF in patients with TS was 44.5±9.7% at admission, 60.2±7.6% at discharge, 61.6±9.2% after a year, and 60.0±9.0% after 2 years. The average values of global longitudinal and global circular deformation of the left ventricle in patients with TS were 14.0±3.1 and 15.0±4.1%, respectively, after 1 year from disease onset and 12.3±1.9 and 13.1±1.9%, respectively, after 2 years. When comparing the data of the Minnesota Questionnaire and HeartQoL questionnaires, QoL in the long-term of ST was significantly lower than the initial one before disease development. Mean reactive hyperemia index values after 1 year were 1.74±0.19.

Conclusion. Despite the complete restoration of LVEF in patients with TS, clinical manifestations of CHF persist. Using the STE technique during the long term, >90% of patients had abnormalities in the global tissue deformity of the left ventricle. These changes may explain the CHF clinical manifestations and QoL decrease in patients with TS during long-term disease.

Keywords: takotsubo syndrome, heart failure, prognosis, echocardiography, quality of life

For citation: Evdokimov DS, Boldueva SA, Feoktistova VS. Reduction of global tissue deformation of the left ventricle as a cause of heart failure and worse quality of life in patients with takotsubo syndrome in the long period of the disease: prospective cohort study. *Cardiosomatics*. 2022;13(3):132–138. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS133707>

До недавнего времени считалось, что СТ – достаточно доброкачественное заболевание, и его осложнения встречаются только в острый период болезни. После выписки из стационара сократительная функция ЛЖ у большинства пациентов постепенно восстанавливается до исходных значений [4–6]. Однако самочувствие у большинства больных и качество их жизни (КЖ) остаются неудовлетворительными, несмотря на нормальную фракцию выброса (ФВ) ЛЖ [4, 7]. При этом среди жалоб пациентов обращают на себя внимание характерные для сердечной недостаточности слабость, утомляемость, одышка при физических нагрузках. Так, в исследовании С. Scally и соавт. данные кардиопульмонального нагрузочного тестирования больных, перенёвших СТ более года назад, показали плохую переносимость физической нагрузки [7]. Возникает вопрос, не связаны ли эти сохраняющиеся у больных жалобы после перенесённого эпизода СТ с нарушениями сократительной функции ЛЖ, которые не выявляются при рутинном эхокардиографическом (ЭхоКГ) исследовании [5]?

Как известно, методика speckle tracking (STE) при выполнении стандартной ЭхоКГ, позволяющая оценить глобальную продольную (ГПД) и циркулярную тканевую деформацию (ГЦД) ЛЖ, даёт возможность более детально проанализировать состояние сократительной функции миокарда ЛЖ при различной его патологии. Однако информации о применении данной методики у паци-

ентов с СТ в литературных источниках встречается немного [4–7]. При этом большинство исследований на эту тему проводилось в острый период заболевания [4–6].

Цель исследования – оценить выраженность симптомов хронической сердечной недостаточности (ХСН), ФВ и глобальную сократимость ЛЖ при помощи STE у пациентов с СТ в раннем и отдалённом периоде заболевания и сопоставить эти данные с результатами оценки КЖ больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено проспективное когортное исследование.

КРИТЕРИИ СООТВЕТСТВИЯ

Критерием включения в исследование послужил верифицированный на основании международных критериев InterTAK диагноз СТ (согласительный документ ЕОК 2018 года) [2].

Критерии не включения:

- отказ от участия в исследовании;
- наличие тяжёлой сопутствующей патологии, способной повлиять на результаты исследования (другие кардиомиопатии, приобретённые пороки сердца, миокардит);
- алкоголизм, наркомания, психические расстройства.

УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ

Исследование выполнено на базе ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург) с ноября 2020 по декабрь 2022 г.

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ЦЕЛЕВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Выраженность симптомов ХСН оценивали по шкале оценки клинического состояния при ХСН (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева (2000). Для изучения КЖ пациентов использовали Миннесотский опросник Minnesota Living with Heart Failure (MLHFQ; оценка КЖ больных с ХСН) и опросник Health-Related Quality of Life (HeartQoL; оценка КЖ больных ишемической болезнью сердца) [8, 9].

Данные ЭхоКГ регистрировали в острый период заболевания и при выписке пациентов из стационара; через 1 и 2 года от момента возникновения заболевания выполняли ЭхоКГ на аппарате «Vivid-4» (General Electric, США) с функцией STE, на котором оценивали ФВ ЛЖ, зоны нарушения локальной сократимости, значения ГПД и ГЦД ЛЖ.

Дополнительно всем обследуемым через 1 год проводили исследование эндотелиальной функции на аппарате «EndoPAT 2000» (Itamar Medical Inc. Ltd, Израиль) по стандартной методике с определением индекса реактивной гиперемии (RHI). Согласно этой методике, значение RHI равное 1,67 и ниже, свидетельствует об эндотелиальной дисфункции (ЭД), а показатель в диапазоне 1,68–3,0 считается критерием нормальной функции эндотелия [10].

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Протокол исследования соответствует положениям Хельсинкской декларации, был одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России (протокол № 8 от 11.11.2020). Всеми участниками подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Количественные признаки описывали как среднее арифметическое и среднеквадратичное отклонение ($M \pm SD$) при нормальном распределении либо как медиану и интерквартильные размахи ($Me [Q25; Q75]$) в случае неподчинения данных нормальному закону распределения. Для анализа количественных данных использовали методы параметрической (t -критерий Стьюдента) и непараметрической (U -критерий Манна-Уитни) статистики. Корреляционный анализ выполняли при помощи ранговой корреляции Спирмена (с определением коэффициента корреляции r). Критерием статистической значимости получаемых выводов считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$. Для обработки данных применяли программу STATISTICA v. 10.0 for Windows (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

УЧАСТНИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 60 пациентов с СТ, средний возраст которых составил $65,5 \pm 13,4$ года, из них 55 (91,7%) человек – женского, 5 (8,3%) – мужского пола. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в **табл. 1**.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно данным ШОКС, при оценке догоспитального этапа у больных СТ средний балл составил 1 [0–2], а распределение больных по функциональному классу (ФК) было следующим: 1 ФК – 14 (23,3%), 2 ФК – 1 (1,7%) человек, а у остальных, согласно ШОКС, отсутствовали клинические признаки ХСН. В остром периоде заболевания (7–14-е сут) по результатам применения ШОКС у боль-

Таблица 1. Общая характеристика исследуемой группы на момент госпитализации в стационар

Table 1. General characteristics of the study group at the time of admission to the hospital

Показатели	Синдром такоубо ($n=60$)
Женщины, n (%)	55 (91,7)
Женщины в менопаузе, n (%)	49 (81,7)
Возраст, лет	$65,5 \pm 13,4$
Индекс массы тела >30 , n (%)	8 (13,3)
Индекс массы тела 25–30, n (%)	16 (26,7)
Курение, n (%)	7 (11,7)
Артериальная гипертензия, n (%)	46 (76,7)
Фибрилляция / трепетание предсердий, n (%)	5 (8,3)
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	3 (5,0)
ХСН 1–2 ФК, n (%)	15 (25,0)
Цереброваскулярные заболевания, n (%)	2 (3,3)
Сахарный диабет, n (%)	5 (8,3)
Отягощённая наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, n (%)	45 (75)
Онкологические заболевания, n (%)	7 (11,7)

Таблица 2. Динамика выраженности симптомов хронической сердечной недостаточности по данным шкалы оценки клинического состояния (ШОКС)

Table 2. Dynamics of the severity of chronic heart failure symptoms according to clinical assessment scale

Опросник	До госпитализации ($n=60$) ¹	При выписке ($n=59$) ²	Через 1 год ($n=56$) ³	Через 2 года ($n=54$) ⁴	p
ШОКС, баллы ($Me [Q25; Q75]$)	1 [0–2]	6 [5–7]	4 [2–4]	3 [2–4]	$1-2 < 0,0001$ $1-3 < 0,0001$ $1-4 < 0,0001$ $2-3 < 0,0001$ $2-4 < 0,0001$ $3-4$ нз
Примечание (здесь и в табл. 3–5). p – уровень значимости различий, нз – различия статистически не значимы. Note (here and in Table 3–5). p – level of significance of differences, нз – differences are not statistically significant.					

ных с СТ набранный балл был статистически значимо выше, чем исходный, и составил 6 [5–7] ($p < 0,05$), при этом ХСН у 10 (16,9%) человек соответствовала 3 ФК, а у остальных 49 (83,1%) больных – 2 ФК (1 пациент умер в стационаре). В динамике через 1 год средний балл у больных с СТ статистически значимо снизился и ко 2-му году значимо не изменился – 4 [2–4] и 3 [2–4] балла соответственно ($p > 0,05$), но не вернулся к исходному догоспитальному уровню. Через год, согласно ШОКС, у 30 (53,6%) человек ХСН оценивалась на уровне 2 ФК, у 26 (46,4%) – 1 ФК (3 человека умерли), а через 2 года распределение по ФК было следующим: 1 – 28 (51,9%), 2 – 25 (46,3%), 3 ФК – 1 (1,8%) пациент (2 человека умерли; **табл. 2**).

По данным ЭхоКГ, ФВ ЛЖ у больных с СТ при поступлении составила $44,5 \pm 9,7\%$, при выписке ФВ ЛЖ достоверно увеличилась до $60,2 \pm 7,6\%$ ($p < 0,05$), через год в сравнении с данными при выписке наблюдался статистически значимый прирост до $61,6 \pm 9,2\%$

Таблица 3. Динамика фракции выброса левого желудочка (и показателей глобальной деформации левого желудочка) у больных с синдромом такоцубо

Table 3. Dynamics of left ventricular ejection fraction and indicators of global left ventricular deformation in patients with takotsubo syndrome

Показатель, М ± SD	При поступлении (n=60) ¹	При выписке (n=59) ²	Через 1 год (n=26) ³	Через 2 года (n=16) ⁴	p
ФВ ЛЖ	44,5±9,7	60,2±7,6	61,6±9,2	60,0±9,0	1-2, 3, 4, 5 <0,05 2-3 <0,01 3-4 <0,05
ГПД	–	–	14,0±3,1	12,3±1,9	3, 4-5 <0,0001 3-4 <0,001
ГЦД	–	–	15,0±4,1	13,1±1,9	3, 4-5 <0,0001 3-4 <0,001

Примечание (здесь и в табл. 5). ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ГПД – глобальная продольная деформация левого желудочка, ГЦД – глобальная циркулярная деформация левого желудочка.
Note (here and in Table 5). ФВ ЛЖ – left ventricular ejection fraction, ГПД – global longitudinal deformation of the left ventricle, ГЦД – global circular deformation of the left ventricle.

Таблица 4. Динамика качества жизни наблюдаемых пациентов по данным опросников MLHFQ и HeartQoL

Table 4. Dynamics of the quality of life according to the questionnaires MLHFQ and HeartQoL

Опросник	До госпитализации (n=60) ¹	Острый период, 7–14-е сут (n=59) ²	Через 1 год (n=56) ³	Через 2 года (n=54) ⁴	p
MLHFQ, баллы (Me [Q25; Q75])	9 [3–17]	21 [16–29]	15,5 [7,5–24,5]	18 [13–26]	1-2 <0,0001 1-3 <0,0001 1-4 <0,0001 2-3 <0,0001 2-4 <0,001 3-4 нд
HeartQoL, баллы, (Me [Q25; Q75])	39 [35–40]	31 [28–34]	34 [28,5–38]	33 [26–36]	1-2 <0,0001 1-3 <0,0001 1-4 <0,0001 2-3 <0,0001 2-4 <0,0001 3-4 нз

($p < 0,05$), а вот через 2 года зарегистрировано достоверное снижение ФВ ЛЖ относительно данных, полученных годом ранее – до 60,0±9,0% ($p < 0,05$; табл. 3).

Локальные нарушения сократимости ЛЖ при поступлении наблюдали у всех пациентов с СТ, на 7–10-е сут от начала заболевания – у 17 из 59 (28,8%) больных, а в отдалённом периоде локальное нарушение сократимости не было зарегистрировано ни у одного пациента.

Согласно данным литературы, нормальные значения ГПД варьируют в пределах от 18 до 25% в зависимости от используемой программы [11]. Американское эхокардиографическое общество предлагает считать нормальным значение ГПД 20% со стандартным отклонением ±2% [12]. Учитывая эти сведения, за пороговое значение нормы для ГПД и ГЦД в настоящем исследовании был принят уровень 18%.

Средние значения показателей ГПД и ГЦД ЛЖ у пациентов с СТ через 1 год от момента возникновения заболевания находились на уровне 14,0±3,1 и 15,0±4,1% соответственно, при этом через 2 года также отмечалось их статистически значимое снижение до

Таблица 5. Корреляционные связи между параметрами глобальной деформации левого желудочка и опросниками качества жизни у обследованных пациентов

Table 5. Correlations between parameters of left ventricular global deformation and quality of life questionnaires in examined patients

Период	Показатель	MLHFQ	ШОКС	HeartQoL
Через 1 год (n=26)	ФВ ЛЖ	нз	нз	нз
	ГПД	-0,77	-0,49	0,74
	ГЦД	-0,85	-0,48	0,80
Через 2 года (n=16)	ФВ ЛЖ	нз	нз	нз
	ГПД	-0,60	нз	нз
	ГЦД	-0,64	нз	нз

12,3±1,9 и 13,1±1,9% соответственно ($p < 0,001$; см. табл. 3). Выявлено всего 2 пациента с СТ, у которых через 1 год уровни ГПД и ГЦД были >18%, ещё в 3 случаях определялись нормальные значения ГЦД, но при этом ГПД была снижена. Ко 2-му году заболевания ни у одного пациента значение ГПД и ГЦД не соответствовало норме.

MLHFQ разработан с учётом особенностей клинического течения ХСН, за время использования в научных исследованиях зарекомендовал себя как надёжный, валидный, чувствительный инструмент для оценки КЖ. Опросник HeartQoL у пациентов с ХСН также продемонстрировал высокую надёжность, достаточную дискриминантную валидность и конвергентную валидность с опросником SF-36 ($\geq 0,60$; $p < 0,001$) [9]. По данным опросников MLHFQ и HeartQoL, у больных с СТ на догоспитальном этапе до развития заболевания КЖ было статистически значимо выше, чем в остром периоде (табл. 4). Через 1 год после выписки из стационара КЖ значимо улучшалось и не изменялось ко 2-му году наблюдения, однако и через 1, и через 2 года КЖ было статистически значимо хуже, чем исходное, до развития заболевания (см. табл. 4).

КЖ по результатам применения двух опросников и выраженность симптомов ХСН в исследуемой группе больных через 1 год после перенесённого заболевания (табл. 5), по данным корреляционного анализа, имели тесные взаимосвязи с ГПД и ГЦД. При корреляционном анализе результатов использования опросников и значений ГЦД и ГПД через 2 года статистически значимые связи были получены только с данными MLHFQ. По шкалам ШОКС и HeartQoL достоверных связей выявлено не было, вероятно, ввиду меньшего числа пациентов. Значение ФВ ЛЖ ни через 1, ни через 2 года после острого эпизода заболевания значимой взаимосвязи с КЖ и выраженностью симптомов ХСН не демонстрировало (см. табл. 5).

Через 1 год у наблюдаемых нами пациентов была изучена эндотелиальная функция путём проведения периферической тонометрии на аппарате «EndoPAT 2000» (Itamar Medical, Израиль), и полученные результаты сопоставлены с данными оценки глобальной деформации ЛЖ, исследованной в эти же сроки. Средние значения индекса реактивной гиперемии оказались равны 1,74±0,19. Были обнаружены прямые корреляции между величиной RHI и значениями ГПД ($\rho=0,67$; $p < 0,05$), а также RHI и ГЦД ($\rho=0,61$; $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Как было показано в настоящем исследовании, клинически по шкале ШОКС у всех пациентов с СТ в отдалённом периоде заболевания выраженность симптомов ХСН соответствовала 1–2 ФК, а в 1 случае – даже 3 ФК при том, что исходно, до развития СТ, только у 15 человек имелись признаки ХСН на уровне 1–2 ФК.

Для оценки сократительной функции ЛЖ у пациентов с СТ была выполнена оценка ЭхоКГ-параметров не только в остром периоде заболевания, но через 1 и 2 года. Дополнительно в от-

дальнем периоде заболевания оценивали глобальную тканевую деформацию ЛЖ. ФВ ЛЖ у больных с СТ после острого периода заболевания восстановилась у всех пациентов, что согласуется с данными литературы [2, 3, 7, 13]. При этом значения ГПД и ГЦД ЛЖ у больных СТ были снижены и через 1 год, и через 2 года после перенесённого заболевания. Интересно, что через 2 года после дебюта заболевания показатели тканевой деформации были статистически значимо хуже, чем годом ранее, и если через 1 год нормальные значения и ГПД и ГЦД ЛЖ были выявлены только у 2 больных, а ещё в 3 случаях значения ГЦД ЛЖ были >18%, то спустя 2 года у всех пациентов, перенёвших СТ, эти показатели были снижены. Показатели ФВ ЛЖ через 2 года находились в пределах референсных значений, но тоже ухудшились по сравнению с 1-м годом после острого события.

При корреляционном анализе между результатом по шкале ШОКС и параметрами тканевой деформации была определена обратная связь средней силы (см. табл. 4) между значениями, полученными через 1 год, но при этом не было обнаружено значимой связи через 2 года, вероятно, по причине меньшего числа обследуемых. Учитывая полученные данные, можно предположить, что наличие симптомов ХСН и степень их выраженности у больных с СТ в отдалённом периоде заболевания обусловлены развитием фенотипа ХСН с сохранённой ФВ ЛЖ. К таким же выводам пришли С. Scally и соавт., проанализировав данные 37 пациентов спустя 20 мес после СТ и выявив, что несмотря на восстановление ФВ ЛЖ, у исследуемых сохранялись сниженные значения ГПД и ГЦД в отличие от контрольной группы. В этом исследовании 74% пациентов предъявляли жалобы на утомляемость, 43% – на одышку, 8% – на сердцебиение и 8% – на боль в груди. Подобную клиническую картину авторы объясняют снижением энергетического потенциала в миокарде, что согласуется с результатами тестов с физическими нагрузками и метаболическими тестами у обследованных больных [7].

По мнению других авторов, сохраняющиеся симптомы ХСН могут быть связаны с остаточным воспалением в миокарде, энергетическим дисбалансом, а также с тем, что после разрешения отёка миокарда при СТ в этой области развивается процесс «микроскопического» фиброза, выявляемого визуально только через 4 мес [4, 14–17].

Сведения о том, что несмотря на полную нормализацию ФВ ЛЖ у большинства больных с СТ сохраняются низкие значения ГПД и ГЦД в сравнении с контрольной группой, были получены и другими исследователями [4–6]. Так, L. Zilberman и соавт. оценивали сократимость ЛЖ у пациентов с СТ через 3,5±2,8 мес после перенесённого заболевания: ФВ ЛЖ (в среднем 58,1±6,1%) в отдалённом периоде не отличалась от таковой в контрольной группе (60,1±4,4%), но при этом ГПД ЛЖ среди больных была статистически значимо ниже, чем в контрольной группе (18,9±3,5 и 21,7±2,3% соответственно) [5]. С. J. Neil и соавт. проанализировали ГПД ЛЖ у пациентов с СТ в остром периоде заболевания и спустя 12 нед. Полученный результат авторы сравнили со значениями ГПД ЛЖ контрольной группы и установили, что несмотря на улучшение показателей тканевой деформации через 3 мес после перенесённого СТ, они были достоверно ниже, чем в группе сравнения. При этом низкое значение ГПД ЛЖ через 12 нед у больных с СТ напрямую было связано со стойко высоким уровнем натрийуретического пептида NT-proBNP и низким КЖ по данным опросника SF36 [4]. Представляет интерес также тот факт, что у выживших после СТ частота госпитализаций по поводу ХСН была значительно выше, чем у лиц контрольной группы сопоставимого возраста и пола [18].

В настоящем исследовании мы также оценили КЖ у больных с СТ в раннем и отдалённом периоде и изучили его взаимосвязь со значениями тканевой деформации ЛЖ. Оценка КЖ у пациентов с СТ в нашем исследовании проводилась при помощи опросников MLHFQ и HeartQoL ретроспективно, на догоспитальном этапе (до развития заболевания) и проспективно, на стационарном этапе (на 7–14-е сут госпитализации), а также в отдалённом периоде заболевания (через 1 и 2 года). Как показано в табл. 3, КЖ в отдалённом периоде СТ было статистически значимо ниже, чем исходное, до развития заболевания. Похожие результаты получили С. Scally и соавт. при анализе КЖ спустя 20 мес после СТ: по результатам опроса при помощи MLHFQ, средний балл составил 13 (0–76) [7]. Сведений об оценке КЖ при помощи HeartQoL у больных с СТ нами не обнаружено.

Таким образом, согласно полученным в настоящем исследовании результатам, установлена прямая связь между значениями глобальной тканевой деформации ЛЖ и КЖ у пациентов с СТ. Вероятно, снижение КЖ в отдалённом периоде у таких пациентов обусловлено развитием фенотипа ХСН с сохранённой ФВ ЛЖ.

Следует отметить, что у обследованных нами больных были получены интересные данные, касающиеся взаимосвязей ЭД и показателей глобальной деформации ЛЖ. Дело в том, что одна из научных тем нашей кафедры – это вопрос о механизмах развития СТ, в частности ЭД, который не является предметом рассмотрения в данной публикации. Однако применительно к обсуждаемым вопросам, на наш взгляд, представляются важными выявленные корреляции между индексом реактивной гиперемии RHI, полученным при оценке периферической тонометрии на аппарате «EndoPat 2000» и свидетельствующим о нарушениях эндотелийзависимой вазодилатации у пациентов с СТ, и показателями глобальной деформации ЛЖ. При выполнении корреляционного анализа определена прямая связь между величиной ГПД и RHI ($\rho=0,67$; $p<0,05$), ГЦД и RHI ($\rho=0,61$; $p<0,05$) через 1 год после перенесённого заболевания. Как указано выше, у обследованных пациентов через 1 год среднее значение RHI составило 1,74±0,19. Согласно данным P.O. Bonetti и соавт., пороговое значение индекса RHI ≤1,67, вычисленного с помощью аппарата «EndoPAT 2000», свидетельствует об ЭД с чувствительностью 82% и специфичностью 77% [19]. Важно подчеркнуть, что рядом авторов также продемонстрировано, что индекс RHI позволяет неинвазивно оценивать микроваскулярную коронарную дисфункцию, поскольку были определены тесные корреляции его значений с данными, полученными при проведении интракоронарных проб с ацетилюхином у пациентов без обструктивного поражения коронарного русла [20, 21]. Не случайно методика «EndoPAT 2000» одобрена Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (U.S. Food and Drug Administration, FDA, США) для оценки ЭД [22]. Таким образом, ещё одной причиной сохраняющейся ХСН у пациентов с СТ в отдалённом периоде может быть коронарная микроваскулярная дисфункция, которая в настоящее время рассматривается в качестве одного из механизмов этого фенотипа ХСН [23].

В свете полученных данных, по-видимому, можно согласиться с высказываемой в последнее время точкой зрения ряда авторов о том, что СТ является не острым, а хроническим заболеванием [4, 7, 15, 17, 24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на полное восстановление ФВ ЛЖ, у больных с СТ сохраняются клинические признаки, характерные для ХСН. При помощи методики STE в отдалённом периоде заболевания более

чем у 90% пациентов обнаруживают нарушения глобальной тканевой деформации ЛЖ. Эти изменения могут объяснить клинические проявления ХСН и снижение КЖ у больных с СТ в отдалённом периоде заболевания. Учитывая полученные данные, вероятно, больным с СТ необходимо проводить терапию, соответствующую таковой у больных ХСН с сохранённой ФВ ЛЖ. Однако ввиду отсутствия надёжной доказательной базы по лечению пациентов с СТ этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования соответствует положениям Хельсинкской декларации, был одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» (протокол № 8 от 11.11.2020). Всеми участниками подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Ethics approval. The study protocol complies with the provisions of the Declaration of Helsinki, was approved by the Local Ethics Committee of the Mechnikov North-Western State Medical University (protocol No. 8, 2020 Nov 11). All participants signed a voluntary informed consent to participate in the study.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Источник финансирования. Исследование имело финансовую поддержку в форме гранта профессора Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России.

Funding source. The study was financially supported by a grant from Prof. E.E. Eichwald Federal State Budget Educational Institution of Higher Education Mechnikov North-Western State Medical University.

Вклад авторов. Д.С. Евдокимов – сбор и обработка материалов, диагностические исследования, написание текста рукописи, обзор источников литературы; С.А. Болдуева – концепция и дизайн исследования, написание текста рукописи; В.С. Феоктистова – анализ полученных данных, написание текста рукописи. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. D.S. Evdokimov – collection and processing of materials, diagnostic studies, writing the text, literature review; S.A. Boldueva – the concept and design of the study, writing the text; V.S. Feoktistova – analysis of the received data, writing the text. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Евдокимов Дмитрий Сергеевич** – аспирант каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова.
E-mail: kasabian244@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3107-1691;
e-library SPIN: 5260-0063

Болдуева Светлана Афанасьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова.
ORCID: 0000-0002-1898-084X; e-library SPIN: 3716-3375

Феоктистова Валерия Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова.
ORCID: 0000-0003-4161-3535; e-library SPIN: 3714-9090

✉ **Dmitry S. Evdokimov** – graduate student, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: kasabian244@gmail.com;
ORCID: 0000-0002-3107-1691; e-library SPIN: 5260-0063

Svetlana A. Boldueva – MD, D. Sci. (Med.), Prof., department head, Mechnikov North-Western State Medical University.
ORCID: 0000-0002-1898-084X; e-library SPIN: 3716-3375

Valeria S. Feoktistova – MD, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Mechnikov North-Western State Medical University. ORCID: 0000-0003-4161-3535; e-library SPIN: 3714-9090

ЛИТЕРАТУРА

- Amin H.Z., Amin L.Z., Pradipta A. Takotsubo Cardiomyopathy: A Brief Review // *J Med Life*. 2020. Vol. 13, N 1. P. 3–7. doi: 10.25122/jml-2018-0067
- Ghadri J.R., Wittstein I.S., Prasad A., et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology // *Eur Heart J*. 2018. Vol. 39, N 22. P. 2032–2046. doi: 10.1093/eurheartj/ehy076
- Templin C., Ghadri J.R., Diekmann J., et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy // *N Engl J Med*. 2015. Vol. 373, N 10. P. 929–938. doi: 10.1056/NEJMoa1406761
- Neil C.J., Nguyen T.H., Singh K., et al. Relation of delayed recovery of myocardial function after takotsubo cardiomyopathy to subsequent quality of life // *Am J Cardiol*. 2015. Vol. 115, N 8. P. 1085–1089. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.01.541
- Zilberman L., Zalik A., Fugenfirov I., et al. Residual alterations of cardiac and endothelial function in patients who recovered from Takotsubo cardiomyopathy // *Clin Cardiol*. 2021. Vol. 44, N 6. P. 797–804. doi: 10.1002/clc.23604
- Lee M. Time Course of Functional Recovery in Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy: A Serial Speckle Tracking Echocardiography and Electrocardiography Study // *J Cardiovasc Imaging*. 2020. Vol. 28, N 1. P. 50–60. doi: 10.4250/jcvi.2019.0083
- Scally C., Rudd A., Mezincescu A., et al. Persistent Long-Term Structural, Functional, and Metabolic Changes After Stress-Induced (Takotsubo) Cardiomyopathy // *Circulation*. 2018. Vol. 137, N 10. P. 1039–1048. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031841
- Bilbao A., Escobar A., García-Pérez L., et al. The Minnesota living with heart failure questionnaire: comparison of different factor structures // *Health Qual Life Outcomes*. 2016. N 14. P. 23. doi: 10.1186/s12955-016-0425-7
- Oldridge N., Höfer S., McGee H., et al. The HeartQoL: Part I. Development of a new core health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease // *Eur J Prev Cardiol*. 2014. Vol. 21, N 1. P. 90–97. doi: 10.1177/2047487312450544
- Руководство пользователя Itamar Medical. Itamar Medical Ltd., 2016. Режим доступа: <https://www.itamar-medical.com/wp-content/uploads/2019/07/OM1695214.pdf>. Дата обращения: 22.02.2023.
- Акрамова Э.Г. Клиническая значимость продольной деформации левого желудочка при ишемической болезни сердца и некоронарогенной патологии // *Казанский медицинский журнал*. 2019. Т. 100, № 2. С. 295–302. doi: 10.17816/KMJ2019-295
- Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J Am Soc Echocardiogr*. 2015. Vol. 28, N 1. P. 1–39. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003
- Wittstein I.S., Thieman D.R., Lima J.A., et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress // *N Engl J Med*. 2005. Vol. 352, N 6. P. 539–548. doi: 10.1056/NEJMoa043046
- Schwarz K., Ahearn T., Srinivasan J., et al. Alterations in Cardiac Deformation, Timing of Contraction and Relaxation, and Early Myocardial Fibrosis

- Accompany the Apparent Recovery of Acute Stress-Induced (Takotsubo) Cardiomyopathy: An End to the Concept of Transience // *J Am Soc Echocardiogr*. 2017. Vol. 30, N 8. P. 745–755. doi: 10.1016/j.echo.2017.03.016
15. Gaede L., Herchenbach A., Tröbs M., et al. Left ventricular contraction patterns in Takotsubo Syndrome and their correlation with long-term clinical outcome // *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021. N 32. P. 100708. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100708
 16. Matsushita K., Lachmet-Thébaud L., Marchandot B., et al. Incomplete Recovery From Takotsubo Syndrome Is a Major Determinant of Cardiovascular Mortality // *Circ J*. 2021. Vol. 85, N 10. P. 1823–1831. doi: 10.1253/circj.CJ-20-1116
 17. Nguyen T.H., Neil C.J., Sverdlow A.L., et al. N-terminal pro-brain natriuretic protein levels in takotsubo cardiomyopathy // *Am J Cardiol*. 2011. Vol. 108, N 9. P. 1316–1321. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.06.047
 18. Butt J.H., Bang L.E., Rørth R., et al. Long-term Risk of Death and Hospitalization in Patients With Heart Failure and Takotsubo Syndrome: Insights From a Nationwide Cohort // *J Card Fail*. 2022. Vol. 28, N 10. P. 1534–1544. doi: 10.1016/j.cardfail.2022.02.002
 19. Bonetti P.O., Pumper G.M., Higano S.T., et al. Noninvasive Identification of Patients with Early Coronary Atherosclerosis by Assessment of Digital Reactive Hyperemia // *J Am Coll Cardiol*. 2004. Vol. 44, N 11. P. 2137–2141. doi: 10.1016/j.jacc.2004.08.062
 20. Bugiardini R., Bairey Merz C.N. Angina with «normal» coronary arteries: a changing philosophy // *JAMA*. 2005. Vol. 293, N 4. P. 477–484. doi: 10.1001/jama.293.4.477
 21. Matsuzawa Y., Sugiyama S., Sugamura K., et al. Digital assessment of endothelial function and ischemic heart disease in women // *J Am Coll Cardiol*. 2010. Vol. 55, N 16. P. 1688–1696. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.073
 22. Selamet Tierney E.S., Newburger J.W., Gauvreau K., et al. Endothelial pulse amplitude testing: feasibility and reproducibility in adolescents // *J Pediatr*. 2009. Vol. 154, N 6. P. 901–905. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.12.028
 23. Aldiwani H., Nelson M.D., Sharif B., et al. Reduced myocardial perfusion is common among subjects with ischemia and no obstructive coronary artery disease and heart failure with preserved ejection fraction: a report from the WISE-CVD continuation study // *Vessel Plus*. 2022. N 6. P. 16. doi: 10.20517/2574-1209.2021.103
 24. Singh K., Carson K., Usmani Z., et al. Systematic review and meta-analysis of incidence and correlates of recurrence of takotsubo cardiomyopathy // *Int J Cardiol*. 2014. Vol. 174, N 3. P. 696–701. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.04.221

REFERENCES

1. Amin HZ, Amin LZ, Pradipta A. Takotsubo Cardiomyopathy: A Brief Review. *J Med Life*. 2020;13(1):3–7. doi: 10.25122/jml-2018-0067
2. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J*. 2018;39(22):2032–2046. doi: 10.1093/eurheartj/ehy076
3. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015;373(10):929–938. doi: 10.1056/NEJMoa1406761
4. Neil CJ, Nguyen TH, Singh K, et al. Relation of delayed recovery of myocardial function after takotsubo cardiomyopathy to subsequent quality of life. *Am J Cardiol*. 2015;115(8):1085–1089. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.01.541
5. Zilberman L, Zalik A, Fugenfirov I, et al. Residual alterations of cardiac and endothelial function in patients who recovered from Takotsubo cardiomyopathy. *Clin Cardiol*. 2021;44(6):797–804. doi: 10.1002/clc.23604
6. Lee M. Time Course of Functional Recovery in Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy: A Serial Speckle Tracking Echocardiography and Electrocardiography Study. *J Cardiovasc Imaging*. 2020;28(1):50–60. doi: 10.4250/jcvi.2019.0083
7. Scally C, Rudd A, Mezincescu A, et al. Persistent Long-Term Structural, Functional, and Metabolic Changes After Stress-Induced (Takotsubo) Cardiomyopathy. *Circulation*. 2018;137(10):1039–1048. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031841
8. Bilbao A, Escobar A, García-Perez L, et al. The Minnesota living with heart failure questionnaire: comparison of different factor structures. *Health Qual Life Outcomes*. 2016;14:23. doi: 10.1186/s12955-016-0425-7
9. Oldridge N, Höfer S, McGee H, et al. The HeartQoL: Part I. Development of a new core health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(1):90–97. doi: 10.1177/2047487312450544
10. Itamar Medical Device User Manual. Itamar Medical Ltd.; 2016. Available from: <https://www.itamar-medical.com/wp-content/uploads/2019/07/OM1695214.pdf>. Accessed: 22.02.2023.
11. Akramova EG. Clinical significance of left ventricular longitudinal deformation in coronary heart disease and non-coronary pathology. *Kazan medical journal*. 2019;100(2):295–302. doi: 10.17816/KMJ2019-295
12. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1–39. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003
13. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med*. 2005;352(6):539–548. doi: 10.1056/NEJMoa043046
14. Schwarz K, Ahearn T, Srinivasan J, et al. Alterations in Cardiac Deformation, Timing of Contraction and Relaxation, and Early Myocardial Fibrosis Accompany the Apparent Recovery of Acute Stress-Induced (Takotsubo) Cardiomyopathy: An End to the Concept of Transience. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(8):745–755. doi: 10.1016/j.echo.2017.03.016
15. Gaede L, Herchenbach A, Tröbs M, et al. Left ventricular contraction patterns in Takotsubo Syndrome and their correlation with long-term clinical outcome. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021;32:100708. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100708
16. Matsushita K, Lachmet-Thébaud L, Marchandot B, et al. Incomplete Recovery From Takotsubo Syndrome Is a Major Determinant of Cardiovascular Mortality. *Circ J*. 2021;85(10):1823–1831. doi: 10.1253/circj.CJ-20-1116
17. Nguyen TH, Neil CJ, Sverdlow AL, et al. N-terminal pro-brain natriuretic protein levels in takotsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2011;108(9):1316–1321. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.06.047
18. Butt JH, Bang LE, Rørth R, et al. Long-term Risk of Death and Hospitalization in Patients With Heart Failure and Takotsubo Syndrome: Insights From a Nationwide Cohort. *J Card Fail*. 2022;28(10):1534–1544. doi: 10.1016/j.cardfail.2022.02.002
19. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, et al. Noninvasive Identification of Patients with Early Coronary Atherosclerosis by Assessment of Digital Reactive Hyperemia. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(11):2137–2141. doi: 10.1016/j.jacc.2004.08.062
20. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with «normal» coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA*. 2005;293(4):477–484. doi: 10.1001/jama.293.4.477
21. Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sugamura K, et al. Digital assessment of endothelial function and ischemic heart disease in women. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(16):1688–1696. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.073
22. Selamet Tierney ES, Newburger JW, Gauvreau K, et al. Endothelial pulse amplitude testing: feasibility and reproducibility in adolescents. *J Pediatr*. 2009;154(6):901–905. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.12.028
23. Aldiwani H, Nelson MD, Sharif B, et al. Reduced myocardial perfusion is common among subjects with ischemia and no obstructive coronary artery disease and heart failure with preserved ejection fraction: a report from the WISE-CVD continuation study. *Vessel Plus*. 2022;6:16. doi: 10.20517/2574-1209.2021.103
24. Singh K, Carson K, Usmani Z, et al. Systematic review and meta-analysis of incidence and correlates of recurrence of takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2014;174(3):696–701. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.04.221

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.06.2022

Статья опубликована / Article published: 26.09.2022

Влияние несоответствия «пациент – протез» на отдалённые результаты лечения после протезирования аортального клапана биологическим протезом: ретроспективное одноцентровое исследование

В.В. Базылев, Д.С. Тунгусов, Р.М. Бабуков✉, Ф.Л. Бартош, А.И. Микуляк, А.В. Лёвина

ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Пенза, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Несмотря на многочисленные исследования, в настоящее время сохраняется неоднозначность выводов влияния несоответствия «протез – пациент» (НПП) на отдалённые результаты после протезирования аортального клапана (АК).

Цель. Оценить влияние НПП на отдалённые результаты у пациентов после коррекции АК биологическим протезом.

Материал и методы. Ретроспективно проанализированы данные 231 пациента (из них 151 мужчина, средний возраст 67 ± 5 лет, и 80 женщин, средний возраст $66 \pm 4,8$ лет), которым с января 2010 по декабрь 2018 года в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» (Пенза) было выполнено протезирование АК биологическим протезом.

Результаты. Умеренное НПП присутствовало у 131 (56%), тяжёлое – у 1 (0,7%) пациента. Нами не установлено значимых различий в госпитальной летальности у пациентов с НПП и без него. В отдалённом периоде у пациентов с НПП отмечалась более медленная регрессия массы левого желудочка и восстановление его контрактильной функции. Не было выявлено значимой разницы в выживаемости в отдалённом периоде наблюдения между пациентами с НПП и без НПП: 77,7 и 79% соответственно ($p=0,6$). Также не обнаружено значимых различий по частоте развития больших сосудистых событий: свобода от неблагоприятных событий составила 90 и 91% соответственно ($p=0,7$). Зафиксирована тенденция к более частой госпитализации по поводу обострения хронической сердечной недостаточности (ХСН) в группе пациентов с НПП в сравнении с пациентами без него: 63,8 и 78% (отношение рисков, ОР=1,6; 95% доверительный интервал, ДИ 0,93–2,1; $p=0,007$). Кроме того, наблюдалась тенденция к увеличению структурной дегенерации биологического клапана в группе с НПП в сравнении с группой без НПП: 76 и 87% соответственно (ОР=1,4; 95% ДИ 1,43,1; $p=0,01$). Предикторами риска госпитализации по причине, вызванной обострением ХСН, были ранее перенесённый инфаркт миокарда и НПП (ОР=0,4; 95% ДИ 0,2–0,9; $p=0,04$ и ОР=1,5; 95% ДИ 0,9–2; $p=0,005$ соответственно). Независимым предиктором структурной дегенерации биологического протеза в отдалённом периоде наблюдения оказался факт наличия НПП (ОР=2; 95% ДИ 0,85–4,1; $p=0,01$).

Заключение. НПП – частое осложнение после протезирования АК биологическим протезом, которое связано с более медленной регрессией массы левого желудочка, повышенным риском структурной дегенерации клапана и числом госпитализаций по поводу обострения ХСН.

Ключевые слова: аортальный стеноз, несоответствие «протез – пациент», биологический клапан

Для цитирования: Базылев В.В., Тунгусов Д.С., Бабуков Р.М., Бартош Ф.Л., Микуляк А.И., Лёвина А.В. Влияние несоответствия «протез – пациент» на отдалённые результаты лечения после протезирования аортального клапана биологическим протезом: ретроспективное одноцентровое исследование. CardioСоматика. 2022;13(3):139–147. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS87618>

ОБОСНОВАНИЕ

Несоответствие «протез – пациент» (НПП) – это неструктурная патология протезированного аортального клапана (АК) сердца, возникающая при несоответствии площади эффективного отверстия нормально функционирующего протеза размеру тела пациента, что приводит к возникновению аномально высоких транспротезных градиентов [1]. Частота умеренного НПП после

протезирования АК составляет 20–70%, тогда как тяжёлое НПП встречается значительно реже (от 2 до 10%) [2, 3].

Ряд исследований свидетельствует о том, что у пациентов после протезирования АК НПП может оказывать негативное влияние на прогноз, а также на уменьшение массы миокарда левого желудочка (ЛЖ), что сопровождается низкими показателями выживаемости и более быстрой структурной дегене-

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АК – аортальный клапан
АС – аортальный стеноз
ДИ – доверительный интервал
ИМТ – индекс массы тела
КДО ЛЖ – конечный диастолический объём левого желудочка
КСО ЛЖ – конечный систолический объём левого желудочка
ЛЖ – левый желудочек
НПП (РРМ) – несоответствие «протез – пациент»
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОР – отношение рисков
ОШ – отношение шансов
СДЛА – систолическое давление в лёгочной артерии
УО ЛЖ – ударный объём левого желудочка

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФК – функциональный класс хронической сердечной недостаточности
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
DVI – доплеровский индекс скорости
EOA – площадь эффективного отверстия
GLSLЖ – глобальная продольная деформация левого желудочка
Gmax – максимальный трансортальный градиент
Gmean – средний трансортальный градиент давления
iEOA – индекс площади эффективного отверстия
NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация)

Influence of prosthesis – patient mismatch on long-term results in patients after aortic valve replacement with a biological prosthesis: retrospective single center study

Vladlen V. Bazylev, Dmitriy S. Tungusov, Ruslan M. Babukov✉, Fedor L. Bartosh, Artur I. Mikulyak, Alena V. Levina

Federal Center of Cardiovascular Surgery, Penza, Russia

ABSTRACT

Background. Despite numerous studies, ambiguity remains at present regarding the impact of prosthesis-patient mismatch (PPM) on long-term outcomes after aortic valve (AV) replacement.

Objective. This study evaluates the effect of PPM on long-term results in patients after AV replacement with a biological prosthesis.

Material and methods. We retrospectively analyzed the data of 231 patients who underwent AV replacement with a biological prosthesis from 2010 to 2018 at the Penza Federal Center of Cardiovascular Surgery. Patients were implanted with the following biological prostheses: Medtronic Mosaic, Edwards PERIMOUNT, Biocor.

Results. Moderate PPM was present in 131 patients (56%), and severe PPM in 1 patient (0.7%). The mean follow-up was 78.8±32 months. There were no significant differences in hospital mortality in patients with and without PPM, 4 (3%) and 3 (2.9%), respectively, $p=0.9$. In the long-term period, patients with PPM showed a slower regression of left ventricle (LV) mass and recovery of LV contractile function than patients without PPM, $p=0.05$. There was no significant difference in survival in the long-term follow-up period between patients with and without PPM long-term survival, 77.7% and 79%, respectively, $p=0.6$. Also, there were no significant differences in major adverse cardiac events and the freedom from adverse events was 90% and 91%; $p=0.7$. However, there was a tendency to more frequent hospitalization for chronic heart failure (CHF) exacerbation in the patient group with PPM than in those without PPM, 63.8% and 78%; HR 1.6; 95% CI 0.93–2.1, $p=0.007$. There was also a tendency for an increased biological valve structural degeneration in the group with PPM than in the group without PPM 76% and 87%, HR 1.4; 95% CI 1.4–3.1, $p=0.01$. According to the Cox regression, the overall postoperative mortality predictors were diabetes mellitus, vascular atherosclerosis HR 5; 95% CI 1.2–22, $p=0.04$ and HR 2.9; 95% CI 1.4–6.6, $p=0.01$ respectively. Predictors of the risk of hospitalization due to CHF exacerbation were previous myocardial infarction and PPM HR 0.4; 95% CI 0.2–0.9, $p=0.04$ and HR 1.5; 95% CI 0.9–2; $p=0.005$, respectively PPM HR 2; 95% CI 0.85–4.1, $p=0.01$.

Conclusion. PPM is a common complication after AV replacement with a biological prosthesis. It is associated with a slower regression of LV mass, an increased risk of structural valve degeneration, and hospitalizations for exacerbated heart failure.

Keywords: aortic stenosis, patient prosthetic mismatch, biological valve

For citation: Bazylev VV, Tungusov DS, Babukov RM, Bartosh FL, Mikulyak AI, Levina AV. Influence of prosthesis – patient mismatch on long-term results in patients after aortic valve replacement with a biological prosthesis: retrospective single center study. *Cardiosomatics*. 2022;13(3):139–147. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS87618>

рацией биологических протезов в сравнении с пациентами без НПП [4–8]. Тем не менее в ряде других исследований сообщалось, что НПП не влияет на замедление регрессии гипертрофии, неблагоприятные сердечно-сосудистые события, а также на краткосрочную и отдалённую выживаемость пациентов [9–14]. Таким образом, остаётся открытым вопрос влияния НПП на отдалённые результаты лечения пациентов с аортальным стенозом.

Цель исследования – оценить влияние НПП на отдалённые результаты у пациентов после хирургической коррекции АК биологическим протезом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено ретроспективное одноцентровое исследование 231 пациента (151 мужчина, средний возраст 67±5 лет, и 80 женщин, средний возраст 66±4,8 лет), которым было выполнено протезирование АК биологическим протезом.

УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ

Исследование выполняли с января 2010 по декабрь 2018 года на базе ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» (Пенза).

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ЦЕЛЕВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Пациентам были имплантированы следующие биологические протезы: Medtronic Mosaic (США), Edwards (США) PERIMOUNT (США), Biocor (США).

Всем пациентам выполняли трансторакальное эхокардиографическое исследование в соответствии с современными рекомендациями [9]. Трансаортальные градиенты кровотока были получены постоянно-волновым доплером из интегралов скорости кровотока по упрощённой формуле Бернулли:

$$G=4V^2$$

Ударный объём левого желудочка (УО ЛЖ) рассчитывали из интегралов скорости, полученной в выносящем тракте ЛЖ с помощью импульсного доплера. Индекс УО ЛЖ рассчитывали как отношение УО ЛЖ к площади поверхности тела. Площадь эффективного отверстия АК (ЕОА) рассчитывали по формуле:

$$EOA=SV / VTI,$$

где SV – УО ЛЖ, VTI – интеграл линейной скорости на АК.

Прогнозируемая площадь эффективного отверстия (ЕОА) была получена из опубликованных нормальных значений ЕОА

Таблица 1. Сравнительная предоперационная характеристика пациентов

Table 1. Comparative preoperative characteristics of patients

Показатели	НПП (n=130)	Без НПП (n=101)	p
Возраст, лет	67±5	66±4,7	0,9
ИМТ, кг/м ²	30±4,6	28,6±5,0	0,06
ППТ, м ²	1,9±0,17	1,86±0,17	0,3
Сахарный диабет, n (%)	15 (11,5)	10 (10)	0,8
EuroSCORE I, баллы	9,7±8	10±8,8	0,5
Артериальная гипертензия, n (%)	122 (94)	93 (92)	0,6
Атеросклероз периферических артерий, n (%)	40 (31)	58 (58)	0,01
Мультифокальный атеросклероз, n (%)	19 (14)	30 (29)	0,01
Нарушение функции почек, n (%)	38 (29)	31 (30,6)	0,08
ХОБЛ, n (%)	17 (13)	15 (15,8)	0,1
Фибрилляция предсердий, n (%)	18 (13,8)	19 (18)	0,05
Перенесённый инфаркт миокарда, n (%)	22 (17)	20 (19)	0,2
ОНМК, n (%)	8 (6)	5 (5)	0,7
Креатинин, мкмоль/л	104±25	102±25	0,05
Гемоглобин, г/дл	135±17	132±17	0,4
Сочетанное КШ, n (%)	20 (33)	23 (37)	0,08
Время ишемии, мин	88±37	97±38	0,06
Время ИК, мин	126±63	137±63	0,09
ФК II (NYHA), n (%)	36 (28)	30 (29)	0,2
ФК III (NYHA), n (%)	89 (68)	67 (66)	0,7
ФК IV (NYHA), n (%)	5 (3,8)	4 (4)	0,1
Средний ФК (NYHA)	2,7±0,57	2,6±0,57	0,2
6-минутный тест, м	240±56, 280±70	236±50, 300±85	0,07

Примечание (здесь и в табл. 2, 3). НПП – несоответствие «пациент – протез».

ИМТ – индекс массы тела, ППТ – площадь поверхности тела, Euro SCORE – Европейская система оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний (<https://www.euroscore.org/index.php?id=17>), ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, КШ – коронарное шунтирование, ИК – искусственное кровообращение, ФК – функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA, NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация.

Note (here and in Table 2, 3). НПП – patient prosthetic mismatch.

ИМТ – body mass index, ППТ – body surface area, Euro SCORE – European Cardiovascular Disease Risk Assessment System (<https://www.euroscore.org/index.php?id=17>), ХОБЛ – chronic obstructive pulmonary disease, ОНМК – acute cerebrovascular accident, КШ – coronary bypass surgery, ИК – artificial blood circulation, ФК – functional class of chronic heart failure according to NYHA, NYHA – New York Cardiological Association.

in vivo для каждой модели и размера протеза, имплантированно-го в этой когорте пациентов.

- НПП определяли как клинически незначимое, если прогнозируемая индексированная площадь эффективного отверстия (iEOA) была >0,85 см²/м².
- НПП считали умеренным при iEOA >0,65, у_j ≤0,85 см²/м².
- НПП расценивали как тяжёлое при iEOA ≤0,65 см²/м².

У пациентов с выраженным ожирением – с индексом массы тела (ИМТ) >30 кг/м² – тяжёлым НПП считали iEOA <0,60, умеренным – от 70 до 60, клинически незначимым >70 см²/м² [15].

Допплеровские индексы скорости определяли как отношение интеграла линейной скорости кровотока в выносящем тракте ЛЖ к интегралу линейной скорости кровотока на АК. Показатель времени ускорения кровотока был определён как интервал между началом систолического кровотока и его максимальной скоростью. Расчёт глобальной продольной деформации ЛЖ высчитывали как среднее значение продольной деформации в апикальных 2-, 3- и 4-камерных проекциях в полуавтономном режиме методом спекл-трекинга. Дисфункцию биологического протеза

определяли по появлению умеренной или выраженной аортальной регургитации и увеличению среднего трансортального градиента (G_{mean}) ≥10 мм рт. ст. в сравнении со значением, полученным на госпитальном этапе.

ИСХОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДЫ ИХ РЕГИСТРАЦИИ

Первичные конечные точки в исследовании:

- летальные исходы от любых причин;
- большие сердечно-сосудистые события (инсульты, инфаркты, внезапная сердечная смерть);
- госпитализация, связанная с обострением сердечной недостаточности;
- структурная дегенерация биологического клапана.

Повторная госпитализация определялась как любая госпитализация в связи с процедурой, клапаном или сердечной недостаточностью после выписки из стационара. Признаками дегенерации АК считали увеличение G_{mean} ≥10 мм рт. ст. от исходного значения и регистрацию умеренной или выраженной аортальной регургитации [16].

Таблица 2. Предоперационные эхокардиографические характеристики пациентов

Table 2. Preoperative echocardiographic characteristics of patients

Показатели	НПП (n=130)	Без НПП (n=101)	p
КДО ЛЖ, мл	141±78	148±57,	0,06
КСО ЛЖ, мл	60±43	63±51	0,6
ФВ ЛЖ, %	58±12	56±13	0,5
Индекс УО ЛЖ, мл/м ²	35,7±6	37±3	0,06
GLSLЖ, %	9±3,2	9,4±2,8	0,05
Индекс объёма левого предсердия	44±17	53±10	0,03
Масса ЛЖ, г	298±74	292±74	0,3
Индекс массы ЛЖ, г/м ²	155±39	156±39	0,6
G _{max} , мм рт. ст.	83±60	80±60	0,09
G _{mean} , мм рт. ст.	46±20	46±24	0,09
ЕОА, см ²	0,92±0,3	0,9±0,3	0,2
iЕОА, см ² /м ²	0,48±0,15	0,48±0,15	0,9
DVI	0,2±0,4	0,2±0,4	0,4
СДЛА, мм рт. ст.	36±17, 33±15	39±17, 35±17	0,08

Примечание. КДО – конечный диастолический объём левого желудочка (ЛЖ), КСО – конечный систолический объём ЛЖ, ФВ ЛЖ – фракция выброса ЛЖ, индекс УО ЛЖ – индекс ударного объёма ЛЖ, GLSLЖ – глобальная продольная деформация ЛЖ, G_{max} – максимальный трансортальный градиент давления, G_{mean} – средний трансортальный градиент давления, ЕОА – площадь эффективного отверстия аортального клапана, iЕОА – индекс площади эффективного отверстия аортального клапана, DVI – доплеровский индекс скорости, СДЛА – систолическое давление в лёгочной артерии.

Note. КДО – final end diastolic volume of left ventricle (LV), КСО – final systolic volume of LV, ФВ ЛЖ – ejection fraction of LV, УО ЛЖ – index shock volume LV, GLSLЖ – lobal longitudinal deformation of LV, G_{max} – maximum transaortic gradient, G_{mean} – mean transaortic pressure gradient, ЕОА – aortic valve effective orifice area, iЕОА – index of aortic valve area, DVI – dimensionless index, СДЛА – systolic pressure in the pulmonary artery.

АНАЛИЗ В ПОДГРУППАХ

Включённые в анализ пациенты были разделены на 2 группы:

- 1-я группа – 130 пациентов с НПП, из них 37 женщин, средний возраст 67±5 лет;
- 2-я группа – 101 пациент без НПП, из них 43 женщины, средний возраст 66±4,7 лет.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведение научного исследования одобрено Этическим комитетом ФГБУ ФЦССХ Минздрава России (Протокол № 62 от 04.04.2022).

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистический анализ данных проводили с помощью демо-версии SPSS Statistics v. 22 (IBM, США). Данные представлены как среднее значение и стандартное отклонение (M ± SD) либо в абсолютных значениях (n) и их долях (%). Значимость различий между качественными признаками рассчитывали при помощи непараметрических методов (U-критерий Манна–Уитни, p < 0,05), для количественных показателей – посредством t-критерия Стьюдента (для независимых групп). Категориальные переменные обозначали в % и сравнивали с применением соответствующего критерия Пирсона χ² или точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при p < 0,05. Множественную логистическую регрессию применяли для определения предикторов госпитальной летальности, регрессию Кокса использовали для выявления предикторов поздних событий. Значимость полученных результатов обозначали отношением шансов (ОШ) и рисков (ОР) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Общая бессобытийная выживаемость была проанализирована по методу Каплана–Мейера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

УЧАСТНИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализированы данные 231 пациента, которым было выполнено протезирование АК биологическим протезом. В ходе исследования пациентов разделили на 2 группы: с НПП [n=130, из них 37 (28%) женщин, средний возраст 67±5 лет] и без него [n=101, из них 43 (42,5%) женщин, средний возраст 66±4,7 лет].

Дооперационные морфофункциональные и эхокардиографические данные участников исследования представлены в табл. 1, 2. Умеренное НПП присутствовало у 131 (56%), тяжёлое – у 1 (0,7%) обследуемого. Не было обнаружено различий между группой пациентов с НПП и без него, 40 пациентам с предполагаемым риском выраженного НПП была выполнена аннулорасширяющая пластика корня аорты. Площадь эффективного отверстия АК в ближайшем послеоперационном периоде была получена из опубликованных нормальных значений ЕОА *in vivo* для каждой модели и размера протеза, имплантированного в этой когорте пациентов [17].

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среднее значение ЕОА и iЕОА у пациентов с НПП было значительно меньше в сравнении с пациентами без НПП (1,48±0,1 и 1,8±0,3 см² соответственно, p < 0,001; 0,77±0,04 и 1±0,13 соответственно, p < 0,001). Средний период наблюдения составил 78,8±32 мес, за время наблюдения зарегистрировано 68 (29%) летальных исходов. Не было установлено значимых различий в госпитальной летальности – 4 (3%) и 3 (2,9%) соответственно (p=0,9). В отдалённом периоде наблюдения у пациентов без НПП отмечена более быстрая регрессия массы ЛЖ и восстановления его контрактильной функции в сравнении с пациентами с НПП (p=0,05; табл. 3). Также не обнаружено значимой разницы в вы-

Таблица 3. Сравнительная таблица отдалённых эхокардиографических характеристик пациентов

Table 3. Comparative table of long-term echocardiographic characteristics of patients

Показатели	НПП (n=130)	Без НПП (n=101)	p
ИМТ, кг/м ²	30±4,8	29±5,0	0,07
ППТ, м ²	1,92±0,17	1,89±0,17	0,1
КДО ЛЖ, мл	128±57	121±55	0,05
КСО ЛЖ, мл	46±18	40±16	0,05
ФВ ЛЖ, %	63±12	65±13	0,05
Эффективный индекс УО ЛЖ, мл/м ²	37±5	38±5	0,09
GLSLЖ, %	15±4	17,2±4,4	0,03
Индекс объёма левого предсердия	42±14	38±15	0,04
Масса ЛЖ, г	256±67	223±50	0,01
Индекс массы ЛЖ, г/м ²	134±26	117±22	0,01
Регрессия индекса массы ЛЖ, г/м ²	21±10	39±14	0,001
G _{max} , мм рт. ст.	35±14	24±10	0,008
G _{mean} , мм рт. ст.	18,5±8,8	12,6±5,5	0,004
ЕОА, см ²	1,4±0,24	1,7±0,3	0,005
iЕОА, см ² /м ²	0,73±0,13	0,9±0,16	0,005
DVI	0,4±0,1	0,57±0,15	0,004
СДЛА, мм рт. ст.	33±15	35±17	0,09

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ППТ – площадь поверхности тела, КДО – конечный диастолический объём левого желудочка (ЛЖ), КСО – конечный систолический объём ЛЖ, ФВ ЛЖ – фракция выброса ЛЖ, индекс УО ЛЖ – индекс ударного объёма ЛЖ, GLSLЖ – глобальная продольная деформация ЛЖ, G_{max} – максимальный трансортальный градиент давления, G_{mean} – средний трансортальный градиент давления, ЕОА – площадь эффективного отверстия аортального клапана, iЕОА – индекс площади эффективного отверстия аортального клапана, DVI – доплеровский индекс скорости, СДЛА – систолическое давление в лёгочной артерии.
Note. ИМТ – body mass index, ППТ – body surface area, КДО – final end diastolic volume of left ventricle (LV), КСО – final systolic volume of LV, ФВ ЛЖ – ejection fraction LV, УО ЛЖ – index shock volume of LV, GLSLЖ – lobal longitudinal deformation of the LV, G_{max} – maximum transaortic gradient, G_{mean} – mean transaortic pressure gradient, ЕОА – aortic valve effective orifice area, iЕОА – index of aortic valve area, DVI – dimensionless index, СДЛА – systolic pressure in the pulmonary artery.

живаемости в отдалённом периоде наблюдения между пациентами с НПП и без него: 77,7 и 79% соответственно ($p=0,6$; рис. 1). Не зафиксировано и значимых различий по частоте развития больших сосудистых событий: свобода от неблагоприятных событий составила 90 и 91% соответственно ($p=0,7$; рис. 2).

Однако при этом зафиксирована тенденция к более частой госпитализации по поводу обострения хронической сердечной недостаточности (ХСН) в группе пациентов с НПП в сравнении с пациентами без него: 63,8 и 78% соответственно ($p=0,007$; рис. 3). Также выявлена тенденция к увеличению структурной дегенерации биологического клапана в группе с НПП в сравнении с группой без НПП: 76 и 87% соответственно ($p=0,01$; рис. 4). По результатам регрессии Кокса предикторами общей послеоперационной летальности оказались такие факторы, как сахарный диабет (ОР=5; 95% ДИ 1,2–22; $p=0,04$) и атеросклероз сосудов (ОР=2,9; 95% ДИ 1,4–6,6; $p=0,01$). Предикторами риска госпитализации по поводу обострения ХСН служили ранее перенесённый инфаркт миокарда и НПП (ОР=0,4; 95% ДИ 0,2–0,9 $p=0,04$ и ОР=1,5; 95% ДИ 0,9–2 $p=0,005$ соответственно). Независимым предиктором структурной дегенерации биологического протеза в отдалённом периоде наблюдения стало НПП (ОР=2; 95% ДИ 0,85–4,1; $p=0,01$). Анализ нейронных сетей также продемонстрировал, что НПП является ведущим фактором, способствующим дегенерации биологического клапана (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

НПП относится к концепции, согласно которой слишком маленький протез у слишком «большого» пациента может вызвать

аномально высокие градиенты, что приведёт к потенциально негативным последствиям, аналогичным тем, которые могут возникнуть при наличии стеноза АК. Несмотря на то, что хирурги и компании, производящие клапаны, по-прежнему обеспокоены появлением НПП, настоящее время отсутствует единая точка зрения по поводу влияния умеренного НПП на отдалённые результаты лечения пациентов. Впервые о НПП как о неструктурной патологии протеза сообщил Rahimtoola [18] в 1978 году, и именно с тех пор возник вопрос влияния НПП на отдалённые результаты после протезирования АК. Однако, несмотря на проведение многочисленных работ по этому поводу, до сих пор сохраняется неоднозначность выводов в этом вопросе [5–16, 19–25], хотя в ряде исследований сообщалось, что НПП может быть значимым фактором, влияющим на отдалённую летальность [5–13, 26, 27]. В нашем исследовании мы оценили результаты лечения пациентов с умеренным НПП. Нами не выявлено значимого влияния НПП на отдалённую выживаемость. Это согласуется со сведениями Daneshvar и Moon и соавт., которые отметили, что только критическое НПП с iЕОА $<0,4$ см²/м² может негативно влиять на отдалённую выживаемость пациентов [28, 29]. По данным нашего исследования, умеренное НПП и ранее перенесённый инфаркт миокарда служат значимыми предикторами госпитализации по поводу обострения ХСН. Совершенно очевидно, что пациенты с сохраняющейся повышенной постнагрузкой при НПП на фоне нарушений систолической функции ЛЖ после перенесённого инфаркта миокарда будут чаще подвержены риску обострения ХСН. Наши результаты согласуются и с данными исследований Fallon и Blais и соавт., которыми было доказано, что НПП имеет значи-

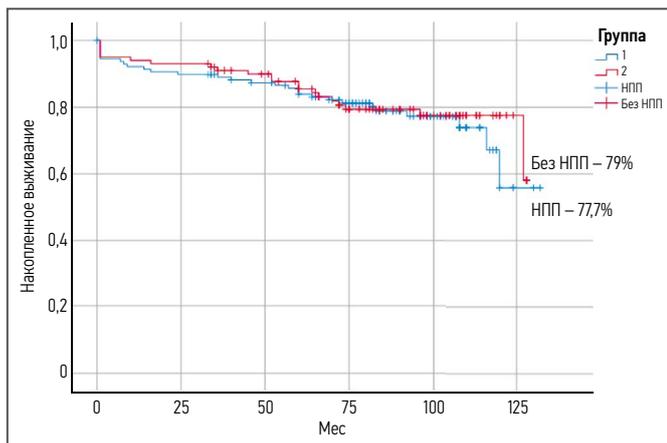


Рис. 1. Свобода от летальности (анализ Каплана–Мейера).
 Примечание (здесь и на рис. 2–5). НПП – несоответствие «пациент – протез».
Fig. 1. Freedom from lethality (Kaplan–Meier analysis).
 Note (here and in Fig. 2–5). НПП – patient prosthesis mismatch.

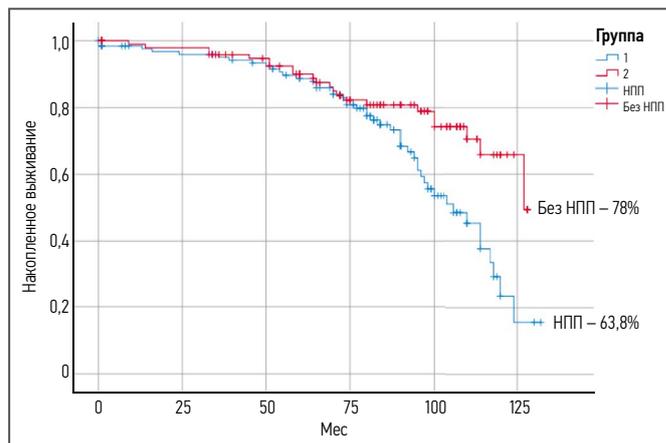


Рис. 3. Свобода от повторной госпитализации по поводу обострения хронической сердечной недостаточности (анализ Каплана–Мейера).
Fig. 3. Freedom from re-hospitalization for exacerbation of chronic heart failure (Kaplan–Meier analysis).

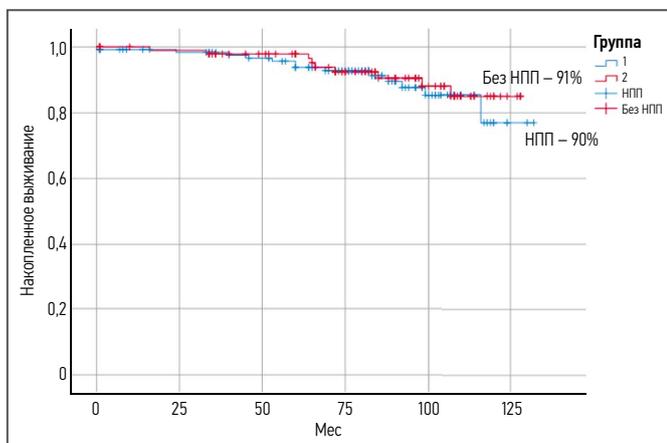


Рис. 2. Свобода от развития больших сосудистых событий (анализ Каплана–Мейера).
Fig. 2. Freedom from the development of major vascular events (Kaplan–Meier analysis).

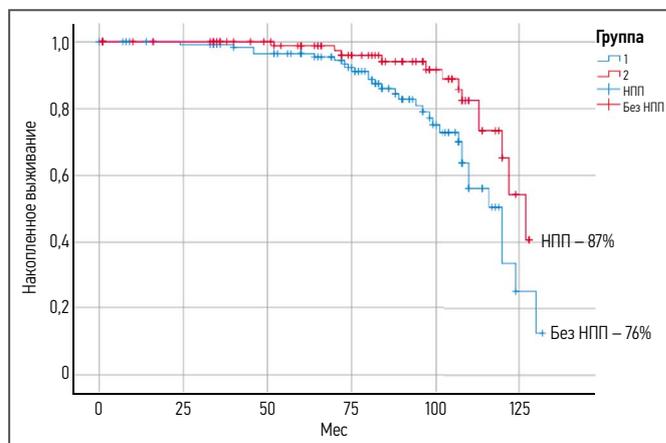


Рис. 4. Свобода от структурно-дегенеративных изменений биологического протеза (анализ Каплана–Мейера).
Fig. 4. Freedom from structurally degenerative changes in a biological prosthesis (Kaplan–Meier analysis).

мое влияние на частоту госпитализаций по поводу обострения ХСН [26, 30]. Важно отметить, что по итогам нашего исследования НПП было единственным предиктором, значимо влияющим на структурную дегенерацию протеза в отдалённом периоде наблюдения. Это вполне логично, поскольку НПП приводит к аномально высоким транспротезным градиентам и нарушению структуры гемодинамического кровотока, что, в свою очередь, может увеличивать механическую нагрузку на створки биологического протеза и, таким образом, ускорять кальцификацию створок. Mahjoub и Flameng в своих исследованиях также пришли к выводу, что НПП является значимым фактором, провоцирующим структурную дегенерацию створок [7, 8]. Кроме того, в нашем исследовании отмечено, что у пациентов с НПП регрессия массы ЛЖ и восстановление его контрактильной функции происходят медленнее по сравнению с пациентами без НПП. Вероятно, это связано с сохраняющейся значимой постнагрузкой. В нескольких ранее проведённых исследованиях тоже продемонстрировано, что у пациентов с НПП происходит более медленная регрессия массы ЛЖ и восстановления контрактильной функции ЛЖ [31, 32].

Del Rizzo и соавт. в своём анализе данных 1103 пациентов после хирургической коррекции АК биологическим протезом сообщили о значимой взаимосвязи между iEOA и степенью регрессии массы ЛЖ после протезирования биологическим протезом. Средняя ре-



Рис. 5. Шкала важности факторов, влияющих на структурную дегенерацию биологического протеза (нейронные сети).
 Примечание. АК – аортальный клапан, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких, ЛЖ – левый желудочек.
Fig. 5. A scale of the importance of factors influencing the structural degeneration of a biological prosthesis (neural networks).
 Note. АК – aortic valve, ХОБЛ – chronic obstructive pulmonary disease, ЛЖ – left ventricle.

грессия массы ЛЖ составила 23% у пациентов с индексированным $EOA > 0,80 \text{ см}^2/\text{м}^2$ по сравнению со средней регрессией массы в 4,5% у пациентов с индексированным $EOA \leq 0,80 \text{ см}^2/\text{м}^2$ ($p=0,0001$) [13].

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

В нашем исследовании существуют ограничения, которые необходимо признать. Во-первых, это ретроспективный анализ на ограниченной выборке пациентов, что могло отразиться на полученных результатах. Во-вторых, EOA прогнозировался по справочным таблицам, которые могут не отражать фактические значения EOA *in vivo*. Ввиду этого необходимо дальнейшее проведение рандомизированного проспективного многоцентрового клинического исследования с длительным периодом наблюдения для изучения влияния НПП на долгосрочные исходы у пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НПП – это осложнение после протезирования АК биологическим протезом, которое приводит к более медленной регрессии массы ЛЖ, повышенным рискам структурной дегенерации АК и увеличенной частоте госпитализаций по поводу обострения сердечной недостаточности.

Соответствие принципам этики. Проведение научно-го исследования одобрено Этическим комитетом ФГБУ ФЦССХ Минздрава России (Протокол № 62 от 04.04.2022).

Ethics approval. The study was approved by the Ethics Committee of the Federal Center of Cardiovascular Surgery, Russia (Protocol No. 62, 2022 Apr 4).

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информация об авторах / Information about the authors

Базылев Владлен Владленович – д-р мед наук, проф., врач сердечно-сосудистый хирург, гл. врач ФЦССХ. ORCID: 0000-0001-6089-9722

Тунгузов Дмитрий Сергеевич – канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург, зам. гл. врача ФЦССХ. ORCID: 0000-0001-9272-7423

✉ **Бабукон Руслан Медарисович** – врач-кардиолог, врач ультразвуковой диагностики ФЦССХ. e-mail: cardio-penza@yandex.ru; ruslan.babukov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7338-9462

Бартош Фёдор Леонидович – канд. мед. наук, зав. отд-нием ФЦССХ. ORCID: 0000-0001-5482-3211

Микulyак Артур Иванович – канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург, зав. отд-нием ФЦССХ. ORCID: 0000-0002-9519-5036

Лёвина Алёна Витальевна – врач ультразвуковой диагностики ФЦССХ. ORCID: 0000-0002-3210-3974

Vladlen V. Bazylev – MD, D. Sci. (Med.), Prof., cardiovascular surgeon, chief physician, Federal Center of Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0001-6089-9722

Dmitriy S. Tungusov – MD, Cand. Sci. (Med.), cardiovascular surgeon, deputy chief physician, of Federal Centre for Cardiovascular Surgery; ORCID: 0000-0001-9272-7423

✉ **Ruslan M. Babukov** – cardiologist, ultrasound doctor, Federal Center of Cardiovascular Surgery. e-mail: cardio-penza@yandex.ru; ruslan.babukov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7338-9462

Fedor L. Bartosh – MD, Cand. Sci. (Med.), department head, Federal Center of Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0001-5482-3211

Artur I. Mikulyak – MD, Cand. Sci. (Med.), cardiovascular surgeon, department head, Federal Center of Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0002-9519-5036

Alena V. Levina – ultrasound doctor, Federal Center of Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0002-3210-3974

ЛИТЕРАТУРА

- Pibarot P., Dumesnil J.G. Valve prosthesis – patient mismatch, 1978 to 2011: from original concept to compelling evidence // *J Am Coll Cardiol*. 2012. Vol. 60, N 13. P. 1136–1139. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.005
- Lancellotti P., Pibarot P., Chambers J., et al. Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Chinese Society of Echocardiography, the Interamerican Society of Echocardiography and the Brazilian Department of Cardiovascular Imaging // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016. Vol. 17, N 6. P. 589–590. doi: 10.1093/ehjci/jew025
- Rao V., Jamieson W.R., Ivanov J., et al. Prosthesis – patient mismatch affects survival following aortic valve replacement // *Circulation*. 2000. Vol. 102, N 19 (Suppl. 3). P. III5–III9. doi: 10.1161/01.cir.102.suppl_3.iii-5
- Pibarot P., Honos G.N., Durand L.G., Dumesnil J.G. The effect of patient – prosthesis mismatch on aortic bioprosthetic valve hemodynamic performance and patient clinical status // *Can J Cardiol*. 1996. Vol. 12, N 4. P. 379–387.
- Mohty D., Girad S.E., Malouf J.F., et al. The impact of severe prosthesis – patient mismatch on long-term survival in patients with small St. Jude Mechanical prostheses in the aortic position // *Circulation*. 2006. Vol. 113, N 3. P. 420–426. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.546754
- Nardi P., Russo M., Saitto G., Ruvolo G. The Prognostic Significance of Patient – Prosthesis Mismatch after Aortic Valve Replacement. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;51(3):161–166. doi: 10.5090/kjtc.2018.51.3.161
- Flameng W., Herregods M.C., Vercauteren M., et al. Prosthesis – patient mismatch predicts structural valve degeneration in bioprosthetic heart valves // *Circulation*. 2010. Vol. 121, N 19. P. 2123–2129. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901272
- Mahjoub H., Mathieu P., Larose É., et al. Determinants of aortic bioprosthetic valve calcification assessed by multidetector CT // *Heart*. 2015. Vol. 101, N 6. P. 472–477. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306445
- Pibarot P., Dumesnil J.G. Hemodynamic and clinical impact of prosthesis – patient mismatch in the aortic valve position and its prevention // *J Am Coll Cardiol*. 2000. Vol. 36, N 4. P. 1131–1141. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00859-7

10. Hoffmann A., Burckhardt D. Patients at risk for cardiac death late after aortic valve replacement // *Am Heart J*. 1990. Vol. 120, N 5. P. 1142–1147. doi: 10.1016/0002-8703(90)90128-k
11. Sim E.K.W., Orszulak T.A., Schaff H.V., Schub C. Influence of prosthesis size on change in left ventricular mass following aortic valve replacement // *Eur J Cardiothorac Surg*. 1994. Vol. 8, N 6. P. 293–297. doi: 10.1016/s1010-7940(05)80088-0
12. González-Juanatey J.R., García-Acuña J.M., Fernández M.V., et al. Influence of the size of aortic valve prostheses on hemodynamics and change in left ventricular mass: implications for the surgical management of aortic stenosis // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996. Vol. 112, N 2. P. 273–280. doi: 10.1016/s0022-5223(96)70249-0
13. Del Rizzo D.F., Abdoh A., Cartier P., et al. Factors affecting left ventricular mass regression after aortic valve replacement with stentless valves // *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 1999. Vol. 11, N 4 (Suppl. 1). P. 114–120.
14. Jamieson W.R., Ye J., Higgins J., et al. Effect of prosthesis – patient mismatch on long-term survival with aortic valve replacement: assessment to 15 years // *Ann Thorac Surg*. 2010. Vol. 89, N 1. P. 51–58. Discussion 59. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.08.070
15. Astudillo L.M., Santana O., Urbandt P.A., et al. Clinical predictors of prosthesis – patient mismatch after aortic valve replacement for aortic stenosis // *Clinics (Sao Paulo)*. 2012. Vol. 67, N 1. P. 55–60. doi: 10.6061/clinics/2012(01)09
16. Chacko S.J., Ansari A.H., McCarthy P.M., et al. Prosthesis – patient mismatch in bovine pericardial aortic valves: evaluation using 3 different modalities and associated medium-term outcomes // *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013. Vol. 6, N 5. P. 776–783. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.000319
17. VASC-3 WRITING COMMITTEE; Généreux P., Piazza N., et al. Valve Academic Research Consortium 3: updated endpoint definitions for aortic valve clinical research // *Eur Heart J*. 2021. Vol. 42, N 19. P. 1825–1857. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa799
18. Rahimtoola S.H. The problem of valve prosthesis – patient mismatch // *Circulation*. 1978. Vol. 58, N 1. P. 20–24. doi: 10.1161/01.CIR.58.1.20
19. Cotoni D.A., Palac R.T., Dacey L.J., O'Rourke D.J. Defining patient – prosthesis mismatch and its effect on survival in patients with impaired ejection fraction // *Ann Thorac Surg*. 2011. Vol. 91, N 3. P. 692–699. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.11.033
20. Conciatrè G., Dell'aquila A., Pansini S., et al. Aortic valve replacement with smaller prostheses in elderly patients: does patient prosthetic mismatch affect outcomes? // *J Card Surg*. 2013. Vol. 28, N 4. P. 341–347. doi: 10.1111/jocs.12136
21. Florath I., Albert A., Rosendahl U., et al. Impact of valve prosthesis – patient mismatch estimated by echocardiographic-determined effective orifice area on long-term outcome after aortic valve replacement // *Am Heart J*. 2008. Vol. 155, N 6. P. 1135–1142. doi: 10.1016/j.ahj.2007.12.037
22. Howell N.J., Keogh B.E., Ray D., et al. Patient – prosthesis mismatch in patients with aortic stenosis undergoing isolated aortic valve replacement does not affect survival // *Ann Thorac Surg*. 2010. Vol. 89, N 1. P. 60–64. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.07.037
23. Tao K., Sakata R., Iguro Y., et al. Impact of valve prosthesis – patient mismatch on intermediate-term outcome and regression of left ventricular mass following aortic valve replacement with mechanical prosthesis // *J Card Surg*. 2007. Vol. 22, N 6. P. 486–492. doi: 10.1111/j.1540-8191.2007.00465.x
24. Garatti A., Mori F., Innocente F., et al. Aortic valve replacement with 17-mm mechanical prostheses: is patient – prosthesis mismatch a relevant phenomenon? // *Ann Thorac Surg*. 2011. Vol. 91, N 1. P. 71–77. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.08.036
25. Vicchio M., Della Corte A., De Santo L.S., et al. Prosthesis – patient mismatch in the elderly: survival, ventricular mass regression, and quality of life // *Ann Thorac Surg*. 2008. Vol. 86, N 6. P. 1791–1797. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.09.005
26. Fallon J.M., DeSimone J.P., Brennan J.M., et al. The incidence and consequence of prosthesis – patient mismatch after surgical aortic valve replacement // *Ann Thorac Surg*. 2018. Vol. 106, N 1. P. 14–22. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.01.090
27. Sá M.P.B.O., de Carvalho M.M.B., Sobral Filho D.C., et al. Surgical aortic valve replacement and patient – prosthesis mismatch: meta-analysis of 108,182 patients // *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019. Vol. 56, N 1. P. 44–54. doi: 10.1093/ejcts/ezy466
28. Daneshvar S.A., Rahimtoola S.H. Valve prosthesis – patient mismatch (VP-PM): a long-term perspective // *J Am Coll Cardiol*. 2012. Vol. 60, N 13. P. 1123–1135. doi: 10.1016/j.jacc.2012.05.035
29. Moon M.R., Lawton J.S., Moazami N., et al. POINT: prosthesis – patient mismatch does not affect survival for patients greater than 70 years of age undergoing bioprosthetic aortic valve replacement // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009. Vol. 137, N 2. P. 278–283. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.09.059
30. Blais C., Dumesnil J.G., Baillet R., et al. Impact of valve prosthesis – patient mismatch on short-term mortality after aortic valve replacement // *Circulation*. 2003. Vol. 108, N 8. P. 983–988. doi: 10.1161/01.CIR.0000085167.67105.32
31. Pibarot P., Dumesnil J.G., Lemieux M., et al. Impact of prosthesis – patient mismatch on hemodynamic and symptomatic status, morbidity and mortality after aortic valve replacement with a bioprosthetic heart valve // *J Heart Valve Dis*. 1998. Vol. 7, N 2. P. 211–218.
32. Blackstone E.H., Cosgrove D.M., Jamieson W.R., et al. Prosthesis size and long-term survival after aortic valve replacement // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003. Vol. 126, N 3. P. 783–796. doi: 10.1016/S0022-5223(03)00591-9

REFERENCES

1. Pibarot P., Dumesnil J.G. Valve prosthesis – patient mismatch, 1978 to 2011: from original concept to compelling evidence. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(13):1136–1139. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.005
2. Lancellotti P., Pibarot P., Chambers J., et al. Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Chinese Society of Echocardiography, the Interamerican Society of Echocardiography and the Brazilian Department of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(6):589–590. doi: 10.1093/ehjci/jew025
3. Rao V., Jamieson W.R., Ivanov J., et al. Prosthesis – patient mismatch affects survival following aortic valve replacement. *Circulation*. 2000;102(19 Suppl 3):III5–III9. doi: 10.1161/01.cir.102.suppl_3.iii-5
4. Pibarot P., Honos G.N., Durand L.G., Dumesnil J.G. The effect of patient – prosthesis mismatch on aortic bioprosthetic valve hemodynamic performance and patient clinical status. *Can J Cardiol*. 1996;12(4):379–387.
5. Mohty D., Girard S.E., Malouf J.F., et al. The impact of severe prosthesis – patient mismatch on long-term survival in patients with small St. Jude Mechanical prostheses in the aortic position. *Circulation*. 2006;113(3):420–426. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.546754
6. Nardi P., Russo M., Saitto G., Ruvolo G. The Prognostic Significance of Patient – Prosthesis Mismatch after Aortic Valve Replacement. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;51(3):161–166. doi: 10.5090/kjtcs.2018.51.3.161
7. Flameng W., Herregods M.C., Vercauteren M., et al. Prosthesis – patient mismatch predicts structural valve degeneration in bioprosthetic heart valves. *Circulation*. 2010;121(19):2123–2129. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901272
8. Mahjoub H., Mathieu P., Larose É., et al. Determinants of aortic bioprosthetic valve calcification assessed by multidetector CT. *Heart*. 2015;101(6):472–477. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306445
9. Pibarot P., Dumesnil J.G. Hemodynamic and clinical impact of prosthesis – patient mismatch in the aortic valve position and its prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(4):1131–1141. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00859-7
10. Hoffmann A., Burckhardt D. Patients at risk for cardiac death late after aortic valve replacement. *Am Heart J*. 1990;120(5):1142–1147. doi: 10.1016/0002-8703(90)90128-k
11. Sim E.K.W., Orszulak T.A., Schaff H.V., Schub C. Influence of prosthesis size on change in left ventricular mass following aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1994;8(6):293–297. doi: 10.1016/s1010-7940(05)80088-0

12. González-Juanatey JR, García-Acuña JM, Fernandez MV, et al. Influence of the size of aortic valve prostheses on hemodynamics and change in left ventricular mass: implications for the surgical management of aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112(2):273–280. doi: 10.1016/s0022-5223(96)70249-0
13. Del Rizzo DF, Abdo A, Cartier P, et al. Factors affecting left ventricular mass regression after aortic valve replacement with stentless valves. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;11(4 Suppl 1):114–120.
14. Jamieson WR, Ye J, Higgins J, et al. Effect of prosthesis – patient mismatch on long-term survival with aortic valve replacement: assessment to 15 years. *Ann Thorac Surg.* 2010;89(1):51–58;discussion 59. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.08.070
15. Astudillo LM, Santana O, Urbandt PA, et al. Clinical predictors of prosthesis – patient mismatch after aortic valve replacement for aortic stenosis. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67(1):55–60. doi: 10.6061/clinics/2012(01)09
16. Chacko SJ, Ansari AH, McCarthy PM, et al. Prosthesis-patient mismatch in bovine pericardial aortic valves: evaluation using 3 different modalities and associated medium-term outcomes. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(5):776–783. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.000319
17. VARC-3 WRITING COMMITTEE; Généreux P, Piazza N, et al. Valve Academic Research Consortium 3: updated endpoint definitions for aortic valve clinical research. *Eur Heart J.* 2021;42(19):1825–1857. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa799
18. Rahimtoola SH. The problem of valve prosthesis – patient mismatch. *Circulation.* 1978;58(1):20–24. doi: 10.1161/01.CIR.58.1.20
19. Cotoni DA, Palac RT, Dacey LJ, O'Rourke DJ. Defining patient – prosthesis mismatch and its effect on survival in patients with impaired ejection fraction. *Ann Thorac Surg.* 2011;91(3):692–699. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.11.033
20. Concistrè G, Dell'aquila A, Pansini S, et al. Aortic valve replacement with smaller prostheses in elderly patients: does patient prosthetic mismatch affect outcomes? *J Card Surg.* 2013;28(4):341–347. doi: 10.1111/jocs.12136
21. Florath I, Albert A, Rosendahl U, et al. Impact of valve prosthesis – patient mismatch estimated by echocardiographic-determined effective orifice area on long-term outcome after aortic valve replacement. *Am Heart J.* 2008;155(6):1135–1142. doi: 10.1016/j.ahj.2007.12.037
22. Howell NJ, Keogh BE, Ray D, et al. Patient – prosthesis mismatch in patients with aortic stenosis undergoing isolated aortic valve replacement does not affect survival. *Ann Thorac Surg.* 2010;89(1):60–64. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.07.037
23. Tao K, Sakata R, Iguro Y, et al. Impact of valve prosthesis – patient mismatch on intermediate-term outcome and regression of left ventricular mass following aortic valve replacement with mechanical prosthesis. *J Card Surg.* 2007;22(6):486–492. doi: 10.1111/j.1540-8191.2007.00465.x
24. Garatti A, Mori F, Innocente F, et al. Aortic valve replacement with 17-mm mechanical prostheses: is patient – prosthesis mismatch a relevant phenomenon? *Ann Thorac Surg.* 2011;91(1):71–77. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.08.036
25. Vicchio M, Della Corte A, De Santo LS, et al. Prosthesis – patient mismatch in the elderly: survival, ventricular mass regression, and quality of life. *Ann Thorac Surg.* 2008;86(6):1791–1797. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.09.005
26. Fallon JM, DeSimone JP, Brennan JM, et al. The incidence and consequence of prosthesis – patient mismatch after surgical aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 2018;106(1):14–22. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.01.090
27. Sá MPBO, de Carvalho MMB, Sobral Filho DC, et al. Surgical aortic valve replacement and patient – prosthesis mismatch: meta-analysis of 108,182 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;56(1):44–54. doi: 10.1093/ejcts/ezy466
28. Daneshvar SA, Rahimtoola SH. Valve prosthesis – patient mismatch (VP-PM): a long-term perspective. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(13):1123–1135. doi: 10.1016/j.jacc.2012.05.035
29. Moon MR, Lawton JS, Moazami N, et al. POINT: prosthesis – patient mismatch does not affect survival for patients greater than 70 years of age undergoing bioprosthetic aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(2):278–283. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.09.059
30. Blais C, Dumesnil JG, Baillet R, et al. Impact of valve prosthesis – patient mismatch on short-term mortality after aortic valve replacement. *Circulation.* 2003;108(8):983–988. doi: 10.1161/01.CIR.0000085167.67105.32
31. Pibarot P, Dumesnil JG, Lemieux M, et al. Impact of prosthesis – patient mismatch on hemodynamic and symptomatic status, morbidity and mortality after aortic valve replacement with a bioprosthetic heart valve. *J Heart Valve Dis.* 1998;7(2):211–218.
32. Blackstone EH, Cosgrove DM, Jamieson WR, et al. Prosthesis size and long-term survival after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(3):783–796. doi: 10.1016/S0022-5223(03)00591-9

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.05.2022

Статья опубликована / Article published: 26.09.2022

Активность матриксной металлопротеиназы типа 9 и её связь с выраженностью кальцификации грудной аорты у пациентов с резистентной артериальной гипертензией: одномоментное сравнительное исследование

М.С. Литвинова^{✉1,2}, Л.А. Хаишева¹, С.В. Шлык¹, И.А. Абоян²

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

² ГБУ РО «Клинико-диагностический центр "Здоровье"», Ростов-на-Дону, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Деградация внеклеточного матрикса сосудов осуществляется под влиянием матриксных металлопротеиназ (ММП). Особый интерес при артериальной гипертензии (АГ) представляет ММП типа 9, активность которой регулируется тканевым ингибитором матриксной металлопротеиназы типа 1 (ТИМП-1). В зависимости от стадии заболевания баланс их соотношения может смещаться в ту или иную сторону и провоцировать кальцификацию сосудистой стенки.

Цель. Изучить уровень ММП-9 и ТИМП-1 и их связь с выраженностью кальцификации грудной аорты у пациентов с резистентной АГ в зависимости от эффективности антигипертензивной терапии.

Материал и методы. В одномоментное сравнительное исследование были включены 92 пациента с резистентной АГ: 28 (30,4%) мужчин и 64 (69,6%) женщины. Всем пациентам проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД), оценивали кальциевый индекс (КИ) грудного отдела аорты с помощью мультиспиральной компьютерной томографии и плазменный уровень ММП-9 и ТИМП-1.

Результаты. В зависимости от достижения целевого уровня АД по результатам СМАД пациенты были разделены на группы: 1-я – контролируемой ($n=44$), 2-я – неконтролируемой ($n=48$) резистентной АГ. Во 2-й группе у пациентов с недостижением целевых значений АД чаще встречались варианты суточного профиля АД для систолического АД (САД) non-dipper и night-peaker, также у этих пациентов установлено более выраженное повышение КИ, уровня ТИМП-1 и соотношения ТИМП-1 / ММП-9. Оценка связи между изучаемыми параметрами продемонстрировала положительную связь КИ с возрастом ($r=0,683$; $p<0,00001$), длительностью АГ ($r=0,610$; $p<0,00001$) и отрицательную – с продолжительностью регулярной антигипертензивной терапии ($r=-0,822$; $p<0,00001$). КИ был выше у лиц с более высокими значениями САД ($r=0,513$; $p<0,00001$), пульсового АД ($r=0,805$; $p<0,00001$), с повышенной скоростью утреннего подъёма АД ($r=0,678$; $p<0,00001$) и недостаточным снижением САД в ночные часы ($r=-0,822$; $p<0,00001$). Выявлена положительная связь умеренной силы КИ с уровнем липопротеинов низкой плотности ($r=0,490$; $p=0,0002$), ТИМП-1 ($r=0,344$; $p=0,005$) и соотношением ТИМП-1 / ММП-9 ($r=0,481$; $p<0,00001$).

Заключение. У пациентов с резистентной АГ зарегистрировано повышение КИ грудной аорты, которое имеет статистически значимую прямую корреляционную взаимосвязь с величиной пульсового АД, утреннего подъёма АД и недостаточным снижением САД в ночные часы. Дисбаланс соотношения ТИМП-1 / ММП-9, а не изолированное повышение активности ММП-9, можно рассматривать как индикатор напряжённости процессов образования и деградации компонентов внеклеточного матрикса у лиц с резистентной АГ, запускающий процесс кальцификации сосудистой стенки.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, матриксная металлопротеиназа типа 9, кальциевый индекс, ремоделирование сосудов

Для цитирования: Литвинова М.С., Хаишева Л.А., Шлык С.В., Абоян И.А. Активность матриксной металлопротеиназы типа 9 и её связь с выраженностью кальцификации грудной аорты у пациентов с резистентной артериальной гипертензией: одномоментное сравнительное исследование. CardioSomatika. 2022;13(3):148–155. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS106044>

ОБОСНОВАНИЕ

Согласно современным рекомендациям по ведению пациентов с артериальной гипертензией (АГ), основной целью терапии является контроль артериального давления (АД). Подразумевается, что преимущества лечения АГ в первую очередь обусловлены снижением АД независимо от количества принимаемых

препаратов [1, 2]. Однако частота сердечно-сосудистых событий у пациентов с резистентной АГ даже при условии адекватного контроля АД значительно выше, чем в группе АГ I–II стадии [3]. Данное обстоятельство может быть обусловлено тем, что тяжёлое течение гипертензии провоцирует более выраженные структурно-функциональные нарушения сердечно-сосудистого

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ВКМ – внеклеточный матрикс

ВУП – величина утреннего подъёма артериального давления

ГМК – гладкомышечные клетки

ДАД – диастолическое артериальное давление

КИ – кальциевый индекс

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ММП-9 – матриксная металлопротеиназа типа 9

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ПАД – пульсовое артериальное давление

САД – систолическое артериальное давление

СИ САД – суточный индекс систолического артериального давления

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

СРБ – С-реактивный белок

ТИМП-1 – тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы типа 1

СКД-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula

Activity of matrix metalloproteinase type 9 and its relationship with calcification of the thoracic aorta in patients with resistant hypertension: cross-sectional comparative study

Marina S. Litvinova^{1,2}, Larisa A. Khaisheva¹, Sergey V. Shlyk¹, Igor A. Aboyan²

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;

²Clinical Diagnostic Center «Health», Rostov-on-Don, Russia

ABSTRACT

Background. The extracellular matrix of vessels is degraded under the influence of matrix metalloproteinases (MMPs). MMP type 9 is of particular interest in arterial hypertension (AH) since its activity is regulated by a tissue inhibitor of matrix metalloproteinase type 1 (TIMP1). The balance of their ratio can shift in either direction depending on the disease stage and provoke vascular wall calcification.

Objective. This cross-sectional comparative study investigated the level of MMP9 and its type 1 tissue inhibitor and their relationship with the severity of thoracic aorta calcification in patients with resistant hypertension, depending on antihypertensive therapy effectiveness.

Material and methods. The study included 92 patients with resistant hypertension. All patients underwent 24-hour blood (BP) pressure monitoring (ABPM), and had their index of the thoracic aorta (TAC) and the plasma levels of MMP9 and TIMP1 assessed.

Results. Patients were divided into groups based on whether they achieved the BP target level according to the results of ABPM: controlled ($n=44$) and uncontrolled ($n=48$) resistant AH. In the second group, most estimated parameters of ABPM were higher, and the variants of the daily BP profile for non-dipper and night-peaker systolic blood pressure (SBP) were more common than in the first group. In the second group, a more pronounced increase in TAC, TIMP1, and TIMP1/MMP9 levels was revealed. Evaluation of the relationship between the studied parameters revealed a positive relationship between TAC and age ($r=0.683$, $p < 0.00001$), hypertension duration ($r=0.610$, $p < 0.00001$) and a negative relationship with regular antihypertensive therapy duration ($r=0.822$, $p < 0.00001$). TAC was higher in individuals with higher values of SBP ($r=0.513$, $p < 0.00001$), pulse BP ($r=0.805$, $p < 0.00001$), rate of morning rise in BP ($r=0.678$, $p < 0.00001$) and insufficient decrease in SBP at night ($r=-0.822$, $p < 0.00001$). There was a positive correlation of moderate strength TAC with the level of low-density lipoproteins ($r=0.490$, $p=0.0002$), TIMP1 ($r=0.344$, $p=0.005$) and the TIMP1/MMP9 ratio ($r=0.481$, $p < 0.00001$).

Conclusion. In patients with resistant hypertension, an increase in the TAC was revealed, which has a statistically significant direct correlation with the value of pulse BP, the morning rise in BP, and an insufficient decrease in SBP at night. An imbalance in the TIMP1/MMP9 ratio, rather than an isolated increase in MMP9, can indicate the intensity of the formation and degradation of the extracellular matrix components in patients with resistant AH, which triggers the vascular wall calcification process.

Keywords: resistant hypertension, matrix metalloproteinase-9, calcium index, vascular remodeling

For citation: Litvinova MS, Khaisheva LA, Shlyk SV, Aboyan IA. Activity of matrix metalloproteinase type 9 and its relationship with calcification of the thoracic aorta in patients with resistant hypertension: cross-sectional comparative study. *Cardiosomatics*. 2022;13(3):148–155. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS106044>

русла на всех уровнях, а факторы, связанные с профилактикой сердечно-сосудистых событий в этой популяции, могут быть очень сложными и выходить за рамки контроля АД.

Одним из важнейших механизмов прогрессирования АГ является ремоделирование сосудистой стенки, представляющее собой адаптивные изменения, направленные на восстановление механического баланса сосудов и АД, и включающее дисфункцию эндотелия, гипертрофию и гиперплазию гладкомышечных клеток (ГМК), миграцию и пролиферацию клеток [4]. В результате формируется утолщение сосудистой стенки и структурные изменения внеклеточного матрикса (ВКМ), такие как фрагментация эластина и повышенное отложение коллагена. В условиях патологического синтеза возникают качественные изменения компонентов ВКМ, что сопровождается повышением жёсткости сосудов и приводит к неблагоприятным изменениям гемодинамики и перфузии периферических тканей [5].

Дегградация и реорганизация ВКМ сосудистой стенки осуществляются под влиянием протеолитических ферментов из семейства матриксных металлопротеиназ (ММП), которое насчитывает более 30 видов молекул [6]. Особый интерес при изучении ремодели-

рования сосудов при АГ вызывает ММП типа 9, в избытке представленная в артериальной сосудистой сети. Высокая активность ММП-9 была продемонстрирована на моделях гипертензивных животных [7] и у пациентов с АГ [8]. Кроме того, установлена связь дисбаланса ММП-9 с поражением органов-мишеней [9], развитием хронической сердечной недостаточности [10] и риском кардиоваскулярных осложнений [11]. В физиологических условиях активность ММП регулируется активностью тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (ТИМП). По мнению ряда авторов, именно дисбаланс соотношения ТИМП и ММП, который может смещаться как в одну, так и в другую сторону в зависимости от характера патологического процесса и стадии заболевания, определяет степень дегградации белков ВКМ [12].

Кроме того, считается, что на начальной стадии АГ в условиях повышенного внутрисосудистого давления активация ММП носит компенсаторный характер и приводит к накоплению белков ВКМ с целью укрепления сосудистого каркаса [13, 14]. Однако при прогрессировании АГ накопление пептидов, производных эластина, стимулирует трансформацию ГМК в клетки с повышенной экспрессией остео- и хондрогенных факторов [15], что приво-

дит к усиленному отложению Ca^{++} в сосудистой стенке. При АГ наиболее выраженные изменения описаны в медиальном слое крупных артерий, в том числе аорте, что ещё больше увеличивает жёсткость сосудов [16].

Цель исследования – изучить уровень ММР-9 и её тканевого ингибитора ТИМП-1 и их связь с выраженностью кальцификации грудной аорты у пациентов с резистентной АГ в зависимости от эффективности антигипертензивной терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено одномоментное сравнительное исследование.

КРИТЕРИИ СООТВЕТСТВИЯ

В исследование не включали пациентов до 18 и старше 70 лет, больных с симптоматическими формами АГ, в том числе со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula) <60 мл/мин на $1,73$ м², лиц с тяжёлыми эндокринными нарушениями (сахарный диабет, дисфункция щитовидной железы, диспаратиреоз) и сопутствующей патологией [нестабильная стенокардия, стабильная стенокардия III–IV функционального класса (ФК) по Канадской классификации, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, нарушения ритма сердца, онкопатология], а также получающих терапию, способную повлиять на уровень АД (оральные контрацептивы, симпатомиметики, нестероидные противовоспалительные препараты).

Перед включением пациентов в исследование им проводили оптимизацию фармакотерапии в течение 6 мес. В этот период визиты осуществлялись трижды: через 8, 16 и 24 нед. Приверженность терапии анализировали с помощью краткого лекарственного опросника BMQ (Brief Medication Questionnaire) и путём мониторинга числа принятых таблеток, кроме того, оценивали эффективность терапии по дневнику самоконтроля АД, а также наличие и выраженность нежелательных явлений.

УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ

Исследование выполнено в период с ноября 2017 по декабрь 2021 года на базе ФГБОУ ВО РостГМУ (Ростов-на-Дону) и ГБУ РО «КДЦ "Здоровье"» (Ростов-на-Дону).

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ЦЕЛЕВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Включённым в исследование пациентам проведено общеклиническое обследование, биохимическое исследование крови с определением показателей липидного обмена, концентрации глюкозы, креатинина (с расчётом СКФ по формуле CKD-EPI), кальция (свободного и ионизированного), мочевой кислоты и С-реактивного белка (СРБ). Определение плазменного содержания ММР-9 и ТИМП-1 осуществляли методом количественного иммуноферментного анализа с помощью наборов «Bender MedSystems» (Австрия). Диапазон измерения для ММР-9 составил $0,05$ – $15,0$ нг/мл, чувствительность – $0,05$ нг/мл; для ТИМП-1 – $0,08$ – 10 и $0,08$ нг/мл соответственно. Оценку взаимодействия между ММР-9 и ТИМП-1 определяли косвенно, путём расчёта соотношения ММР-9 / ТИМП-1.

Инструментальное обследование включало суточное мониторирование АД (СМАД) с помощью системы «Schiller BR-102 plus» (Швеция) по общепринятой стандартной методике [17] и определение кальциевого индекса (КИ) грудного отдела аорты посредством мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), вы-

полненное на 64-спиральном компьютерном томографе (Siemens, Германия). Основным параметром, оцениваемым в исследовании, была величина КИ по Агатстону, рассчитанная как произведение площади кальцинированного поражения на фактор плотности. Порог обнаружения сосудистого кальция был установлен на уровне 130 HU (единицы Хаунсфилда) [18].

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Все пациенты подписывали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Текст информированного согласия и дизайн исследования составлены в соответствии с принципами Хельсинкской конвенции. Проведение исследования было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ (протокол № 5 от 22.11.2017).

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ Statistica v. 12.0 (StatSoft Inc., США). Характер распределения изучаемых параметров оценивали с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Качественные переменные представлены в виде относительных частот объектов исследования (n , %), количественные – в виде медианы и интерквартильного размаха [Me (25%; 75%)]. Для подтверждения статистической значимости применяли U -критерий Манна–Уитни. Для оценки связи между признаками использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена r . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

УЧАСТНИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 92 пациента: 28 (30,4%) мужчин и 64 (69,6%) женщины в постменопаузе с диагнозом: «Резистентная артериальная гипертензия» по классификации Российского кардиологического общества 2020 года [2].

В зависимости от достижения целевого уровня АД по результатам среднесуточных значений систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД, полученных с помощью СМАД, пациентов разделили на группы: 1-я – контролируемой ($n=44$), 2-я – неконтролируемой ($n=48$) резистентной АГ. Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Группы были сопоставимы между собой по полу, возрасту, основным антропометрическим показателям, длительности АГ. Только 7 (15,9%) в 1-й и 8 (16,6%) пациентов во 2-й группе были курильщиками, в связи с чем влияние курения на изучаемые параметры мы не оценивали.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На момент начала исследования 100% участников получали многокомпонентную антигипертензивную терапию, включавшую ингибитор ангиотензинпревращающего фермента периндоприл или антагонист рецепторов к ангиотензину II валсартан; диуретик индапамид или гидрохлортиазид; антагонист кальциевых каналов амлодипин или лерканидипин и антагонист минералокортикоидных рецепторов спиронолактон. Дополнительно 20,5% пациентов в 1-й группе и 25% – во 2-й ($p=0,341$) нуждались в постоянном приёме β -адреноблокатора, а также 22,7 и 27,1% пациентов 1-й и 2-й группы ($p=0,218$) соответственно – агониста имидазолиновых рецепторов. Среднее число лекарственных препаратов в 1-й группе составило 4,4 [4,0; 4,6], во 2-й – 4,4 [4,1; 4,6] ($p=0,673$), что с учётом сопоставимого качественного состава терапии позволило исключить непосредственное медикамен-

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

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients

Параметры	Контролируемая резистентная АГ (n=44)	Неконтролируемая резистентная АГ (n=48)	p
Возраст, лет	61,0 [56,0; 66,0]	62,0 [58,0; 67,0]	0,229
Пол (мужской), n (%)	13 (29,5)	15 (31,3)	0,172
Наследственность, n (%)	22 (50)	25 (51,0)	0,443
Длительность АГ, годы	14,0 [9,0; 17,0]	15,0 [8,0; 18,0]	0,213
Число принимаемых препаратов	4,4 [4,0; 4,6]	4,4 [4,1; 4,6]	0,673
Длительность терапии, лет	7,0 [4,0; 8,0]	5,0 [4,0; 7,0]	0,034
Индекс массы тела, кг/м ²	31,8 [30,0; 35,8]	29,9 [27,2; 34,3]	0,197
Окружность талии, см	90,0 [85,0; 98,0]	93,0 [87,0; 104,0]	0,256
Курение, n (%)	7 (15,9)	8 (16,6)	0,332

Примечание (здесь и в табл. 2–4). АГ – артериальная гипертензия; p – уровень значимости.
Note (here and in Tables 2–4). АГ – arterial hypertension; p – significance level.

Таблица 2. Показатели суточного мониторинга артериального давления у больных резистентной артериальной гипертензией

Table 2. Results of 24-hour blood pressure monitoring in patients with resistant arterial hypertension

Параметры	Контролируемая АГ (n=44)	Неконтролируемая АГ (n=48)	p
САД, мм рт. ст.	127,0 [123,0; 129,0]	141,0 [137,0; 144,0]	<0,0001
ДАД, мм рт. ст.	77,0 [74,0; 80,0]	81,0 [77,0; 84,0]	0,043
ЧСС	74,0 [71,0; 80,0]	75,0 [71,0; 82,0]	0,572
ПАД	48,0 [46,0; 52,0]	59,0 [51,0; 65,0]	<0,0001
ИБ САД день, %	21,0 [17,0; 26,0]	48,0 [36,0; 59,0]	<0,0001
ИБ ДАД день, %	14,0 [8,0; 19,0]	35,0 [27,0; 59,0]	<0,0001
ИБ САД ночь, %	20,0 [15,0; 29,0]	56,0 [44,0; 66,0]	<0,0001
ИБ ДАД ночь, %	13,0 [4,0; 30,0]	40,0 [18,0; 60,0]	<0,0001
ВУП	15,0 [12,0; 18,0]	23,0 [20,0; 27,0]	<0,0001
СУП	15,0 [11,0; 22,0]	27,0 [25,0; 29,0]	<0,0001
СИ САД, %	9,0 [7,0; 12,0]	7,0 [3,0; 10,0]	0,020
СИ ДАД, %	11,0 [6,0; 12,0]	8,0 [6,0; 15,0]	0,624
SDc-день	12,0 [9,0; 14,0]	16,35 [11,0; 16,0]	<0,0001
SDd-день	11,0 [8,0; 13,0]	12,0 [8,0,0; 14,0]	0,178
SDc-ночь	14,0 [11,0; 17,0]	18,0 [12,0; 21,0]	<0,0001
SDd-ночь	10,0 [7,0; 12,0]	11,0 [7,0; 12,0]	0,231

Примечание. САД – систолическое артериальное давление (АД); ДАД – диастолическое АД; ЧСС – частота сердечных сокращений; ПАД – пульсовое АД; ИБ САД – индекс времени САД; ИБ ДАД – индекс времени ДАД; ВУП – величина утреннего подъёма АД; СУП – скорость утреннего подъёма АД; СИ САД – суточный индекс САД; СИ ДАД – суточный индекс ДАД; SDc-день – вариабельность САД в дневные часы; SDd-день – вариабельность ДАД в дневные часы; SDc-ночь – вариабельность САД в ночные часы; SDd-ночь – вариабельность ДАД в ночные часы.
Note. САД – systolic blood pressure (BP); ДАД – diastolic BP; ЧСС – heart rate; ПАД – pulse BP; ИБ САД – time index of САД; ИБ ДАД – time index of ДАД; ВУП – morning rise value; СУП – speed of the morning rise; СИ САД – САД daily index; СИ ДАД – daily index ДАД; SDc-день – САД variability during the daytime; SDd-день – ДАД variability during the daytime; SDc-ночь – САД variability at night; SDd-ночь – ДАД variability at night.

тозное воздействие на изучаемые показатели. При анализе анамнестических данных нами выявлено более раннее начало регулярной антигипертензивной терапии в группе контролируемой резистентной АГ.

При анализе результатов СМАД (табл. 2), помимо статистически значимого повышения среднесуточных значений САД и ДАД, а также индексов нагрузки давлением, в группе неконтролируемой резистентной АГ нами обнаружено существенное повышение величины и скорости утреннего подъёма АД, пульсового АД и величины суточного индекса для САД. Кроме того, во 2-й группе оказалась статистически значимо выше вариабельность САД днём и ночью. Анализ циркадного профиля АД (рис. 1) пока-

зал, что в обеих группах чаще встречались такие неблагоприятные варианты суточного профиля АД для САД, как non-dipper (43,2% в 1-й группе и 52,1% – во 2-й; $p=0,012$) и night-peaker (9,1% в 1-й группе и 16,7% – во 2-й; $p=0,03$).

Анализ лабораторных данных (табл. 3) не продемонстрировал статистически значимой разницы между исследуемыми группами, в том числе по параметру СКФ, уровню СРБ, мочевой кислоты и липидному профилю. При этом на момент включения в исследование 12 (27,3%) пациентов 1-й группы и 15 (31,3%) человек 2-й получали регулярную липидкорректирующую терапию ($p=0,117$), однако достижения целевого уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) не было зафиксировано ни у одно-

го из пациентов. Также не обнаружено отличий по содержанию кальция и фосфора. Средняя концентрации ММП-9 в группах контролируемой и неконтролируемой резистентной АГ была сопоставимой и составила в 1-й группе 237,0 [175,0; 305,0], во 2-й – 252,0 [199,0; 304,0] нг/мл ($p=0,375$), что существенно превышает референсные значения для используемого набора реактивов. При этом мы обнаружили статистически значимое повышение концентрации ТИМП-1 в группе пациентов, не достигших целевого уровня АД: в 1-й группе уровень ТИМП-1 составил 450,3 [305,9; 684,8], во 2-й – 676,8 [560,0; 804,0] нг/мл ($p=0,0005$). Кроме того, нами было зафиксировано более высокое значение соотношения ТИМП-1 / ММП-9 в группе неконтролируемой резистентной АГ: 2,7 [2,3; 3,1] против 2,2 [1,7; 2,5] в 1-й группе ($p < 0,0001$).

КИ по результатам МСКТ грудного отдела аорты составил 899,0 [678,0; 1265,0] в группе контролируемой и 1367,0 [834,0; 1895,0] – в группе неконтролируемой резистентной АГ ($p=0,0054$). Оценка связи КИ с изучаемыми параметрами (табл. 4) позволила обнаружить положительную связь КИ с возрастом, длительностью АГ и отрицательную – с продолжительностью регулярной антигипертензивной терапии. КИ оказался выше у лиц с более высокими значениями САД, но в большей степени ПАД, с большей величиной утреннего подъёма АД и недостаточным снижением САД в ночные часы. Анализ связи КИ с результатами лабораторного обследования продемонстрировал положительную связь умеренной силы с уровнем ЛПНП, ТИМП-1 и соотношением ТИМП-1 / ММП-9. Статистически значимой связи КИ с содержанием кальция, фосфора и активностью ММП-9 нами не обнаружено.

ОБСУЖДЕНИЕ

ОБСУЖДЕНИЕ ОСНОВНОГО РЕЗУЛЬТАТА ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время методика СМАД широко используется в качестве эффективного инструмента для диагностики АГ и кон-

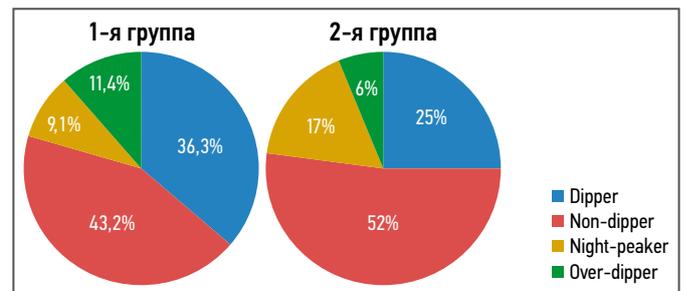


Рис. 1. Суточный индекс систолического артериального давления у лиц с контролируемой и неконтролируемой резистентной артериальной гипертензией.

Fig. 1. Daily systolic BP index in individuals with controlled and uncontrolled resistant hypertension.

троля эффективности антигипертензивной терапии. Кроме того, информативность и диагностическая ценность отдельных параметров СМАД убедительно продемонстрированы в многочисленных исследованиях [19, 20]. Такие показатели СМАД, как суточный профиль АД [21], величина и скорость утреннего подъёма АД [22], вариабельность АД [23] сильнее абсолютных значений АД коррелируют с поражением органов-мишеней, сердечно-сосудистыми исходами и смертностью. В когорте пациентов с резистентной АГ также продемонстрировано увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений в 2,5 раза, в большей степени связанное с нарушением суточного профиля АД [24]. В нашем исследовании пациенты с более тяжёлым течением резистентной АГ статистически значимо чаще имели неблагоприятные варианты суточного профиля АД для САД в виде недостаточного снижения и чрезмерного повышения АД ночью, повышенную вариабельность систолического АД днём и ночью, более высокие значения величины утреннего подъёма АД.

Таблица 3. Результаты лабораторного обследования больных с резистентной артериальной гипертензией

Table 3. Results of laboratory testing of patients with resistant arterial hypertension

Параметры	Контролируемая резистентная АГ (n=44)	Неконтролируемая резистентная АГ (n=48)	p
СКФ по формуле СКD-EPI, мл/мин на 1,73 м ²	82,0 [74,0; 87,0]	80,0 [71,0; 86,0]	0,112
МК, мкмоль/л	345,0 [293,0; 387,0]	345,0 [312,0; 383,0]	0,737
СРБ, мг/л	2,0 [1,6; 2,6]	2,3 [1,8; 2,7]	0,179
ОХС, ммоль/л	5,8 [4,8; 6,4]	5,9 [4,8; 6,6]	0,522
ЛПНП, ммоль/л	4,0 [3,7; 4,3]	4,0 [3,8; 4,3]	0,562
ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,0; 1,4]	1,2 [0,9; 1,4]	0,315
ТГ, ммоль/л	1,4 [1,2; 1,7]	1,5 [1,2; 1,8]	0,651
Кальций общий, ммоль/л	1,2 [1,1; 1,2]	1,1 [1,1; 1,2]	0,121
Кальций ионизированный, ммоль/л	2,1 [2,1; 2,2]	2,2 [2,1; 2,2]	0,416
Фосфор неорганический, моль/л	1,6 [1,2; 2,1]	1,5 [1,2; 1,7]	0,156
ММП-9, нг/мл	237,0 [175,0; 305,0]	252,0 [199,0; 304,0]	0,375
ТИМП-1, нг/мл	450,3 [305,9; 684,8]	676,8 [560,0; 804,0]	0,0005
ТИМП-1 / ММП-9	2,2 [1,7; 2,5]	2,7 [2,3; 3,1]	<0,0001

Примечание. СКФ – скорость клубочковой фильтрации; МК – мочевая кислота; СРБ – С-реактивный белок; ОХС – общий холестерин; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ТГ – триглицериды; ММП-9 – матриксная металлопротеиназа типа 9; ТИМП-1 – тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы типа 1.

Note. СКФ – glomerular filtration rate; МК – uric acid; СРБ – C-reactive protein; ОХС – total cholesterol; ЛПНП – low density lipoproteins; ЛПВП – high density lipoproteins; ТГ – triglycerides; ММП-9 – matrix metalloproteinase type 9; ТИМП-1 – tissue inhibitor of matrix metalloproteinase type 1.

Таблица 4. Значения ранговой корреляции Спирмена

Table 4. Values of Spearman's rank correlation

Параметр	ρ	p
Возраст	0,683	<0,00001
Длительность АГ	0,610	<0,00001
Длительность терапии	-0,822	<0,00001
САД	0,513	<0,00001
ПАД	0,805	<0,00001
СИ САД	-0,822	<0,00001
ВУП	0,678	<0,00001
ЛПНП	0,490	0,0002
ММП-9	0,013	0,920
ТИМП-1	0,344	0,005
ТИМП-1 / ММП-9	0,481	<0,00001

Примечание. ρ – коэффициент корреляции Спирмена; САД – систолическое артериальное давление (АД); ПАД – пульсовое АД; СИ САД – суточный индекс САД; ВУП – величина утреннего подъёма АД; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ММП-9 – матриксная металлопротеиназа типа 9; ТИМП-1 – тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы типа 1.

Note. ρ – Spearman correlation coefficient; САД – Spearman correlation coefficient; ПАД – pulse BP; СИ САД – САД daily index; ВУП АД – величина утреннего подъёма АД; ЛПНП – low density lipoproteins; ММП-9 – matrix metalloproteinase type 9; ТИМП-1 – tissue inhibitor of matrix metalloproteinase type 1.

Ремоделирование сосудистой стенки вследствие изменения её структуры и функции, включая белки ВКМ и ГМК, в настоящее время расценивают как поражение органов-мишеней при системном повышении АД [25]. Согласно результатам опубликованных работ, роль системы МПП в развитии и прогрессировании АГ весьма противоречива. Установлено, что активация МПП происходит вследствие окислительного стресса [26], механического стресса путём активации механорецептора тромбоцитарного фактора роста [27], а также под воздействием воспалительных цитокинов [13, 28]. При этом роль указанных процессов в формировании и прогрессировании АГ не вызывает сомнений. При изучении активности ММП у лиц с АГ продемонстрировано повышение уровня ММП-9 [26, 29]. В то же время при изучении динамики МПП при прогрессировании заболевания обнаружено более существенное повышение активности ММП-9 у пациентов с предгипертензией в сравнении с лицами с устойчивой АГ [28]. Мы установили сопоставимое увеличение активности ММП-9 в группе контролируемой и неконтролируемой резистентной АГ, что согласуется с результатами L. Lacerda и соавт. [29], в чей работе также не было обнаружено связи контроля АД у пациентов с резистентной АГ с плазменным уровнем ММП-9. Это обстоятельство может быть связано с активацией ТИМП-1. В некоторых исследованиях сообщалось, что повышенное содержание ТИМП-1 было ассоциировано с повышенной частотой гипертензии и риском прогрессирования АГ [8]. В других работах зафиксированы более высокие уровни ТИМП-1 у лиц с нормальным АД в сравнении с гипертониками [13]. Мы выявили у лиц с неконтролируемой резистентной АГ более выраженное повышение ТИМП-1 и соотношения ТИМП-1 / ММП-9. Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что синтез и высвобождение ММП-9 в большей степени связаны с уровнем АД, а образование ТИМП-1 регулируется более сложным сочетанием нейрогормональных факторов и связано с большей напряжённостью профибротических процессов.

Как было сказано выше, ММП стимулируют трансформацию ГМК в клетки с повышенной экспрессией остео- и хондрогенных факторов, внося существенный вклад в развитие кальцификации сосудистой стенки [15, 16]. В последние годы всё чаще встречаются публикации, демонстрирующие информативность МСКТ в оценке кальцификации грудной аорты [30]. В настоящее время критерии оценки выраженности кальцификации грудной аорты не разработаны, но, по аналогии с коронарным КИ, предполагается, что КИ грудной аорты >100 может служить независимым предиктором сердечно-сосудистых событий [31]. Таким образом, в обеих группах нами установлено существенное повышение КИ, причём в группе неконтролируемой резистентной АГ выраженность кальцификации была статистически значимо выше, что наряду с обнаруженной нами связью КИ с такими параметрами СМАД, как ПАД, ВУП и СИ САД, подтверждает взаимосвязь структурных изменений сосудистой стенки с тяжестью течения АГ. Помимо прочего, обнаруженная нами связь уровня ТИМП-1 и соотношения ТИМП-1 / ММП-9 с величиной КИ у пациентов с резистентной АГ, возможно, свидетельствует об их вкладе в ремоделирование сосудистой стенки при прогрессировании АГ, что может оказаться причиной снижения эффективности терапевтических воздействий.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование выполнено на тщательно отобранной когорте пациентов с резистентной АГ без ассоциированных клинических состояний и клинически значимой сопутствующей патологии, регулярно получавших адекватно подобранную антигипертензивную терапию. В связи с этим обнаруженные нами изменения не могут отражать особенности ремоделирования сосудистой стенки в общей популяции пациентов с резистентной АГ. Для оценки изучаемых параметров в общей популяции пациентов с резистентной АГ необходимо проведение крупных многоцентровых исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с резистентной АГ установлено повышение КИ при МСКТ грудной аорты. Выраженность кальцификации связана с недостижением целевого уровня АД, величиной ПАД, утреннего подъёма АД и недостаточным снижением САД в ночные часы.

Дисбаланс соотношения ТИМП-1 / ММП-9, а не изолированное повышение активности ММП-9 можно рассматривать как индикатор напряжённости процессов образования и деградации компонентов ВКМ у лиц с резистентной АГ, запускающий процесс кальцификации сосудистой стенки.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписывали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Текст информированного согласия и дизайн исследования составлены в соответствии с принципами Хельсинкской конвенции. Проведение исследования было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ (протокол № 5 от 22.11.2017).

Ethics approval. All patients signed an informed voluntary consent to participate in the study. The text of the informed consent and the design of the study were drawn up in accordance with the principles of the Helsinki Convention. The study protocol was approved by the Local ethics committee of Rostov State Medical University (Protocol No. 5 dated November 22, 2017).

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All

authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Литвинова Марина Сергеевна** – врач-кардиолог ГБУ РО «КДЦ "Здоровье"». E-mail: litvinova.m.803@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2904-0914

Хаишева Лариса Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. терапии ФГБОУ ВО РостГМУ. ORCID: 0000-0002-2419-4319

Шлык Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., ректор ФГБОУ ВО РостГМУ. ORCID: 0000-0003-3070-8424

Абоян Игорь Артёмович – д-р мед. наук, проф., гл. врач ГБУ РО «КДЦ "Здоровье"». ORCID: 0000-0002-2798-368X

✉ **Marina S. Litvinova** – cardiologist, Clinical Diagnostic Center «Health». E-mail: litvinova.m.803@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2904-0914

Larisa A. Khaisheva – MD, D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University. ORCID: 0000-0002-2419-4319

Sergey V. Shlyk – MD, D. Sci. (Med.), Prof., rector, Rostov State Medical University. ORCID: 0000-0003-3070-8424

Igor A. Aboyan – MD, D. Sci. (Med.), Prof., chief physician, Clinical Diagnostic Center «Health». ORCID: 0000-0002-2798-368X

ЛИТЕРАТУРА

1. Резник Е.В., Никитин И.Г. Новые рекомендации ACC/AHA и ESC/ESH по артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018. Т. 17, № 5. С. 99–119. doi: 10.15829/1728-8800-2018-5-99-119
2. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогада С.В., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25, № 3. С. 3786. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
3. Lamirault G., Artifoni M., Daniel M., et al. Resistant Hypertension: Novel Insights // Curr Hypertens Rev. 2020. Vol. 16, N 1. P. 61–72. doi: 10.2174/157340211566619101111402
4. Benjamin E.J., Virani S.S., Callaway C.W., et al. Heart disease and stroke Statistics-2018 update: a report from the American Heart Association // Circulation. 2018. Vol. 137, N 12. P. e67–e492. doi: 10.1161/CIR.0000000000000558
5. Humphrey J.D. Mechanisms of Vascular Remodeling in Hypertension // Am J Hypertens. 2021. Vol. 34, N 5. P. 432–441. doi: 10.1093/ajh/hpaa195
6. Тихаева К.Ю., Рогова Л.Н., Ткаченко Л.В. Роль металлопротеиназ в обмене белков внеклеточного матрикса эндометрия в норме и при патологии // Проблемы репродукции. 2020. Т. 26, № 4. С. 22–29. doi: 10.17116/repro20202604122
7. Ruddy J.M., Akerman A.W., Kimbrough D., et al. Differential hypertensive protease expression in the thoracic versus abdominal aorta // J Vasc Surg. 2017. Vol. 66, N 5. P. 1543–1552. doi: 10.1016/j.jvs.2016.07.120
8. Valente F.M., de Andrade D.O., Cosenso-Martin L.N., et al. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 are elevated in individuals with hypertensive crisis // BMC Cardiovasc Disord. 2020. Vol. 20, N 1. P. 132. doi: 10.1186/s12872-020-01412-5
9. Mashaqi S., Mansour H.M., Alameddin H., et al. Matrix metalloproteinase-9 as a messenger in the cross talk between obstructive sleep apnea and comorbid systemic hypertension, cardiac remodeling, and ischemic stroke: a literature review // J Clin Sleep Med. 2021. Vol. 17, N 3. P. 567–591. doi: 10.5664/jcsm.8928
10. Radosinska J., Barancik M., Vrbjar N. Heart failure and role of circulating MMP-2 and MMP-9 // Panminerva Med. 2017. Vol. 59, N 3. P. 241–253. doi: 10.23736/S0031-0808.17.03321-3
11. Chen Y., Waqar A.B., Nishijima K., et al. Macrophage-derived MMP-9 enhances the progression of atherosclerotic lesions and vascular calcification in transgenic rabbits // J Cell Mol Med. 2020. Vol. 24, N 7. P. 4261–4274. doi: 10.1111/jcmm.15087
12. Rodríguez-Sánchez E., Navarro-García J.A., Aceves-Ripoll J., et al. Association between renal dysfunction and metalloproteinase (MMP)-9 activity in hypertensive patients // Nefrologia (Engl Ed). 2019. Vol. 39, N 2. P. 184–191. doi: 10.1016/j.nefro.2018.08.009
13. Prado A.F., Batista R.I.M., Tanus-Santos J.E., Gerlach R.F. Matrix Metalloproteinases and Arterial Hypertension: Role of Oxidative Stress and Nitric Oxide in Vascular Functional and Structural Alterations // Biomolecules. 2021. Vol. 11, N 4. P. 585. doi: 10.3390/biom11040585
14. Zhang Y., Lacolley P., Protogerou A.D., Safar M.E. Arterial Stiffness in Hypertension and Function of Large Arteries // Am J Hypertens. 2020. Vol. 33, N 4. P. 291–296. doi: 10.1093/ajh/hpz193
15. Yanagisawa H., Yokoyama U. Extracellular matrix-mediated remodeling and mechanotransduction in large vessels during development and disease // Cell Signal. 2021. N 86. P. 110104. doi: 10.1016/j.cellsig.2021.110104
16. Poredos P., Poredos P., Jezovnik M.K. Structure of Atherosclerotic Plaques in Different Vascular Territories: Clinical Relevance // Curr Vasc Pharmacol. 2018. Vol. 16, N 2. P. 125–129. doi: 10.2174/1570161115666170227103125
17. Аксельрод А.С. Показатели СМАД в практической и исследовательской кардиологии [интернет]. SCHILLER Russia [дата обращения: 08.02.2023]. Доступ по ссылке: <https://www.schiller.ru/profile/articles/smad/146/>
18. Lu J., Hao J., Du H., et al. Amlodipine and Atorvastatin Improved Hypertensive Cardiac Remodeling through Regulation of MMPs/TIMPs in SHR Rats // Cell Physiol Biochem. 2016. Vol. 39, N 1. P. 47–60. doi: 10.1159/000445604
19. Ларина В.Н., Федорова Е.В., Кульбачинская О.М. Утренний подъем артериального давления: обзор отечественной и зарубежной литературы // Лечебное дело. 2019. № 3. С. 66–73. doi: 10.24411/2071-5315-2019-12143
20. Polonsky T.S., Bakris G.L. Ambulatory Blood Pressure Monitoring // JAMA. 2018. Vol. 320, N 17. P. 1807–1808. doi: 10.1001/jama.2018.14856
21. Kario K. Nocturnal Hypertension: New Technology and Evidence // Hypertension. 2018. Vol. 71, N 6. P. 997–1009. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10971
22. Sogunuru G.P., Kario K., Shin J., et al. Morning surge in blood pressure and blood pressure variability in Asia: Evidence and statement from the HOPE Asia Network // J Clin Hypertens (Greenwich). 2019. Vol. 21, N 2. P. 324–334. doi: 10.1111/jch.13451
23. Chiriaco M., Pateras K., Virdis A., et al. Association between blood pressure variability, cardiovascular disease and mortality in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis // Diabetes Obes Metab. 2019. Vol. 21, N 12. P. 2587–2598. doi: 10.1111/dom.13828
24. Cardoso C.R.L., Salles G.F. Associations of the nocturnal blood pressure fall and morning surge with cardiovascular events and mortality in individuals with resistant hypertension // J Hypertens. 2021. Vol. 39, N 6. P. 1177–1187. doi: 10.1097/HJH.0000000000002775

25. Moon I, Jin K.N., Kim H.L., et al. Association of arterial stiffness with aortic calcification and tortuosity // *Medicine (Baltimore)*. 2019. Vol. 98, N 33. P. e16802. doi: 10.1097/MD.00000000000016802
26. Fontana V, Silva P.S., Gerlach R.F, Tanus-Santos J.E. Circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors in hypertension // *Clin Chim Acta*. 2012. Vol. 413, N 7–8. P. 656–662. doi: 10.1016/j.cca.2011.12.021
27. Dellalibera-Joviliano R., Jacob-Ferreira A.L., Joviliano E.E., et al. Imbalanced matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 activities in patients with thromboangiitis obliterans // *Vasc Med*. 2012. Vol. 17, N 2. P. 73–78. doi: 10.1177/1358863X11435979
28. Sengupta S., Addya S., Biswas D., et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in murine β -coronavirus-induced neuroinflammation // *Virology*. 2022. N 566. P. 122–135. doi: 10.1016/j.virol.2021.11.012
29. Lacerda L., Faria A.P., Fontana V., et al. Role of MMP-2 and MMP-9 in resistance to drug therapy in patients with resistant hypertension // *Arq Bras Cardiol*. 2015. Vol. 105, N 2. P. 168–175. doi:10.5935/abc.20150060
30. Obisesan O.H., Osei A.D., Berman D., et al. Thoracic Aortic Calcium for the Prediction of Stroke Mortality (from the Coronary Artery Calcium Consortium) // *Am J Cardiol*. 2021. N 148. P. 16–21. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.02.038
31. Hermann D.M., Lehmann N., Gronewold J., et al. Thoracic aortic calcification is associated with incident stroke in the general population in addition to established risk factors // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015. Vol. 16, N 6. P. 684–690. doi: 10.1093/ehjci/jeu293

REFERENCES

1. Reznik EV, Nikitin IG. New ACC/AHA and ESC/ESH arterial hypertension guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(5):99–119. (In Russ). doi: 10.15829/1728-8800-2018-5-99-119
2. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
3. Lamirault G, Artifoni M, Daniel M, et al. Resistant Hypertension: Novel Insights. *Curr Hypertens Rev*. 2020;16(1):61–72. doi: 10.2174/157340211566619101111402
4. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke Statistics-2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67–e492. doi: 10.1161/CIR.0000000000000558
5. Humphrey JD. Mechanisms of Vascular Remodeling in Hypertension. *Am J Hypertens*. 2021;34(5):432–441. doi: 10.1093/ajh/hpaa195
6. Tikhaeva KYu, Rogova LN, Tkachenko LV. The role of metalloproteinases in the exchange of endometrial extracellular matrix proteins in normal and pathological conditions. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2020;26(4):22–29. (In Russ). doi: 10.17116/repro20202604122
7. Ruddy JM, Akerman AW, Kimbrough D, et al. Differential hypertensive protease expression in the thoracic versus abdominal aorta. *J Vasc Surg*. 2017;66(5):1543–1552. doi: 10.1016/j.jvs.2016.07.120
8. Valente FM, de Andrade DO, Cosenso-Martin LN, et al. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 are elevated in individuals with hypertensive crisis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):132. doi: 10.1186/s12872-020-01412-5
9. Mashaqi S, Mansour HM, Alameddin H, et al. Matrix metalloproteinase-9 as a messenger in the cross talk between obstructive sleep apnea and comorbid systemic hypertension, cardiac remodeling, and ischemic stroke: a literature review. *J Clin Sleep Med*. 2021;17(3):567–591. doi: 10.5664/jcsm.8928
10. Radosinska J, Barancik M, Vrbjar N. Heart failure and role of circulating MMP-2 and MMP-9. *Panminerva Med*. 2017;59(3):241–253. doi: 10.23736/S0031-0808.17.03321-3
11. Chen Y, Waqar AB, Nishijima K, et al. Macrophage-derived MMP-9 enhances the progression of atherosclerotic lesions and vascular calcification in transgenic rabbits. *J Cell Mol Med*. 2020;24(7):4261–4274. doi: 10.1111/jcmm.15087
12. Rodríguez-Sánchez E, Navarro-García JA, Aceves-Ripoll J, et al. Association between renal dysfunction and metalloproteinase (MMP)-9 activity in hypertensive patients. *Nefrología (Engl Ed)*. 2019;39(2):184–191. doi: 10.1016/j.nefro.2018.08.009
13. Prado AF, Batista RIM, Tanus-Santos JE, Gerlach RF. Matrix Metalloproteinases and Arterial Hypertension: Role of Oxidative Stress and Nitric Oxide in Vascular Functional and Structural Alterations. *Biomolecules*. 2021;11(4):585. doi: 10.3390/biom11040585
14. Zhang Y, Lacolley P, Protogerou AD, Safar ME. Arterial Stiffness in Hypertension and Function of Large Arteries. *Am J Hypertens*. 2020;33(4):291–296. doi: 10.1093/ajh/hpz193
15. Yanagisawa H, Yokoyama U. Extracellular matrix-mediated remodeling and mechanotransduction in large vessels during development and disease. *Cell Signal*. 2021;86:110104. doi: 10.1016/j.cellsig.2021.110104
16. Poredos P, Poredos P, Jezovnik MK. Structure of Atherosclerotic Plaques in Different Vascular Territories: Clinical Relevance. *Curr Vasc Pharmacol*. 2018;16(2):125–129. doi: 10.2174/1570161115666170227103125
17. Aksel'rod AS. Pokazateli SMAD v prakticheskoi i issledovatel'skoi kardiologii [Internet]. SCHILLER Russia [cited 08 February 2023]. Available from: <https://www.schiller.ru/profile/articles/smad/146/>. (In Russ).
18. Lu J, Hao J, Du H, et al. Amlodipine and Atorvastatin Improved Hypertensive Cardiac Remodeling through Regulation of MMPs/TIMPs in SHR Rats. *Cell Physiol Biochem*. 2016;39(1):47–60. doi: 10.1159/000445604
19. Larina VN, Fedorova EV, Kulbachinskaya OM. Morning Blood Pressure Surge: a Review of National and Foreign Literature. *Lechebnoe delo*. 2019;3:66–73. (In Russ). doi: 10.24411/2071-5315-2019-12143
20. Polonsky TS, Bakris GL. Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *JAMA*. 2018;320(17):1807–1808. doi: 10.1001/jama.2018.14856
21. Kario K. Nocturnal Hypertension: New Technology and Evidence. *Hypertension*. 2018;71(6):997–1009. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10971
22. Sogunuru GP, Kario K, Shin J, et al. Morning surge in blood pressure and blood pressure variability in Asia: Evidence and statement from the HOPE Asia Network. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019;21(2):324–334. doi: 10.1111/jch.13451
23. Chiriaco M, Pateras K, Virdis A, et al. Association between blood pressure variability, cardiovascular disease and mortality in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(12):2587–2598. doi: 10.1111/dom.13828
24. Cardoso CRL, Salles GF. Associations of the nocturnal blood pressure fall and morning surge with cardiovascular events and mortality in individuals with resistant hypertension. *J Hypertens*. 2021;39(6):1177–1187. doi: 10.1097/HJH.0000000000002775
25. Moon I, Jin KN, Kim HL, et al. Association of arterial stiffness with aortic calcification and tortuosity. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(33):e16802. doi: 10.1097/MD.00000000000016802
26. Fontana V, Silva PS, Gerlach RF, Tanus-Santos JE. Circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors in hypertension. *Clin Chim Acta*. 2012;413(7–8):656–662. doi: 10.1016/j.cca.2011.12.021
27. Dellalibera-Joviliano R, Jacob-Ferreira AL, Joviliano EE, et al. Imbalanced matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 activities in patients with thromboangiitis obliterans. *Vasc Med*. 2012;17(2):73–78. doi: 10.1177/1358863X11435979
28. Sengupta S, Addya S, Biswas D, et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in murine β -coronavirus-induced neuroinflammation. *Virology*. 2022;566:122–135. doi: 10.1016/j.virol.2021.11.012
29. Lacerda L, Faria AP, Fontana V, et al. Role of MMP-2 and MMP-9 in resistance to drug therapy in patients with resistant hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(2):168–175. doi:10.5935/abc.20150060
30. Obisesan OH, Osei AD, Berman D, et al. Thoracic Aortic Calcium for the Prediction of Stroke Mortality (from the Coronary Artery Calcium Consortium). *Am J Cardiol*. 2021;148:16–21. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.02.038
31. Hermann DM, Lehmann N, Gronewold J, et al. Thoracic aortic calcification is associated with incident stroke in the general population in addition to established risk factors. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(6):684–690. doi: 10.1093/ehjci/jeu293

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.06.2022

Статья опубликована / Article published: 26.09.2022

Анализ факторов, влияющих на значения параметров интраоперационной флоуметрии коронарных шунтов: ретроспективное одноцентровое одномоментное исследование

В.В. Базылев, Д.С. Тунгусов, И.Я. Сенжапов✉, Д.Н. Гаранян, А.И. Микуляк

ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Пенза, Россия

АННОТАЦИЯ

Цель. Определить факторы, которые могут повлиять на значение параметров интраоперационной флоуметрии коронарных шунтов. **Материал и методы.** В ФГБУ ФЦССХ (Пенза) интраоперационный метод ультразвуковой флоуметрии является рутинной процедурой, сопровождающей коронарное шунтирование. В ретроспективное одномоментное исследование были последовательно включены 995 пациентов, которым выполнили изолированное коронарное шунтирование бассейна левой коронарной артерии (КА). Критериями исключения являлись поражение русла правой коронарной артерии, экстренный характер операции, сочетанная патология клапанного аппарата. Из исследования исключены пациенты, которым выполнялась ревизия анастомоза в связи с изменением параметров флоуметрии. Интраоперационную оценку коронарных шунтов осуществляли с помощью флоуметров «VeryQ» и «MiraQ MediStim» (Норвегия). **Результаты.** Проведена оценка 1733 артериальных и 479 венозных шунтов. На значение средней объёмной скорости кровотока влияют следующие факторы: композитное шунтирование пограничного стеноза увеличивает шанс снижения объёмной скорости кровотока ниже пороговой величины в 1,841 раза (отношение шансов, OR=1,841; $p=0,018$); сочетание окклюзии и пограничного стеноза при композитном шунтировании увеличивает шанс снижения объёмной скорости кровотока в 3,91 раза (OR=3,91; $p=0,041$); увеличение диаметра шунтируемой артерии на 1,0 мм уменьшает шанс снижения объёмной скорости кровотока на 53,7% (OR=0,423; $p=0,05$). **Заключение.** На индекс периферического сопротивления (Pi) оказывают влияние следующие факторы: диаметр КА (OR=0,21; $p=0,001$); степень проксимального стеноза КА (OR=0,987; $p=0,034$); состояние сосудистой стенки (OR=2,25; $p=0,05$); тип используемого кондуита (OR=0,298; $p=0,002$); способ шунтирования (OR=1,699; $p=0,017$). На значение средней объёмной скорости кровотока влияют следующие факторы: способ шунтирования (OR=1,841; $p=0,018$); сочетание окклюзии и пограничного стеноза при композитном шунтировании (OR=3,91; $p=0,041$); диаметр шунтируемой артерии (OR=0,423; $p=0,05$).

Ключевые слова: коронарное шунтирование, флоуметрия, объёмная скорость кровотока

Для цитирования: Базылев В.В., Тунгусов Д.С., Сенжапов И.Я., Гаранян Д.Н., Микуляк А.И. Анализ факторов, влияющих на значения параметров интраоперационной флоуметрии коронарных шунтов: ретроспективное одноцентровое одномоментное исследование. CardioSomatika. 2022. Т. 13, № 3. С. 156–161. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS133651>

ОБОСНОВАНИЕ

Наиболее часто оценку коронарных шунтов выполняют с помощью интраоперационного метода ультразвуковой флоуметрии (ТТФМ). По данным литературы, 4,3% пациентов, которым выполнено коронарное шунтирование, нуждаются в ревизии анастомоза [1–3]. Однако из всех трансплантатов с изменёнными параметрами флоуметрии только 25% подвергают ревизии, аргументируя это изменением русла шунтируемой коронарной артерии (КА) и/или отсутствием клинических проявлений. Действительно, сообщаемая чувствительность метода ТТФМ довольно низка и варьирует в диапазоне от 0,25 до 0,46 [3–7]. Другими словами, изменение параметров кровотока в кондуите не всегда является следствием дефекта формирования анастомоза, и если ориентироваться на полученные значения параметров флоуметрии, часть анастомозов можно подвергнуть напрасной ревизии. В то же время специфичность метода ТТФМ крайне высока и варьирует от 0,94 до 0,98 [3–5, 8]. Параметры флоуметрии имеют особое значение для прогнозирования исхода хирургического вмешательства,

поскольку «аномальные» значения связаны с более высокой частотой послеоперационных инфарктов миокарда и большей летальностью [9–11].

Цель исследования – определить факторы, которые могут повлиять на значение параметров интраоперационной флоуметрии коронарных шунтов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено ретроспективное одноцентровое одномоментное исследование.

КРИТЕРИИ СООТВЕТСТВИЯ

Критерии включения:

- диаметр коронарной артерии;
- степень проксимального стеноза КА;
- состояние сосудистой стенки;
- сочетание стеноза и окклюзии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДИ – доверительный интервал
 ВТК – ветвь тупого края
 ЗБВ – заднебоковая артерия
 ИК – искусственное кровообращение
 КА – коронарная артерия
 ПКА – правая коронарная артерия
 ПНА – передняя нисходящая артерия
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 CCS – Canadian Cardiovascular Society (Канадское сердечно-сосудистое общество)
 NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация)
 OR – отношение шансов
 Pi – индекс периферического сопротивления
 Q_{mean} – средняя объёмная скорость кровотока

Analysis of factors influencing the values of parameters of intraoperative flowmetry of coronary bypass grafts: retrospective single-center cross-sectional study

Vladlen V. Bazylev, Dmitry S. Tungusov, Ilgiz Ya. Senzhapov✉, David N. Garanyan, Artur I. Mikulyak

Federal Center for Cardiovascular Surgery, Penza, Russia

ABSTRACT

Objective. This study determines the factors that can affect the value of the parameters of intraoperative flowmetry of coronary bypass grafts. **Material and methods.** TTFM is a routine procedure accompanying coronary artery bypass grafting at the Federal State Budgetary Institution FTSSh (Penza). This retrospective study included 995 consecutive patients who underwent isolated coronary artery bypass grafting of the left coronary artery. The exclusion criteria were damage to the right coronary artery bed, the emergency nature of the operation, and the combined pathology of the valvular apparatus. Patients who underwent anastomosis revision due to flowmetry parameters changes were also excluded from the study. Intraoperative assessment of coronary artery bypass grafts was performed using VeryQ and MiraQ MediStim® flowmeters (Norway).

Results. A total of 1733 arterial and 479 venous grafts were evaluated. The following factors influenced the average volumetric blood flow velocity value: composite shunting of the border stenosis increases the chance of reducing the volumetric blood flow below the threshold value by 1.841 times (OR=1.841; $p=0.018$), the combination of occlusion and borderline stenosis with composite shunting increases the chance of reducing the volumetric blood flow velocity by 3.91 times (OR=3.91; $p=0.041$), an increase in the diameter of the bypassed artery by 1.0 mm reduces the chance of a decrease in blood flow volume velocity by 53.7% (OR=0.423; $p=0.05$).

Conclusion. The following factors influence the peripheral resistance index: coronary artery diameter (OR=0.21; $p=0.001$), degree of artery proximal stenosis (OR=0.987; $p=0.034$), the vascular wall condition (OR=2.25; $p=0.05$), type of conduit used (OR=0.298; $p=0.002$), and shunting method (OR=1.699; $p=0.017$). The following factors influence the mean volumetric blood flow velocity value: bypass method (OR=1.841; $p=0.018$), a combination of occlusion and borderline stenosis in composite bypass grafting (OR=3.91; $p=0.041$), and the bypassed artery diameter (OR=0.423; $p=0.05$).

Keywords: coronary artery bypass grafting, flowmetry, blood flow velocity

For citation: Bazylev VV, Tungusov DS, Senzhapov IYa, Garanyan DN, Mikulyak AI. Analysis of factors influencing the values of parameters of intraoperative flowmetry of coronary bypass grafts: retrospective single-center cross-sectional study. CardioSomatics. 2022;13(3):156–161. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS133651>

Критерии исключения:

- поражение русла правой КА;
- экстренный характер операции;
- сочетанная патология клапанного аппарата.

Также из исследования были исключены пациенты, которым выполнена ревизия анастомоза в связи с изменением параметров флоуметрии.

УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ

Исследование выполняли на базе ФГБУ ФЦССХ (Пенза) с июля 2014 по декабрь 2021 года.

ОПИСАНИЕ МЕДИЦИНСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

У всех больных хирургический доступ производили через срединную стернотомию. Общая гепаринизация достигнута введением гепарина из расчёта 3 мг/кг. Все операции выполнены в условиях искусственного кровообращения (ИК) и кардиоплегической остановки сердца. В качестве шунтов использовали внутренние грудные артерии и большую подкожную вену. С целью достижения полной реваскуляризации использовали как линейное, так и комбинированное шунтирование (Т-графт). Формирование Т-графтов осуществляли с помощью полипропиленовой нити 9/0, дистальных анастомозов – монофиламентной полипропиленовой нитью 8/0, а проксимальных – нитью 6/0 в условиях параллельного ИК. Интраоперационную оценку коронарных шунтов производили посредством флоуметров «VeryQ» и «MiraQ MediStim» (Норвегия).

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведение научного исследования одобрено Этическим комитетом ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (протокол № 60 от 09.10.2021).

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистический анализ полученных данных проведён при помощи следующего программного обеспечения: Microsoft Office Excel 2019 (Microsoft, США), STATISTICA v. 6 (StatSoft Inc., США), SPSS Statistics v. 25 (IBM, США). Качественные показатели представлены как абсолютные величины (n) и процентные доли (%). Количественные значения представлены как среднее арифметическое (M) ± стандартное отклонение (m). Значимость различий параметрических данных определяли при помощи t -критерия Стьюдента, непараметрических – посредством U -критерия Манна–Уитни. Для сравнения групп по качественному признаку использовали критерий χ^2 (хи-квадрат) Пирсона. С помощью нейронных сетей и множественного регрессионного анализа установлены факторы, влияющие на параметры флоуметрии. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

УЧАСТНИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ФГБУ ФЦССХ ТTFM является рутинной процедурой, сопровождающей коронарное шунтирование. В наше исследование были последовательно включены 995 пациентов, которым выполнили

изолированное коронарное шунтирование бассейна левой КА. В табл. 1 представлены основные клинико-демографические характеристики пациентов.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведена оценка 1733 артериальных и 479 венозных шунтов. Средние значения параметров флоуметрии для разных типов шунтов и шунтируемых артерий представлены в табл. 2.

Наступлением события в нашем исследовании мы считали регистрацию субоптимальных параметров кровотока. Для индекса периферического сопротивления это $3 < Pi < 5$, для объёмной скорости кровотока – $Q_{mean} < 15$ мл/мин. С целью определения факторов, влияющих на параметры флоуметрии, которые получены при оценке коронарных шунтов после инактивации гепарина, был проведён множественный регрессионный анализ. Результаты анализа для индекса периферического сопротивления (Pi) представлены в табл. 3.

Таким образом, на индекс периферического сопротивления оказывают влияние анатомические особенности шунтированной КА: увеличение диаметра КА на 1,0 мм уменьшает вероятность повышения индекса периферического сопротивления выше пороговой величины на 79% ($OR=0,21$; $p=0,001$); увеличение степени проксимального стеноза шунтируемой артерии на 1% уменьшает вероятность повышения индекса периферического сопротивления выше пороговой величины на 1,3% ($OR=0,987$; $p=0,034$); сопутствующий фиброз и кальциноз сосудистой стенки увеличивает шанс повышения индекса периферического сопротивления выше пороговой величины в 2,25 раза ($OR=2,25$; $p=0,05$). Также на значение индекса периферического сопротивления оказывают влияние способ шунтирования и тип используемого кондуита: аутоартериальное шунтирование уменьшает вероятность повышения индекса периферического сопротивления выше пороговой величины на 70,2% ($OR=0,298$; $p=0,002$); комpositное шунтирование пограничного стеноза увеличивает вероятность повышения индекса периферического сопротивления выше пороговой величины в 1,699 раза ($OR=1,699$; $p=0,017$); сочетание стеноза и окклюзии при комpositном шунтировании увеличивает шанс снижения скорости кровотока вbranche T-графта в 4,12 раза ($OR=4,12$; $p=0,022$). Результаты множественного регрессионного анализа для значения средней объёмной скорости кровотока (Q_{mean}) представлены в табл. 4.

В итоге на значение средней объёмной скорости кровотока влияют следующие факторы: комpositное шунтирование пограничного стеноза увеличивает шанс снижения объёмной скорости кровотока ниже пороговой величины в 1,841 раза ($OR=1,841$; $p=0,018$); сочетание окклюзии и пограничного стеноза при комpositном шунтировании увеличивает шанс снижения объёмной скорости кровотока в 3,91 раза ($OR=3,91$; $p=0,041$); увеличение диаметра шунтируемой артерии на 1,0 мм уменьшает шанс снижения объёмной скорости кровотока на 53,7% ($OR=0,423$; $p=0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе описаны разные методы выполнения интраоперационной флоуметрической оценки, включающие различные хирургические и клинические сценарии. Представлены результаты флоуметрической оценки во время ИК и без него, выявлены различия в параметрах гемодинамики венозных и артериальных трансплантатов, установлено влияние степени проксимального стеноза, коронарного русла и бассейна, линейного или секвенциального шунтирования [12–17]. Все эти факторы оказывают влияние на параметры флоуметрии. Таким образом, причины отказа от ревизии анастомоза, несмотря на аномальные параме-

Таблица 1. Клиническая и демографическая характеристика пациентов

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients

Признак / Характеристика	n=995	95% ДИ
Мужчины, n (%)	731 (71,2)	
Женщины, n (%)	295 (28,8)	
Возраст, лет:	57,9±9,2	57,34–58,46
Молодой, 25–44 года, n (%)	41 (4)	26–53
Средний, 44–60 лет, n (%)	472 (46)	460–490
Пожилой, 60–75 лет, n (%)	513 (50)	500–530
Индекс массы тела, кг/м ² :	27,1±6,1	26,73–27,47
18–29, n (%)	605 (59)	559–619
30–34, n (%)	328 (32)	292–349
>35, n (%)	93 (9)	292–349
Площадь поверхности тела, м ²	29±3,59	28,8–29,2
EuroSCORE	4,1±2,5	3,95–4,25
EuroSCORE, %	5,1±4,3	4,84–5,36
Фракция выброса, %:	45,5±11,4	44,8–46,2
<35, n (%)	62 (6)	47–77
35–50, n (%)	267 (26)	234–288
>50, n (%)	697 (68)	650–707
Артериальная гипертензия, n (%)	610 (59,5)	564–624
Сахарный диабет, n (%)	154 (15)	130–173
ХОБЛ, n (%)	72 (7)	56–88
Мультифокальный атеросклероз, n (%)	82 (8)	65–98
ХСН по NYHA I, n (%)	40 (3,9)	29–53
ХСН по NYHA II, n (%)	391 (38,1)	352–411
ХСН по NYHA III, n (%)	464 (45,2)	422–482
ХСН по NYHA IV, n (%)	131 (12,8)	109–150
Стенокардия, II класс по CCS, n (%)	215 (21)	186–236
Стенокардия, III класс по CCS, n (%)	687 (67)	640–698
Стенокардия, IV класс по CCS, n (%)	124 (12)	102–142
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	790 (77)	743–795
Тест с шестиминутной ходьбой, м	391,18±64,1	387–395

Примечание. ДИ – доверительный интервал, EuroSCORE – оценки риска при кардиохирургических операциях (аддитивные показатели), ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, NYHA – классификация выраженности хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации New York Heart Association, CCS – Канадское общество сердечно-сосудистых заболеваний.

Note. ДИ – confidence interval; EuroSCORE – European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, ХОБЛ – chronic obstructive pulmonary disease, ХСН – chronic heart failure, NYHA – New York Heart Association Functional Classification, CCS – Canadian Cardiovascular Society.

тры флоуметрии, заключались в том, что после осмотра анастомоза не возникало никаких подозрений в отношении его работы, а изменённые параметры ТТФМ можно объяснить влиянием множества факторов. Отсутствие стандартизированных методов выполнения и интерпретации параметров флоуметрии в сочетании с несуществующими стандартизированными пороговыми значениями ТТФМ всё ещё представляет субъективный аспект

Таблица 2. Гемодинамические характеристики кондуитов после остановки искусственного кровообращения

Table 2. Hemodynamic characteristics of conduits after cardiopulmonary bypass

Шунтируемая КА	Pi		Q _{mean}	
	Значение	95% ДИ	Значение	95% ДИ
T-графт				
ПНА (n=271)	2,3±0,87	2,07–2,53	33,8±20,7	28,41–39,19
ЗБВ (n=208)	2,1±0,9	1,83–2,34	41±20,17	33,78–47,02
ВТК (n=147)	2,8±0,34	2,74–2,86	42,02±8,19	40,49–43,55
ВГА in situ				
ПНА (n=722)	2,69±1,44	2,52–2,86	39,6±20,2	38,17–41,03
ЗБВ (n=212)	2,77±1,07	2,56–3,08	32,49±13,85	30,41–34,57
ВТК (n=173)	2,33±0,98	2,09–2,57	50,13±27,36	43,51–56,75
БПВ				
ЗБВ (n=245)	2,4±0,93	2,3–2,5	39,75±18,78	37,65–41,85
ВТК (n=234)	2,46±0,96	2,33–2,59	39,38±21,26	36,4–42,36

Примечание. БПВ – большая подкожная вена, ВГА – внутренняя грудная артерия, ВТК – ветвь тупого края, ДИ – доверительный интервал, ЗБВ – заднебоковая вена, ПНА – передняя нисходящая артерия, ПКА – правая коронарная артерия, Pi – индекс периферического сопротивления, Q_{mean} – средняя объёмная скорость кровотока.
Note. БПВ – great saphenous vein, ВГА – internal thoracic artery, ВТК – branch of the obtuse edge, ДИ – confidence interval, ЗБВ – posterolateral vein, ПНА – anterior descending artery, ПКА – right coronary artery, ПНА – posterior interventricular artery, Pi – peripheral resistance index, Q_{mean} – average volumetric blood flow velocity.

для необходимости пересмотра трансплантата. Неоднородность исследований и их результатов способствовали различным результатам диагностической точности ТТФМ. Однако безусловным останется тот факт, что метод позволяет выявлять действительно функционирующие шунты – истинно положительный результат. Ложноположительные результаты (неработающие шунты с низким значением индекса периферического сопротивления и/или высоким значением средней объёмной скорости кровотока) крайне редки. Остаётся открытым вопрос, касающийся идентификации ложноотрицательных результатов. Именно ложноотрицательные результаты приводят к ненужным ревизиям анастомозов [4]. Di Giammarco и соавт. показали, что диагностическую точность ТТФМ можно увеличить до 100%, если объединить этот метод с высокочастотным эхокардиальным ультразвуковым исследованием (HR-ECUS) [18, 19], которое позволяет визуализировать анастомоз и коронарное русло и выявить причину нарушения кровотока. Однако реализация данного метода требует дорогостоящего оборудования, в связи с чем HR-ECUS распространён значительно в меньшей степени, чем ТТФМ.

Причина несостоятельности коронарных шунтов во время операции и в раннем послеоперационном периоде в большинстве случаев является следствием технической ошибки: дефекта формирования анастомоза, повреждения шунта или шунтируемой артерии, изгиба кондуита. В отдалённом периоде причина несостоятельности шунта – влияние различных факторов, которые приводят к гиперплазии интимы, прогрессированию атеросклероза не только в нативной артерии, но и в трансплантате и, как следствие, к его тромботической окклюзии. После формирования анастомоза между трансплантатом и

Таблица 3. Факторы, влияющие на значение индекса периферического сопротивления (Pi)

Table 3. Factors affecting the value of the peripheral resistance index (Pi)

Факторы	OR	95% ДИ	p
Степень проксимального стеноза, %	0,987	0,975–0,999	0,034
T-графт, пограничный стеноз (<70%)	1,699	1,101–2,62	0,017
T-графт, пограничный стеноз / окклюзия	4,12	2,75–5,89	0,022
Тип кондуита	0,298	0,141–0,632	0,002
Диаметр шунтируемой артерии	0,21	0,112–0,395	0,001
Фиброз, кальциноз сосудистой стенки	2,25	0,98–5,18	0,05

Примечание (здесь и в табл. 4). OR – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.
Note (here and in Table 4). OR – odds ratio, ДИ – confidence interval.

Таблица 4. Результаты множественного регрессионного анализа для значения средней объёмной скорости кровотока (Q_{mean})

Table 4. Results of multiple regression analysis for the value of the mean volumetric blood flow velocity (Q_{mean})

Факторы	OR	95% ДИ	p
Степень проксимального стеноза	1,001	0,995–1,027	0,195
T-графт, пограничный стеноз (<70%)	1,841	1,112–3,05	0,018
T-графт, пограничный стеноз / окклюзия	3,91	2,21–4,65	0,041
Тип кондуита	0,714	0,314–1,627	0,423
Диаметр шунтируемой артерии	0,463	0,21–1,022	0,05
Фиброз, кальциноз сосудистой стенки	1,21	0,63–2,34	0,56

КА в силу вступают определённые законы, которые неуклонно ведут к окклюзии кондуита.

Проведённое нами исследование показало, что, помимо предикторов окклюзии шунтов, существуют факторы, которые влияют на параметры гемодинамики в кондуите. Такими факторами стали анатомические особенности шунтируемой КА, включающие в себя состояние сосудистой стенки, степень проксимального стеноза КА и её диаметр. Кроме того, определённое влияние на параметры флоуметрии оказывала тактика реваскуляризации: тип кондуита и способ шунтирования. Однако, рассматривая воздействие факторов на индекс периферического сопротивления, мы установили, что на значение Pi влияют только анатомические особенности шунтированной КА – состояние сосудистой стенки и её диаметр. Таким образом, с хирургической точки зрения оказание влияния на индекс периферического сопротивления становится маловероятным.

На значение средней объёмной скорости кровотока влияли умеренный стеноз крупной КА в сочетании с её диаметром более 2,0 мм, использование композитного шунтирования и использование аутовены. Следовательно, исключение всех или части указанных факторов придаёт шунту более выгодное в гемодинамическом плане положение, что, в свою очередь, оказывает влияние на его функциональность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На значения параметров интраоперационной флоуметрии коронарных шунтов влияют такие параметры, как диаметр КА, степень проксимального стеноза КА, состояние сосудистой стенки, сочетание стеноза и окклюзии. На индекс периферического сопротивления (Pi) оказывают влияние диаметр КА (OR=0,21;

$p=0,001$); степень проксимального стеноза КА ($OR=0,987$; $p=0,034$); состояние сосудистой стенки ($OR=2,25$; $p=0,05$); тип используемого кондуита ($OR=0,298$; $p=0,002$); способ шунтирования ($OR=1,699$; $p=0,017$), а также сочетание стеноза и окклюзии при комбинированном шунтировании ($OR=4,12$; $p=0,022$). На значение средней объёмной скорости кровотока влияют способ шунтирования ($OR=1,841$; $p=0,018$); сочетание окклюзии и пограничного стеноза при комбинированном шунтировании ($OR=3,91$; $p=0,041$); диаметр шунтируемой артерии ($OR=0,423$; $p=0,05$). Именно поэтому исключение указанных факторов придаёт шунту более выгодное гемодинамическое положение, которое будет выявляться при интраоперационной флоуметрии.

Соответствие принципам этики. Проведение научного исследования одобрено Этическим комитетом ФГБУ ФЦССХ (протокол № 60 от 09.10.2021).

Ethics approval. The scientific study was approved by the Ethics Committee of the Federal Center for Cardiovascular Surgery (protocol No. 60 dated 2021 Oct 09).

Информация об авторах / Information about the authors

Базылев Владлен Владленович – д-р мед. наук, проф., гл. врач ФГБУ ФЦССХ. ORCID: 0000-0001-6089-9722

Тунгузов Дмитрий Сергеевич – канд. мед. наук, зам. гл. врача по хирургии ФГБУ ФЦССХ. ORCID: 0000-0001-9272-7423

✉ **Сенжапов Ильгиз Якубович** – сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 1 ФГБУ ФЦССХ. Адрес: Россия, 440062, Пенза, ул. Стасова, д. 6; e-mail: senzhapov1991@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7101-2760

Гаранян Давид Норайрович – сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 1 ФГБУ ФЦССХ. ORCID: 0000-0002-0682-3353

Микуляк Артур Иванович – канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург, зав. кардиохирургическим отделением № 1 ФГБУ ФЦССХ. ORCID: 0000-0002-9519-5036

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis of work.

Вклад авторов. В.В. Базылев, Д.С. Тунгузов – концепция и дизайн работы; А.И. Микуляк – сбор и анализ данных, написание текста статьи; И.Я. Сенжапов – статистическая обработка данных, написание текста статьи; Д.Н. Гаранян – сбор и анализ данных, написание текста статьи.

Authors' contribution. V.V. Bazylev, D.S. Tungusov – concept and design of study; A.I. Mikulyak – data collection and analysis, article writing; I.Ya. Senzhapov – statistical data processing, article writing; D.N. Garanyan – data collection and analysis, article writing.

Vladlen V. Bazylev – MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., chief physician, Federal Center for Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0001-6089-9722

Dmitry S. Tungusov – MD, Cand. Sci. (Med.), deputy chief physician, Federal Center for Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0001-9272-7423

✉ **Ilgiz Ya. Senzhapov** – cardiovascular surgeon, Federal Center for Cardiovascular Surgery. Address: Russia, 440062, Penza, Stasova Str., 6; e-mail: senzhapov1991@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7101-2760

David N. Garanyan – cardiovascular surgeon, Federal Center for Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0002-0682-3353

Artur I. Mikulyak – MD, Cand. Sci. (Med.), cardiovascular surgeon, Federal Center for Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0002-9519-5036

ЛИТЕРАТУРА

- Desai N.D., Miwa S., Kodama D., et al. A randomized comparison of intraoperative indocyanine green angiography and transit-time flow measurement to detect technical errors in coronary bypass grafts // *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006. Vol. 132, N 3. P. 585–594. doi: 10.1016/j.jtcvs.2005.09.061
- Singh S.K., Desai N.D., Chikazawa G., et al. The Graft Imaging to Improve Patency (GRIIP) clinical trial results // *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010. Vol. 139, N 2. P. 294–301. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.09.048
- Di Giammarco G., Canosa C., Foschi M., et al. Intraoperative graft verification in coronary surgery: increased diagnostic accuracy adding high-resolution epicardial ultrasonography to transit-time flow measurement // *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014. Vol. 45, N 3. P. e41–45. doi: 10.1093/ejcts/ezt580
- Handa T., Orihashi K., Nishimori H., et al. Maximal blood flow acceleration analysis in the early diastolic phase for in situ internal thoracic artery bypass grafts: a new transit-time flow measurement predictor of graft failure following coronary artery bypass grafting // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015. Vol. 20, N 4. P. 449–457. doi: 10.1093/icvts/ivu448
- Hiraoka A., Fukushima S., Miyagawa S., et al. Quantity and quality of graft flow in coronary artery bypass grafting is associated with cardiac computed tomography study-based anatomical and functional parameters // *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017. Vol. 52, N 5. P. 909–916. doi: 10.1093/ejcts/ezx210
- De Leon M., Stanham R., Soca G., Dayan V. Do flow and pulsatility index within the accepted ranges predict long-term outcomes after coronary artery bypass grafting? // *Thorac Cardiovasc Surg.* 2020. Vol. 68, N 2. P. 162–168. doi: 10.1055/s-0037-1600116
- Thuijsa D.J.F.M., Bekkera M.W.A., Taggart D.P., et al. Improving coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis on the impact of adopting transit-time flow measurement // *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019. Vol. 56, N 4. P. 654–663. doi: 10.1093/ejcts/ezz075
- Oshima H., Tokuda Y., Araki Y., et al. Predictors of early graft failure after coronary artery bypass grafting for chronic total occlusion // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016. Vol. 23, N 1. P. 142–149. doi: 10.1093/icvts/iwv084
- Harahsheh B. Transit time flowmetry in coronary artery bypass grafting-experience at Queen Alia Heart Institute, Jordan // *Oman Med J.* 2012. Vol. 27, N 6. P. 475–477. doi: 10.5001/omj.2012.113
- Onorati F., Santarpino G., Lerosé M.A., et al. Intraoperative behavior of arterial grafts in the elderly and the young: a flowmetric systematic analysis // *Heart Vessels.* 2008. Vol. 23, N 5. P. 316–324. doi: 10.1007/s00380-008-1055-8
- Santarpino G., Onorati F., Scalas C., et al. Radial artery achieves better flowmetric results than saphenous vein in the elderly // *Heart Vessels.* 2009. Vol. 24, N 2. P. 108–115. doi: 10.1007/s00380-008-1095-0
- Cerqueira Neto F.M., Guedes M.A., Soares L.E., et al. Flowmetry of left internal thoracic artery graft to left anterior descending artery: comparison between on-pump and off-pump surgery // *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2012. Vol. 27, N 2. P. 283–289. doi: 10.5935/1678-9741.20120045
- Gao G., Zheng Z., Pi Y., et al. Aspirin plus clopidogrel therapy increases early venous graft patency after coronary artery bypass surgery a single-center, randomized, controlled trial // *J Am Coll Cardiol.* 2010. Vol. 56, N 20. P. 1639–1643. doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.104

14. Genoni M., Odavic D., Loblein H., Dzemali O. Use of the eSVS Mesh: external vein support does not negatively impact early graft patency // *Innovations (Phila)*. 2013. Vol. 8, N 3. P. 211–214. doi: 10.1097/IMI.0b013e3182a326ed
15. Hatada A., Yoshimasu T., Kaneko M., et al. Relation of waveform of transit-time flow measurement and graft patency in coronary artery bypass grafting // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007. Vol. 134, N 3. P. 789–791. doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.04.054
16. Jelenc M., Jelenc B., Klokocovnik T., et al. Understanding coronary artery bypass transit time flow curves: role of bypass graft compliance // *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014. Vol. 18, N 2. P. 164–168. doi: 10.1093/icvts/ivt457
17. Kim H.J., Lee T.Y., Kim J.B., et al. The impact of sequential versus single anastomoses on flow characteristics and mid-term patency of saphenous vein grafts in coronary bypass grafting // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011. Vol. 141, N 3. P. 750–754. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.05.037
18. Di Giammarco G., Marinelli D. Intraoperative graft assessment and imaging of native coronary arteries // *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018. Vol. 34, Suppl. 3. P. 297–301. doi: 10.1007/s12055-018-0697-0
19. Ohmes L.B., Di Franco A., Di Giammarco G., et al. Techniques for intraoperative graft assessment in coronary artery bypass surgery // *J Thorac Dis*. 2017. Vol. 9, Suppl. 4. P. S327–S332. doi: 10.21037/jtd.2017.03.77

REFERENCES

1. Desai ND, Miwa S, Kodama D, et al. A randomized comparison of intraoperative indocyanine green angiography and transit-time flow measurement to detect technical errors in coronary bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;132(3):585–594. doi: 10.1016/j.jtcvs.2005.09.061
2. Singh SK, Desai ND, Chikazawa G, et al. The Graft Imaging to Improve Patency (GRIIP) clinical trial results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139(2):294–301. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.09.048
3. Di Giammarco G, Canosa C, Foschi M, et al. Intraoperative graft verification in coronary surgery: increased diagnostic accuracy adding high-resolution epicardial ultrasonography to transit-time flow measurement. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;45(3):e41–45. doi: 10.1093/ejcts/ezt580
4. Handa T, Orihashi K, Nishimori H, et al. Maximal blood flow acceleration analysis in the early diastolic phase for in situ internal thoracic artery bypass grafts: a new transit-time flow measurement predictor of graft failure following coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015;20(4):449–457. doi: 10.1093/icvts/ivu448
5. Hiraoka A, Fukushima S, Miyagawa S, et al. Quantity and quality of graft flow in coronary artery bypass grafting is associated with cardiac computed tomography study-based anatomical and functional parameters. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;52(5):909–916. doi: 10.1093/ejcts/ezx210
6. De Leon M, Stanham R, Soca G, Dayan V. Do flow and pulsatility index within the accepted ranges predict long-term outcomes after coronary artery bypass grafting? *Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;68(2):162–168. doi: 10.1055/s-0037-1600116
7. Thuijsa DJFM, Bekkera MWA, Taggart DP, et al. Improving coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis on the impact of adopting transit-time flow measurement. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019;56(4):654–663. doi: 10.1093/ejcts/ezz075
8. Oshima H, Tokuda Y, Araki Y, et al. Predictors of early graft failure after coronary artery bypass grafting for chronic total occlusion. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;23(1):142–149. doi: 10.1093/icvts/ivw084
9. Harahsheh B. Transit time flowmetry in coronary artery bypass grafting- experience at Queen Alia Heart Institute, Jordan. *Oman Med J*. 2012;27(6):475–477. doi: 10.5001/omj.2012.113
10. Onorati F, Santarpino G, Lerose MA, et al. Intraoperative behavior of arterial grafts in the elderly and the young: a flowmetric systematic analysis. *Heart Vessels*. 2008;23(5):316–324. doi: 10.1007/s00380-008-1055-8
11. Santarpino G, Onorati F, Scalas C, et al. Radial artery achieves better flowmetric results than saphenous vein in the elderly. *Heart Vessels*. 2009;24(2):108–115. doi: 10.1007/s00380-008-1095-0
12. Cerqueira Neto FM, Guedes MA, Soares LE, et al. Flowmetry of left internal thoracic artery graft to left anterior descending artery: comparison between on-pump and off-pump surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2012;27(2):283–289. doi: 10.5935/1678-9741.20120045
13. Gao G, Zheng Z, Pi Y, et al. Aspirin plus clopidogrel therapy increases early venous graft patency after coronary artery bypass surgery a single-center, randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(20):1639–1643. doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.104
14. Genoni M, Odavic D, Loblein H, Dzemali O. Use of the eSVS Mesh: external vein support does not negatively impact early graft patency. *Innovations (Phila)*. 2013;8(3):211–214. doi: 10.1097/IMI.0b013e3182a326ed
15. Hatada A, Yoshimasu T, Kaneko M, et al. Relation of waveform of transit-time flow measurement and graft patency in coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;134(3):789–791. doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.04.054
16. Jelenc M, Jelenc B, Klokocovnik T, et al. Understanding coronary artery bypass transit time flow curves: role of bypass graft compliance. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;18(2):164–168. doi: 10.1093/icvts/ivt457
17. Kim HJ, Lee TY, Kim JB, et al. The impact of sequential versus single anastomoses on flow characteristics and mid-term patency of saphenous vein grafts in coronary bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(3):750–754. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.05.037
18. Di Giammarco G, Marinelli D. Intraoperative graft assessment and imaging of native coronary arteries. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;34(Suppl 3):297–301. doi: 10.1007/s12055-018-0697-0
19. Ohmes LB, Di Franco A, Di Giammarco G, et al. Techniques for intraoperative graft assessment in coronary artery bypass surgery. *J Thorac Dis*. 2017;9(Suppl 4):S327–S332. doi: 10.21037/jtd.2017.03.77

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.01.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 17.05.2022

Статья опубликована / Article published: 26.09.2022

Фармакогенетика новых пероральных антикоагулянтов

Б.А. Азимова^{1,2}, К.Ю. Николаев^{2,3}, А.С. Воробьев^{1,2}, И.А. Урванцева^{1,2}

¹ БУ ХМАО-Югры «Окружной кардиологический диспансер “Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии”», Сургут, Россия;

² БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», Сургут, Россия;

³ НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр – Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В обзоре представлены современные данные об исследованиях, изучающих влияние генетических полиморфизмов на эффективность и безопасность терапии новыми пероральными антикоагулянтами. Установлено, что печёночная карбоксилэстераза, кодируемая геном *CES1*, и P-гликопротеин, кодируемый геном *ABCB1*, оказывают существенное влияние на фармакокинетику дабигатрана. Роль генов, кодирующих ферменты глюкуронизации (*UGT2B15*, *UGT1A9*, *UGT2B7*), участвующих в метаболизме активного дабигатрана, изучена недостаточно. У пациентов с полиморфизмом rs4148738 гена *ABCB1* отмечено повышение пиковой концентрации апиксабана. Полиморфизмы rs776746 и rs77674 гена *CYP3A5* оказывают большое влияние на концентрацию апиксабана у пациентов азиатской популяции, увеличивая риск развития кровотечений. Влияние распространённых генетических вариантов гена сульфотрансферазы *SULT1A1* на метаболизм апиксабана ещё не исследовано. Исследование белка BCRP, кодируемого геном *ABCG2*, на фармакокинетику апиксабана – малоизученное и многообещающее направление. *ABCB1* и *CYP3A4* системы цитохрома P450 оказывают влияние на метаболизм ривароксабана, однако число исследований, посвящённых изучению влияния полиморфизмов этих генов на фармакокинетику ривароксабана, ограничено. Таким образом, целесообразно проведение масштабных популяционных исследований для уточнения клинической значимости генотипирования целевых пациентов, принимающих новые пероральные антикоагулянты.

Ключевые слова: дабигатран, апиксабан, ривароксабан, фармакогенетика, эффективность, безопасность

Для цитирования: Азимова Б.А., Николаев К.Ю., Воробьев А.С., Урванцева И.А. Фармакогенетика новых пероральных антикоагулянтов. *CardioСоматика*. 2022. Т. 13, № 3. С. 162–167. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS107195>

REVIEW

Pharmacogenetics of new oral anticoagulants

Bella A. Azimova^{1,2}, Konstantin Yu. Nikolayev^{2,3}, Anton S. Vorobyov^{1,2}, Irina A. Urvantseva^{1,2}

¹ District Cardiological Dispensary Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery, Surgut, Russia;

² Surgut State University, Surgut, Russia;

³ Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of RAS, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

The review presents modern studies the effect of genetic polymorphisms on the efficiency and safety of therapy with new oral anticoagulants. Hepatic carboxylesterase encoded by the *CES1* gene and P-glycoprotein encoded by the *ABCB1* gene affect dabigatran pharmacokinetics. The role of glucuronidation enzymes (*UGT2B15*, *UGT1A9*, *UGT2B7*) involved in active dabigatran metabolism is poorly understood. An increase in the peak apixaban concentration was noted in patients with the rs4148738 polymorphism of the *ABCB1* gene. Polymorphisms rs776746 and rs77674 of the *CYP3A5* gene affect concentration of apixaban in Asian patients and thus increased the bleeding risk. The effect *SULT1A1* sulfotransferase on the metabolism of apixaban has yet to be studied. The BCRP protein encoded by the *ABCG2* gene is a poorly studied but promising direction for the pharmacokinetics of apixaban. *ABCB1* and *CYP3A4* of the cytochrome P450 system affect the rivaroxaban metabolism, however, the number of studies devoted to examining the effect of polymorphisms of these genes on the rivaroxaban pharmacokinetics limited. Thus, large studies are needed to clarify the clinical relevance of genotyping in target patients taking new oral anticoagulants.

Keywords: dabigatran, apixaban, rivaroxaban, pharmacogenetics, efficiency, safety

For citation: Azimova BA, Nikolayev KYu, Vorobyov AS, Urvantseva IA. Pharmacogenetics of new oral anticoagulants. *Cardiosomatics*. 2022;13(3):162–167. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS107195>

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

НОАК – новые оральные антикоагулянты

ОНВ – однонуклеотидный вариант

ФП – фибрилляция предсердий

ABCB1 – ген P-гликопротеина

ABCG2 – ген белка устойчивости к раку молочной железы (BCRP)

BCRP – белок устойчивости к раку молочной железы

CES1 – печёночная карбоксилэстераза 1

CYP3A5 – цитохром P450 3A5

CYP3A4 – цитохром P450 3A4

SULT – сульфотрансфераза

SULT1A1 – сульфотрансфераза 1A1

UGT – уридин-5-дифосфат глюкуронилтрансфераза, УДФ-глюкуронилтрансфераза

UGT1A9 – УДФ-глюкуронилтрансфераза 1A9

UGT2B7 – УДФ-глюкуронилтрансфераза 2B7

UGT2B15 – УДФ-глюкуронилтрансфераза 2B15

ОБОСНОВАНИЕ

Тромбоэмболические осложнения у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), в частности ишемический инсульт и системные эмболии, являются одними из самых серьезных [1]. Антагонисты витамина К (варфарин) длительное время применяли для лечения и профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП [2]. Главным недостатком этой группы препаратов считают постоянный контроль международного нормализованного отношения и большое число межлекарственных взаимодействий [3], что приводит к снижению приверженности к лечению и повышению риска возникновения неблагоприятных событий, в том числе геморрагических осложнений [4]. Для преодоления ограничений, связанных с применением антагонистов витамина К, была создана группа новых оральных антикоагулянтов (НОАК), включающая в том числе дабигатран, ривароксабан и апиксабан [2].

Увеличение числа назначений препаратов этой группы приводит к повышению частоты кровотечений, которые требуют госпитализации. Отмечено, что в Великобритании на каждые 10% увеличения назначения НОАК врачами общей практики относительно остальных антикоагулянтов регистрировали увеличение числа геморрагических осложнений на 0,9%. При этом с началом использования данной группы препаратов в этой стране с 2011 по 2016 год наблюдали 4929 дополнительных случаев экстренной госпитализации по поводу кровотечений [5, 6].

Дабигатран является прямым конкурентным ингибитором тромбина. После всасывания при помощи печёночной карбоксилэстеразы 1 (CES1) дабигатрана этексилат превращается в активную форму – дабигатран [7]. Большую роль в метаболизме этого препарата играют печёночная карбоксилэстераза, кодируемая геном *CES1*, а также Р-гликопротеин, кодируемый геном *ABCB1*. Дабигатран не метаболизируется изоферментами цитохрома P450 печени и не меняет их активности [8]. Помимо *CES1* и *ABCB1* в его метаболизме (элиминации) участвуют ферменты глюкуронизации (UGT) UGT2B15, UGT1A9 и UGT2B7 [1, 9].

Остальные представители группы НОАК (ривароксабан и апиксабан) – это прямые обратимые ингибиторы фактора Ха. Оба они являются субстратом для Р-гликопротеина, кодируемого геном *ABCB1*. Немаловажную роль в их метаболизме играют изоферменты системы цитохрома P450, сульфотрансферазы (SULT), а также белок устойчивости к раку молочной железы (BCRP), кодируемый геном *ABCG2* [2, 10].

С появлением НОАК резко возросло количество назначений данной группы препаратов, что сопровождается увеличением числа геморрагических осложнений на фоне терапии. За последнее время проведено немало исследований, направленных на изучение влияния фармакогенетических факторов на эффективность и безопасность лечения НОАК. Однако, несмотря на это, особенности фармакогенетики НОАК остаются недостаточно изученными [11].

Цель исследования – проанализировать современные данные о влиянии генетических механизмов на эффективность и безопасность терапии НОАК.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Поиск и анализ публикаций по указанной проблеме проводили за период с 2001 по 2021 год в электронных базах данных и библиотеках MEDLINE / PubMed, eLIBRARY и Google Scholar по следующим ключевым словам (на русском и английском языке): «дабигатран», «апиксабан», «ривароксабан», «фармакогенетика», «эффективность», «безопасность», «dabigatran», «arixaban»,

«rivaroxaban», «pharmacogenetics», «efficiency», «safety». В представленном обзоре литературы рассматривали только статьи, имеющие полнотекстовый доступ. В итоге нами проанализировано 45 источников, из которых отобрано 30.

ОБСУЖДЕНИЕ

ДАБИГАТРАН

Печёночная карбоксилэстераза, кодируемая геном *CES1*

В крупном исследовании RE-LY оценивали относительный риск развития геморрагических событий у пациентов европейского происхождения с неклапанной ФП и факторами риска возникновения тромбоэмболических осложнений. У обладателей полиморфизма rs2244613 гена *CES1* отмечено снижение остаточной равновесной концентрации дабигатрана в крови на 15% и уменьшение относительного риска развития кровотечений на 27%, а также наблюдалась тенденция к снижению риска возникновения «крупных» кровотечений [12]. Также в исследовании RE-LY изучали полиморфизм rs8192935 гена *CES1*. Зарегистрировано снижение пиковой равновесной концентрации у обладателей полиморфизма rs8192935 гена *CES1*. Присутствие минорных аллелей rs8192935 *CES1* не приводило к клинически существенным изменениям частоты ишемических и геморрагических осложнений [12].

В исследовании С. Dimatteo и соавт. исследовали эффективность дабигатрана у пациентов европейского происхождения с ФП по полиморфизму rs8192935 гена *CES1*. Обнаружено, что у гетерозигот имеет место снижение остаточной равновесной концентрации дабигатрана на 3%, у гомозигот – на 11% [13].

В работе Q. Ji и соавт. оценивали влияние полиморфизмов rs8192935 и rs2244613 гена *CES1* на риск возникновения кровотечений у пациентов азиатского происхождения с неклапанной ФП, которые находились на терапии дабигатраном. Исследование показало, что минорный аллель (C) rs8192935 гена *CES1* ассоциировался с низкими значениями концентрации дабигатрана в плазме крови и активированного частичного тромбопластинового времени. Минорный аллель (A) rs2244613 гена *CES1* был связан с повышенной концентрацией дабигатрана в крови и более высокими рисками незначительных кровотечений [14].

Р-гликопротеин, кодируемый геном *ABCB1*

В исследовании I. Gouin-Thibault и соавт. изучали полиморфизмы rs2032582 и rs1045642 гена *ABCB1* у пациентов европейского происхождения с неклапанной ФП, принимавших дабигатран отдельно или совместно с кларитромицином. Установлено, что генотип по *ABCB1* не оказывал значимого влияния на фармакокинетику препарата. Отмечено двукратное повышение концентрации дабигатрана независимо от генотипа по *ABCB1* при использовании его совместно с кларитромицином [15].

В исследовании С. Dimatteo и соавт. не было обнаружено значительного влияния однонуклеотидного варианта (ОНВ) rs4148738 гена *ABCB1* на концентрацию дабигатрана в крови [13].

В исследовании RE-LY выявлено, что минорный аллель rs4148738 гена *ABCB1* способствовал повышению пиковой равновесной концентрации дабигатрана на 12%, но не ассоциировался с развитием геморрагических и тромбоэмболических событий [12].

Д.А. Сычёвым и соавт. изучалось влияние ОНВ гена *ABCB1* на уровни равновесных концентраций дабигатрана у пациентов европейского происхождения после эндопротезирования коленного сустава. Авторами подтверждено, что носительство ОНВ C3435T *ABCB1* может играть важную роль в изменении концентрации дабигатрана, однако данных о влиянии ОНВ rs4148738 гена *ABCB1* на пиковую концентрацию дабигатрана не получено [16].

В систематическом обзоре и метаанализе Q. Xie и соавт. показано, что полиморфизм rs4148738 гена *ABCB1* не влияет на фармакокинетику дабигатрана [17].

Ферменты глюкуронизации UGT2B15, UGT1A9, UGT2B7

Влияние полиморфизмов генов, кодирующих ферменты UGT1A9, UGT2B7 и UGT2B15, на системное воздействие дабигатрана до настоящего времени не изучалось. Основным и представляющим наибольший интерес ферментом, участвующим в элиминации дабигатрана, является UGT2B15 [18].

X. He и соавт. исследовали ассоциации носительства ОНВ гена *UGT2B15* и концентрации лекарственных средств, метаболизирующихся сходным с дабигатраном путём. Обнаружено, что носительство аллеля A rs1902023 гена *UGT2B15* ассоциировано со снижением клиренса оксазепамы, увеличивая тем самым риск развития нежелательных реакций. В связи с этим существует гипотеза, о том, что этот ОНВ может оказывать существенное влияние на метаболизм лекарственных средств, являющихся субстратами для UGT2B15, в частности на метаболизм дабигатрана. В исследование включали здоровых добровольцев европейского происхождения [1, 19].

АПИКСАБАН

Р-гликопротеин, кодируемый геном *ABCB1*

Влияние на фармакокинетику апиксабана исследовали в исследовании C. Dimatteo, в котором участвовали пациенты европейской популяции с ФП по полиморфному маркеру rs4148738 гена *ABCB1*. Обладатели генотипа AA rs4148738 имели более высокие пиковые уровни апиксабана по сравнению с носителями аллеля G. В целом пиковые уровни апиксабана у носителей варианта *ABCB1* rs4148738 G оказались снижены на 26% у гетерозигот и на 32% – у гомозигот [20].

В работе A.B. Крюкова и соавт. оценивали пиковую концентрацию апиксабана по полиморфному маркеру rs1045642 гена *ABCB1* у пациентов европейской популяции с неклапанной ФП и кардиоэмболическим инсультом. В группах с различными генотипами по полиморфному маркеру rs1045642 гена *ABCB1* пиковая концентрация апиксабана статистически значимо не различалась [21].

Изоферменты системы цитохрома P450 (CYP3A5)

В работе S. Ueshima и соавт. авторы изучали влияние полиморфизма rs776746 гена *CYP3A5* на риск развития кровотечений у пациентов азиатской популяции с ФП, принимавших апиксабан. Гетерозиготные носители (генотип AG) имели умеренно сниженный метаболизм апиксабана, тогда как у гомозиготных (генотип GG) изофермент CYP3A5 не экспрессировался, что является фактором риска развития нежелательных реакций (в частности кровотечений) при приёме апиксабана [22]. В этом же исследовании исследовали влияние полиморфизма rs77674 гена *CYP3A5* на фармакокинетику апиксабана у пациентов азиатской популяции с ФП. Установлено, что пациенты с гомозиготным генотипом TT (rs77674) гена *CYP3A5* имели пониженные концентрации апиксабана в крови по сравнению с пациентами с генотипами CC и CT [22].

Сульфотрансфераза SULT1A1

Сульфотрансфераза SULT1A1 ответственна за сульфатирование о-деметил-апиксабана в о-деметилапиксабан сульфат. Однако влияние распространённых генетических вариантов гена *SULT1A1* на метаболизм апиксабана у пациентов ещё не исследовано [2, 23, 24].

Белок BCRP, кодируемый геном *ABCG2*

BCRP (белок устойчивости к раку молочной железы, кодируемый геном *ABCG2*) обеспечивает абсорбцию и выведение апиксабана из просвета кишечника и почечных канальцев. Влияние этого белка на фармакокинетику апиксабана является малоизученным и многообещающим направлением [2, 25].

В исследовании M. Gulilat и соавт. изучалось влияние генотипа rs2231142 *ABCG2* 421C >A на фармакокинетику апиксабана у пациентов кавказского происхождения с неклапанной ФП. Установлено, что пациенты с генотипом *ABCG2* 421C >A имеют повышенную концентрацию апиксабана в крови [26].

РИВАРОКСАБАН

Р-гликопротеин, кодируемый геном *ABCB1*

K. Ing Lorenzini и соавт. описан случай кровотечения из желудочно-кишечного тракта, предположительно ассоциированный с приёмом ривароксабана у пациента-носителя аллельных вариантов полиморфизмов rs2032582 и rs1045642 гена *ABCB1* [8, 27].

В исследовании I. Gouin-Thibault и соавт. оценивали влияние полиморфизмов rs2032582 и rs1045642 гена *ABCB1* на фармакокинетику ривароксабана у здоровых пациентов европейского происхождения, принимавших ривароксабан отдельно и совместно с кларитромицином. Отмечено двукратное повышение концентрации ривароксабана независимо от генотипа по *ABCB1* при одновременном использовании кларитромицина. Генотип по *ABCB1* не оказывал существенного влияния на фармакокинетику ривароксабана [8, 15].

Исследование 3 пациентов с «большим» кровотечением, связанным с остаточной концентрацией ривароксабана в крови >136 нг/мл в исследовании A.L. Sennesael и соавт., показало, что все они были гетерозиготны по rs1128503, rs2032582 и rs4148738 гена *ABCB1*. Двое пациентов оказались гетерозиготными, а один – гомозиготным по rs1045642 гена *ABCB1* [28].

Изоферменты системы цитохрома P450 (CYP3A4)

В исследовании D. Sychev и соавт. у пациентов после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей не обнаружено существенной разницы между изменениями концентрации ривароксабана в крови и носительством мутантных гаплотипов *ABCB1*-rs1045642/CYP3A4-rs35599367 и *ABCB1*-rs4148738/CYP3A4-rs35599367 по сравнению с соответствующими дикими гаплотипами [29]. Фармакогенетика ривароксабана на сегодняшний день изучена недостаточно [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведённых исследований, посвящённых фармакогенетике НОАК, демонстрируют несомненное влияние изменений генома на фармакокинетику новых оральных антикоагулянтов. Выполненные исследования свидетельствуют о том, что при назначении антикоагулянтной терапии необходимо учитывать межиндивидуальную вариабельность эффективности и безопасности НОАК, а также межлекарственное взаимодействие.

На сегодняшний день существует немало исследований, посвящённых изучению влияния генетических полиморфизмов на эффективность и безопасность терапии НОАК. Однако, несмотря на это, данная проблема требует дальнейшего изучения. Необходимо проведение более крупных популяционных исследований по изучению фармакогенетики новых пероральных антикоагулянтов в различных этнических группах.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ данных, написание, редактирование, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All

authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Материал статьи является частью бюджетной темы НИИ ТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, работа выполнена по Государственному заданию № АААА-А17-117112850280-2.

Funding source. The article is a part of the budget topic of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of RAS, the work was carried out according to the State task No. АААА-А17-117112850280-2.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Азимова Белла Абдулназыровна** – аспирант каф. кардиологии БУ ВО ХМАО-Югры СурГУ. Адрес: Россия, 628403, Сургут, пр-т Ленина, д. 1. E-mail: bella_azimova_surgut@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3190-3782

Николаев Константин Юрьевич – д-р мед. наук, проф. каф. кардиологии БУ ВО ХМАО-Югры СурГУ, зав. лаб. неотложной терапии НИИ ТПМ. E-mail: nikolaevky@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4601-6203; eLibrary SPIN: 6638-2290

Воробьев Антон Сергеевич – канд. мед. наук, доц. каф. кардиологии, вед. науч. сотр. НОЦ БУ ВО ХМАО-Югры СурГУ. E-mail: a.s.vorobyov@google.com; ORCID: 0000-0001-7014-2096; eLibrary SPIN: 1756-6168

Урванцева Ирина Александровна – канд. мед. наук, зав. каф. кардиологии БУ ВО ХМАО-Югры СурГУ, гл. врач БУ ХМАО-Югры ОКД ЦДиССХ. E-mail: priem@cardioc.ru; ORCID: 0000-0002-5545-9826; eLibrary SPIN: 3495-6523

✉ **Bella A. Azimova** – graduate student, Surgut State University. Address: 1 Lenin Ave., 628403, Surgut, Russia. E-mail: bella_azimova_surgut@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3190-3782

Konstantin Yu. Nikolayev – MD, D. Sci. (Med.), Prof., laboratory head, Surgut State University, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine. E-mail: nikolaevky@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4601-6203; eLibrary SPIN: 6638-2290

Anton S. Vorobyov – MD, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., leading researcher, Surgut State University. E-mail: a.s.vorobyov@google.com; ORCID: 0000-0001-7014-2096; eLibrary SPIN: 1756-6168

Irina A. Urvantseva – MD, Cand. Sci. (Med.), department head, chief physician, Surgut State University, Regional Cardiological Dispensary. E-mail: priem@cardioc.ru; ORCID: 0000-0002-5545-9826; eLibrary SPIN: 3495-6523

ЛИТЕРАТУРА

- Савинова А.В., Добродеева В.С., Петрова М.М., и др. Фармакокинетика и фармакогенетика дабигатрана // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021. Т. 17, № 1. С. 146–152. doi: 10.20996/1819-6446-2021-01-04
- Савинова А.В., Петрова М.М., Шнайдер Н.А., и др. Фармакокинетика и фармакогенетика аписабана // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020. Т. 16, № 5. С. 852–860. doi: 10.20996/1819-6446-2020-10-1
- Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K., et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism // *N Engl J Med*. 2009. Vol. 361, N 24. P. 2342–2352. doi: 10.1056/NEJMoa0906598
- Ross S., Pare G. Pharmacogenetics of antiplatelets and anticoagulants: a report on clopidogrel, warfarin and dabigatran // *Pharmacogenomics*. 2013. Vol. 14, N 13. P. 1565–1572. doi: 10.2217/pgs.13.149
- Мирзаев К.Б., Ивашенко Д.В., Володин И.В., и др. Новые фармакогенетические маркеры риска кровотечений на фоне применения прямых оральных антикоагулянтов // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020. Т. 16, № 5. С. 670–677. doi: 10.20996/1819-6446-2020-10-05
- Alfirevic A., Downing J., Daras K., et al. Has the introduction of direct oral anticoagulants (DOACs) in England increased emergency admissions for bleeding conditions? A longitudinal ecological study // *BMJ Open*. 2020. Vol. 10, N 5. P. e033357. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033357
- Абдуллаев Ш.П., Мирзаев К.Б., Маммаев С.Н., и др. Распространенность полиморфного маркера rs2244613 гена карбоксилэстеразы 1 типа (CES1), ассоциированного с низким риском кровотечений при применении дабигатрана, у русских и в трех этнических группах Республики Дагестан // *Клиническая фармакология и терапия*. 2018. № 4. С. 87–90.
- Крюков А.В., Сычев Д.А., Терещенко О.В. Фармакогенетические аспекты применения новых оральных антикоагулянтов // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017. Т. 13, № 3. С. 416–421. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-416-421
- Ebner T., Wagner K., Wiene W. Dabigatran acylglucuronide, the major human metabolite of dabigatran: in vitro formation, stability, and pharmacological activity // *Drug Metab Dispos*. 2010. Vol. 38, N 9. P. 1567–1575. doi: 10.1124/dmd.110.033696
- Carlini E.J., Raftogianis R.B., Wood T.C., et al. Sulfation pharmacogenetics: SULT1A1 and SULT1A2 allele frequencies in Caucasian, Chinese and African-American subjects // *Pharmacogenetics*. 2001. Vol. 11, N 1. P. 57–68. doi: 10.1097/00008571-200102000-00007
- Ragia G., Manolopoulos V.G. Pharmacogenomics of anticoagulation therapy: the last 10 years // *Pharmacogenomics*. 2019. Vol. 20, N 16. P. 1113–1117. doi: 10.2217/pgs-2019-0149
- Paré G., Eriksson N., Lehr T., et al. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding // *Circulation*. 2013. Vol. 127, N 13. P. 1404–1412. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA
- Dimatteo C., D'Andrea G., Vecchione G., et al. Pharmacogenetics of dabigatran etexilate interindividual variability // *Thromb Res*. 2016. N 144. P. 1–5. doi: 10.1016/j.thromres.2016.05.025
- Ji Q., Zhang C., Xu Q., et al. The impact of ABCB1 and CES1 polymorphisms on dabigatran pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with atrial fibrillation // *Br J Clin Pharmacol*. 2020. Vol. 87, N 5. P. 2247–2255. doi: 10.1111/bcp.14646
- Gouin-Thibault I., Delavenne X., Blanchard A., et al. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin // *J Thromb Haemost*. 2017. Vol. 15, N 2. P. 273–283. doi: 10.1111/bcp.14646
- Сычев Д.А., Леванов А.Н., Шелехова Т.В., и др. Влияние полиморфизма генов ABCB1 и CES1 на уровни равновесных концентраций дабигатрана у пациентов после эндопротезирования коленного сустава // *Атеротромбоз*. 2018. № 1. С. 122–130. doi: 10.21518/2307-1109-2018-1-122-130
- Xie Q., Xiang Q., Mu G., et al. Effect of ABCB1 Genotypes on the Pharmacokinetics and Clinical Outcomes of New Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis // *Curr Pharm Des*. 2018. Vol. 24, N 30. P. 3558–3565. doi: 10.2174/1381612824666181018153641

18. Raymond J, Imbert L, Cousin T, et al. Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review // *J Pers Med*. 2021. Vol. 11, N 1. P. 37. doi: 10.3390/jpm11010037
19. He X., Hesse L.M., Hazarika S., et al. Evidence for oxazepam as an in vivo probe of UGT2B15: oxazepam clearance is reduced by UGT2B15 D85Y polymorphism but unaffected by UGT2B17 deletion // *Br J Clin Pharmacol*. 2009. Vol. 68, N 5. P. 721–730. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03519.x
20. Dimatteo C., D'Andrea G., Vecchione G., et al. ABCB1 SNP rs4148738 modulation of apixaban interindividual variability // *Thromb Res*. 2016. N 145. P. 24–26. doi: 10.1016/j.thromres.2016.07.005
21. Крюков А.В., Сычев Д.А., Андреев Д.А., и др. Особенности фармакокинетики аликсабана у больных в острый период кардиоэмболического инсульта // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016. Т. 12, № 3. С. 253–259. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-3-253-259
22. Ueshima S., Hira D., Fujii R., et al. Impact of ABCB1, ABCG2, and CYP3A5 polymorphisms on plasma trough concentrations of apixaban in Japanese patients with atrial fibrillation // *Pharm Genom*. 2017. Vol. 27, N 9. P. 329–336. doi: 10.1097/FPC.0000000000000294
23. Nagar S., Walther S., Blanchard R.L. Sulfoltransferase (SULT) 1A1 polymorphic variants *1, *2, and *3 are associated with altered enzymatic activity, cellular phenotype, and protein degradation // *Mol Pharmacol*. 2006. Vol. 69, N 6. P. 2084–2092. doi: 10.1124/mol.105.019240
24. Wang L., Raghavan N., He K., et al. Sulfation of o-demethyl apixaban: enzyme identification and species comparison // *Drug Metab Dispos*. 2009. Vol. 37, N 4. P. 802–808. doi: 10.1124/dmd.108.025593
25. Cusatis G., Sparreboom A. Pharmacogenomic importance of ABCG2 // *Pharmacogenomics*. 2008. Vol. 9, N 8. P. 1005–1009. doi: 10.2217/14622416.9.8.1005
26. Gulilat M., Keller D., Linton B., et al. Drug interactions and pharmacogenetic factors contribute to variation in apixaban concentration in atrial fibrillation patients in routine care // *J Thromb Thrombolysis*. 2020. Vol. 49, N 2. P. 294–303. doi: 10.1007/s11239-019-01962-2
27. Ing Lorenzini K., Daali Y., Fontana P., et al. Rivaroxaban-Induced Hemorrhage Associated with ABCB1 Genetic Defect // *Front Pharmacol*. 2016. N 7. P. 494. doi: 10.3389/fphar.2016.00494
28. Sennesael A.L., Larock A.S., Douxfils J., et al. Rivaroxaban plasma levels in patients admitted for bleeding events: Insights from a prospective study // *Thromb J*. 2018. N 16. P. 28. doi: 10.1186/s12959-018-0183-3
29. 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. Vol. 26, N 5. P. 413–420. doi: 10.1007/s40292-019-00342-4
30. Sweezy T., Mousa S.A. Genotype-guided use of oral antithrombotic therapy: A pharmacoeconomic perspective // *Per Med*. 2014. Vol. 11, N 2. P. 223–235. doi: 10.2217/pme.13.106

REFERENCES

1. Savinova AV, Dobrodeeva VS, Petrova MM, et al. Pharmacokinetics and Pharmacogenetics of Dabigatran. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(1):146–152. (In Russ). doi: 10.20996/1819-6446-2021-01-04
2. Savinova AV, Petrova MM, Shnyder NA, et al. Pharmacokinetics and Pharmacogenetics of Apixaban. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(5):852–860. (In Russ). doi: 10.20996/1819-6446-2020-10-1
3. 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):2342–2352. doi: 10.1056/NEJMoa0906598
4. Ross S, Pare G. Pharmacogenetics of antiplatelets and anticoagulants: a report on clopidogrel, warfarin and dabigatran. *Pharmacogenomics*. 2013;14(13):1565–1572. doi: 10.2217/pgs.13.149
5. Mirzaev KB, Ivashchenko DV, Volodin IV, et al. New Pharmacogenetic Markers to Predict the Risk of Bleeding During Taking of Direct Oral Anticoagulants. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(5):670–677. (In Russ). doi: 10.20996/1819-6446-2020-10-05
6. Alfirevic A, Downing J, Daras K, et al. Has the introduction of direct oral anticoagulants (DOACs) in England increased emergency admissions for bleeding conditions? A longitudinal ecological study. *BMJ Open*. 2020;10(5):e033357. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033357
7. Abdullaev ShP, Mirzayev KB, Mammaev SN, et al. The prevalence of the polymorphic marker rs2244613 of the CES1 gene associated with a lower risk of bleeding in patients using dabigatran in russians and in the three ethnic groups of the republic of Dagestan. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2018;4:87–90. (In Russ).
8. Kryukov AV, Sychev DA, Tereshchenko OV. Pharmacogenetic Aspects of New Oral Anticoagulants Application. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(3):416–421. (In Russ). doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-416-421
9. Ebner T, Wagner K, Wiene W. Dabigatran acylglucuronide, the major human metabolite of dabigatran: in vitro formation, stability, and pharmacological activity. *Drug Metab Dispos*. 2010;38(9):1567–1575. doi: 10.1124/dmd.110.033696
10. Carlini EJ, Raftogianis RB, Wood TC, et al. Sulfation pharmacogenetics: SULT1A1 and SULT1A2 allele frequencies in Caucasian, Chinese and African-American subjects. *Pharmacogenetics*. 2001;11(1):57–68. doi: 10.1097/00008571-200102000-00007
11. Ragia G, Manolopoulos VG. Pharmacogenomics of anticoagulation therapy: the last 10 years. *Pharmacogenomics*. 2019;20(16):1113–1117. doi: 10.2217/pgs-2019-0149
12. Paré G, Eriksson N, Lehr T, et al. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. *Circulation*. 2013;127(13):1404–1412. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA
13. Dimatteo C, D'Andrea G, Vecchione G, et al. Pharmacogenetics of dabigatran etexilate interindividual variability. *Thromb Res*. 2016;144:1–5. doi: 10.1016/j.thromres.2016.05.025
14. Ji Q, Zhang C, Xu Q, et al. The impact of ABCB1 and CES1 polymorphisms on dabigatran pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with atrial fibrillation. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;87(5):2247–2255. doi: 10.1111/bcp.14646
15. Gouin-Thibault I, Delavenne X, Blanchard A, et al. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin. *J Thromb Haemost*. 2017;15(2):273–283. doi: 10.1111/bcp.14646
16. Sychev DA, Levanov AN, Shelehova TV, et al. Impact of ABCB1 and CES1 genetic polymorphisms on trough steady-state dabigatran concentrations in patients after endoprosthesis of knife join. *Atherothrombosis*. 2018;(1):122–130. (In Russ). doi: 10.21518/2307-1109-2018-1-122-130
17. Xie Q, Xiang Q, Mu G, et al. Effect of ABCB1 Genotypes on the Pharmacokinetics and Clinical Outcomes of New Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Pharm Des*. 2018;24(30):3558–3565. doi: 10.2174/1381612824666181018153641
18. Raymond J, Imbert L, Cousin T, et al. Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. *J Pers Med*. 2021;11(1):37. doi: 10.3390/jpm11010037
19. He X, Hesse LM, Hazarika S, et al. Evidence for oxazepam as an in vivo probe of UGT2B15: oxazepam clearance is reduced by UGT2B15 D85Y polymorphism but unaffected by UGT2B17 deletion. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68(5):721–730. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03519.x
20. Dimatteo C, D'Andrea G, Vecchione G, et al. ABCB1 SNP rs4148738 modulation of apixaban interindividual variability. *Thromb Res*. 2016;145:24–26. doi: 10.1016/j.thromres.2016.07.005
21. Kryukov AV, Sychev DA, Andreev DA, et al. The pharmacokinetics of apixaban in patients with cardioembolic stroke in acute phase. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(3):253–259 (In Russ). doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-3-253-259
22. Ueshima S, Hira D, Fujii R, et al. Impact of ABCB1, ABCG2, and CYP3A5 polymorphisms on plasma trough concentrations of apixaban in Japanese patients with atrial fibrillation. *Pharm Genom*. 2017;27(9):329–336. doi: 10.1097/FPC.0000000000000294

23. Nagar S, Walther S, Blanchard RL. Sulfotransferase (SULT) 1A1 polymorphic variants *1, *2, and *3 are associated with altered enzymatic activity, cellular phenotype, and protein degradation. *Mol Pharmacol.* 2006;69(6):2084–2092. doi: 10.1124/mol.105.019240
24. Wang L, Raghavan N, He K, et al. Sulfation of o-demethyl apixaban: enzyme identification and species comparison. *Drug Metab Dispos.* 2009;37(4):802–808. doi: 10.1124/dmd.108.025593
25. Cusatis G, Sparreboom A. Pharmacogenomic importance of ABCG2. *Pharmacogenomics.* 2008;9(8):1005–1009. doi: 10.2217/14622416.9.8.1005
26. Gulilat M, Keller D, Linton B, et al. Drug interactions and pharmacogenetic factors contribute to variation in apixaban concentration in atrial fibrillation patients in routine care. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;49(2):294–303. doi: 10.1007/s11239-019-01962-2
27. Ing Lorenzini K, Daali Y, Fontana P, et al. Rivaroxaban-Induced Hemorrhage Associated with ABCB1 Genetic Defect. *Front Pharmacol.* 2016;7:494. doi: 10.3389/fphar.2016.00494
28. Sennesael AL, Larock AS, Douxfils J, et al. Rivaroxaban plasma levels in patients admitted for bleeding events: Insights from a prospective study. *Thromb J.* 2018;16:28. doi: 10.1186/s12959-018-0183-3
29. 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
30. Sweezy T, Mousa SA. Genotype-guided use of oral antithrombotic therapy: A pharmacoeconomic perspective. *Per Med.* 2014;11(2):223–235. doi: 10.2217/pme.13.106

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.08.2022

Статья опубликована / Article published: 26.09.2022

Современные возможности интенсивного лечения дислипидемии: обзор литературы

В.Н. Ларина[✉], М.Г. Головкин, В.Г. Ларин, Т.Н. Миронова, Д.А. Орлов

ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

В статье обсуждаются современные подходы к скринингу дислипидемии и её контролю, целевые уровни липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), инициация гиполипидемической терапии в зависимости от суммарного риска по шкале Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE), учитывающего эффект возраста, пола, курения, артериального давления, содержания липидов, что имеет ключевое значение для выбора профилактической и лечебной стратегии у пациентов с сочетанием нескольких факторов риска. Обсуждаются разные виды терапии дислипидемии как в виде монотерапии статинами, так и в комбинации с эзетимибом, ингибиторами фермента пропротеинконвертазы субтилизин-кексина типа 9 (PCSK9). Освещены новые гиполипидемические средства: бемпедоевая кислота и инклизирин – синтетическая малая интерферирующая РНК (миРНК), конъюгированная с углеводородом трёхантенного N-ацетилгалактозамина, которая задействует естественный механизм РНК-интерференции для расщепления мРНК фермента PCSK9 и предотвращения её трансляции в белковую молекулу, увеличивая количество рецепторов к ЛПНП и снижая их число в крови. Инновационные биотехнологические лекарственные средства на основе человеческих моноклональных антител или антисмысловых олигонуклеотидов создают дополнительные возможности в совершенствовании терапии статин-резистентных форм дислипидемий у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском. Статья имеет своей целью повысить уровень знаний врачей-терапевтов, врачей общей практики, врачей-кардиологов первичного звена здравоохранения о современных подходах к гиполипидемической терапии, а также будет интересна и другим специалистам.

Ключевые слова: дислипидемия, статины, гиполипидемическая терапия

Для цитирования: Ларина В.Н., Головкин М.Г., Ларин В.Г., Миронова Т.Н., Орлов Д.А. Современные возможности интенсивного лечения дислипидемии: обзор литературы. *CardioСоматика*. 2022;13(3):168–175. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS133705>

REVIEW

Modern possibilities of intensive treatment of dyslipidemia and gaps in its control: literature review

Vera N. Larina[✉], Milada G. Golovko, Vladimir G. Larin, Tatyana N. Mironova, Denis A. Orlov

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

The article discusses modern approaches to screening for dyslipidemia and its control, target levels of low-density lipoproteins (LDL), initiation of lipid-lowering therapy depending on the total risk on the Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) scale, considering the effects of age, gender, smoking, blood pressure, lipid levels, which are of crucial importance for selecting preventive and therapeutic strategies in patients with several risk factors. Different types of therapy for dyslipidemia are discussed as of monotherapy with statins and, in combination with ezetimibe, inhibitors of the enzyme proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9). New lipid-lowering drugs are highlighted: bempedoic acid and inclisiran, a synthetic small interfering RNA (siRNA) conjugated with a hydrocarbon of three-antennary N-acetylgalactosamine, which activates the natural RNA interference mechanism to cleave the mRNA of the PCSK9 enzyme and prevent its translation into a protein molecule. This increases the number of receptors for LDL and reducing their amount in the blood. We present our results of assessing the use of lipid-lowering therapy and achievement of the target LDL value in very high-risk patients. Innovative biotechnological drugs based on human monoclonal antibodies or antisense oligonucleotides create additional opportunities for improving the treatment of statin-resistant forms of dyslipidemia in patients with a very high cardiovascular risk. The article aims to increase the level of knowledge about modern approaches to lipid-lowering therapy of general practitioners, cardiologists of the primary care settings and will be of interest to other specialists.

Keywords: dyslipidemia, statins, lipid-lowering therapy

For citation: Larina VN, Golovko MG, Larin VG, Mironova TN, Orlov DA. Modern possibilities of intensive treatment of dyslipidemia and gaps in its control: literature review. *Cardiosomatics*. 2022;13(3):168–175. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS133705>

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТФ – аденозинтрифосфат

БК – бемпедоевая кислота

ГМГ-КоА – β₃-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А

ДИ – доверительный интервал

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

мРНК – матричные РНК

миРНК – малые интерферирующие РНК

ОКС – острый коронарный синдром

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОШ – отношение шансов

РНК – рибонуклеиновая кислота

РНКи – РНК-интерференция

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССР – сердечно-сосудистый риск

GalNAc – N-ацетилгалактозамин

PCSK9 – пропротеин-конвертаза субтилизин / кексина типа 9

RISC – РНК-индуцируемый комплекс выключения гена

ОБОСНОВАНИЕ

Среди ведущих причин смерти населения планеты выделяют хронические неинфекционные болезни, среди которых важное место отводится именно сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ), в особенности ишемической болезни сердца (ИБС) и острому нарушению мозгового кровообращения (ОНМК). При этом стандартизованный коэффициент смертности от болезней системы кровообращения сохраняется на высоком уровне. Основную массу летальных исходов возможно предотвратить за счёт влияния на модифицируемые факторы риска [1, 2]. Немодифицируемые факторы риска включают мужской пол, возраст 55 лет и старше для лиц мужского пола и 65 лет и старше – для лиц женского пола, отягощённый анамнез по ССЗ; модифицируемые – артериальную гипертензию, сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе, избыточную массу тела или ожирение, гиподинамию и вредные привычки (курение, употребление алкоголя), повышенный уровень общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), низкое содержание липопротеинов высокой плотности [3, 4].

В настоящее время скрининг на дислипидемию показан всем пациентам с ССЗ при отягощённом семейном анамнезе и при ряде заболеваний / состояний, ассоциированных с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) [3, 5].

Дислипидемия включает в себя разнообразный перечень нарушений липидного обмена и предполагается в ситуациях, когда содержание липидов и липопротеидов крови выходит за пределы нормальных величин, что может быть вызвано как приобретёнными, так и наследственными причинами. Принципиальной позицией большинства экспертов по дислипидемии является акцент на определении пациентов с очень высоким ССР и своевременном назначении им комплексной медикаментозной терапии с целью интенсивного снижения концентрации липидов в сыворотке крови [6, 7]. Контроль дислипидемии – одна из важнейших целей вторичной профилактики ССЗ, а снижение уровня общего холестерина и ЛПНП может предотвратить развитие ССЗ и их осложнений [8, 9].

Инициация гиполипидемической терапии показана в зависимости от уровня риска по шкале SCORE (шкала вероятности развития сердечно-сосудистого события атеросклеротического генеза за определённый период) и содержания ЛПНП. Суммарный ССР, учитывающий эффект возраста, пола, курения, артериального давления, уровня липидов, имеет ключевое значение для выбора профилактической и лечебной стратегии у пациентов с сочетанием нескольких факторов риска. Целевой уровень ЛПНП для всех категорий ССР, за исключением низкого, составляет <3 ммоль/л. При промежуточном ССР целевой уровень колеблется от <3 до <2,6 ммоль/л, при высоком – от <2,6 до <1,8 ммоль/л, при очень высоком – от <1,8 до <1,4 ммоль/л. Категория пациентов с экстремальным риском включает лиц, у которых несмотря на терапию максимально высокими дозами статинов в комбинации с эзетимибом в течение ближайшего года наблюдают повторные сердечно-сосудистые осложнения. Учитывая всё вышесказанное, рекомендуемое целевое значение ЛПНП составляет <1,0 ммоль/л [10].

Цель работы – повысить осведомлённость врачей первичного звена здравоохранения (врачей-терапевтов, врачей общей практики, кардиологов и других специалистов) о современных принципах назначения гиполипидемической терапии и контроля её эффективности у пациентов с очень высоким ССР.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Поиск публикаций на русском и английском языке осуществляли на базе электронных ресурсов PubMed (MEDLINE), Scopus, Cochrane Library, eLIBRARY и Google Scholar по следующим ключевым

словам: «дислипидемия»; «статины»; «гиполипидемическая терапия»; «dyslipidemia»; «statins»; «lipid-lowering therapy». В представленном обзоре литературы рассмотрены только статьи с полным текстом в открытом доступе. При подготовке обзора проведён анализ публикаций с 1994 года. Дата последнего поиска – 20.11.2022.

ОБСУЖДЕНИЕ

СТАТИНЫ

Статины применяют в клинической практике вот уже на протяжении 40 лет, они являются наиболее изученным и одним из самых широко используемых классов гиполипидемических средств в профилактике ССЗ и их осложнений, имеют уровень доказательности I (A) [11, 12].

Исследование T.R. Pedersen [13], проведённое в 1994 году с участием 4444 пациентов из 94 клинических центров и больниц Скандинавии в возрасте 35–70 лет со стенокардией напряжения или инфарктом миокарда в анамнезе с периодом наблюдения на протяжении 5,4 лет, было первым, продемонстрировавшим преимущества лечения больных ИБС ингибиторами фермента β_3 -гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) статинами (симвастатин), что в дальнейшем неоднократно подтверждалось другими исследователями [14].

10 лет спустя работа S. Murphy, в которой изучали сравнительную эффективность аторвастатина в дозе 80 мг и правастатина в дозе 40 мг, показала преимущества терапии статинами в высокой, по сравнению с умеренной, дозировкой у пациентов с недавним острым коронарным синдромом (ОКС) [15].

Доступные результаты отечественных и зарубежных исследований дают возможность предположить, что клиническая эффективность определяется не типом статина, а выраженностью снижения сывороточной концентрации холестерина ЛПНП [16]. В связи с этим при решении вопроса о назначении этой группы препаратов важно следовать нижепредставленным рекомендациям:

- оценить общий ССР пациента;
- провести образовательную беседу с пациентом и его родственниками (при необходимости) об особенностях и важности соблюдения мер по профилактике ССЗ;
- определить целевое значение холестерина ЛПНП;
- выбрать статин, обеспечивающий достижение целевого значения ЛПНП;
- в случае неэффективности монотерапии статинами рассмотреть возможность комбинация статина и эзетимиба.

ЭЗЕТИМИБ

Из-за вероятности остаточного риска повторных сердечно-сосудистых событий, в том числе и жизнеугрожающих, а также проблем с безопасностью и переносимостью, связанных с терапией высокими дозами статинов, был осуществлён поиск дополнительной липид-модифицирующей терапии. В 2015 году двойное слепое рандомизированное исследование C. Sappin и соавт. IMPROVE-IT, проведённое с участием 18 144 пациентов в возрасте ≥ 50 лет из 1147 центров 39 стран мира, госпитализированных в связи с ОКС в течение предшествующих 10 дней с уровнем ЛПНП 1,3–2,6 ммоль/л в случае приёма и 1,3–3,2 ммоль/л – неприёма липидснижающей терапии, показало преимущества добавления эзетимиба к симвастатину в дозе 40 мг с целью снижения концентрации ЛПНП и улучшения сердечно-сосудистых исходов на протяжении медианы наблюдения в 6 лет [17]. Средний возраст пациентов, включённых в исследование, составил 64 года, из них 24% – лица женского пола, 27% имели сахарный диабет. Коро-

нароангиография была проведена 88%, чрескожное коронарное вмешательство во время госпитализации – 70% пациентов. Всего 34% обследуемых лечились статинами во время эпизода острого сердечно-сосудистого события, 77% получали терапию статинами в период госпитализации. Дозу симвастатина увеличивали до 80 мг при высоком уровне холестерина ЛПНП у 27% пациентов в группе монотерапии статином и у 6% – в группе совместного приёма симвастатина и эзетимиба. Приём исследуемого препарата прекратили 10,1% пациентов в группе монотерапии и 10,6% – в группе комбинированной терапии. В группе активного лечения (40 мг симвастатина + 10 мг эзетимиба) наблюдали уменьшение концентрации ЛПНП на 16,7 мг/дл ($p < 0,001$) и снижение частоты сердечно-сосудистой смертности, нефатального инфаркта миокарда и инсульта, нестабильной стенокардии и чрескожных вмешательств (отношение шансов, ОШ=0,93, 95% доверительный интервал, ДИ, 0,89–0,99) по сравнению с группой контроля (40 мг симвастатина + плацебо).

Эзетимиб избирательно воздействует на транспортный С1-подобный белок Ниманна–Пика (NPC1L1), снижая всасывание холестерина из тонкого кишечника. При добавлении эзетимиба к статинам уровень ЛПНП в среднем дополнительно снижается на 23–24% [6, 18].

Таким образом, комбинированная терапия статином и эзетимибом даёт дополнительные возможности лучшего контроля гиперлипидемии у пациентов очень высокого ССР.

ИНГИБИТОРЫ ФЕРМЕНТА ПРОПРОТЕИН-КОНВЕРТАЗЫ СУБТИЛИЗИН / КЕКСИНА ТИПА 9

Подтверждение значимости фермента пропротеин-конвертазы субтилизин / кексинатипа 9 (PCSK9) в регуляции концентрации общего холестерина и его фракций, особенно низкой плотности, способствовало развитию нового медикаментозного гипохлипидемического направления с последующим созданием моноклональных антител – ингибиторов PCSK9 [19].

Два крупнейших исследования с участием пациентов группы высокого ССР и после перенесённого ОКС на фоне приёма алирокумаба продемонстрировали существенные преимущества добавления к усиленной гипохлипидемической терапии пациентов с очень высоким ССР ингибитора фермента PCSK9 – белка, регулирующего экспрессию рецепторов к ЛПНП гепатоцитов.

Участие PCSK9 в регуляции рецепторов ЛПНП и уровня холестерина в плазме крови обнаружили в 2003 году. Это основополагающее открытие в дальнейшем позволило рассматривать PCSK9 в качестве мишени для лекарственных препаратов. 15 лет спустя было завершено 2 крупных клинических исследования моноклональных антител-ингибиторов PCSK9. Эволокумаб оценивали в исследовании FOURIER [20], алирокумаб – в исследовании ODYSSEY OUTCOMES [21]. Лечение пациентов этими препаратами оказалось чрезвычайно успешным в части получения более низких концентраций холестерина ЛПНП в плазме крови, чем когда-либо ранее достигалось с помощью гипохлипидемической терапии (табл. 1) [21].

В исследовании FOURIER показано, что добавление ингибитора PCSK9 эволокумаба (140 мг каждые 2 нед или 420 мг ежемесячно) к лечению статинами позволило снизить уровень ЛПНП до 0,9–1,4 ммоль/л при уменьшении риска сердечно-сосудистых осложнений на 7–15%, а в исследовании ODYSSEY OUTCOMES было отмечено снижение общей смертности (ОШ=0,85, 95% ДИ 0,78–0,93; $p < 0,001$) у лиц с ОКС в анамнезе при добавлении ингибитора PCSK9 алирокумаба к терапии статином или статином в комбинации с эзетимибом.

В нашей стране ингибиторы PCSK9 одобрены к применению в 2016 году, а с 2017 года они вошли в список жизненно необходимых важнейших лекарственных средств. Пациенты с семейной гиперхолестеринемией и ассоциированными ССЗ имеют право на бесплатное получение этих препаратов за счёт федерального или регионального бюджета [5, 22].

Несомненным достоинством данной группы препаратов является их способность не только регулировать плотность рецепторов ЛПНП в мембране гепатоцитов и блокировать их эффекты, но и влиять на активность тромбоцитов, коррелирующую с концентрацией фибриногена при ИБС и тканевого фактора, что следует учитывать у пациентов очень высокого ССР. Этот факт чрезвычайно важен, поскольку сами по себе ЛПНП принимают участие в выработке тканевого фактора, активирующего тромбоциты, вырабатывают провоспалительные цитокины, способствуют экстравазации моноцитов с дальнейшим образованием атеромы, влияют на функциональную активность клеточных мембран и др.

Поскольку не подтверждена прогностическая значимость коронарных вмешательств у пациентов со стабильным течением ИБС, умеренной или значимой ишемией миокарда по результатам нагрузочных тестов [23], медикаментозная профилактика сердечно-сосудистых осложнений с применением гипохлипидемических препаратов разных классов имеет принципиально важное значение.

БЕМПЕДОЕВАЯ КИСЛОТА

Существует популяция пациентов, имеющих противопоказания к приёму вышеперечисленных групп препаратов, а у некоторых из них сложно добиться достижения целевого значения концентрации липидов, несмотря на назначение комбинированной терапии в максимальной дозе. В связи с этим продолжают синтез и изучение новых гипохлипидемических препаратов, среди которых не последнее место отводят бемпедоевой кислоте (БК). БК представляет собой пероральный ингибитор аденозинтрифосфат (АТФ) цитратлиазы – фермента, действующего «выше» по каскаду синтеза холестерина, чем ГМГ-КоА, являющегося «мишенью» для статинов, катализируя выработку ацетилкоэнзима А – предшественника мевалонатного пути синтеза холестерина. Результаты рандомизированных контролируемых исследований длительностью около 12 нед свидетельствуют о снижении содержания холестерина ЛПНП до 30% при монотерапии БК и до 50% – при сочетании БК с эзетимибом [24, 25].

Исследование с участием 654 783 пациентов, среди которых 105 429 человек страдали ССЗ, показало более низкий уровень липидов при подавлении АТФ-цитратлиазы: при снижении концентрации холестерина ЛПНП на 10 мг/дл ОШ для сердечно-сосудистых событий составило 0,823 (95% ДИ 0,78–0,87), что послужило основанием для создания нового гипохлипидемического препарата [26].

В 2018 году завершилась серия крупных плацебоконтролируемых исследований III фазы, в которых изучали эффективность и безопасность терапии БК в качестве гипохлипидемического средства и сопоставимость с плацебо по числу нежелательных явлений: CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial ($n=779$, средний возраст участников 64,3 года, пациенты с высоким ССР и/или гетерозиготной семейной гиперлипидемией, период лечения 3 мес) [27]; CLEAR Serenity Trial ($n=345$, средний возраст участников 65,2 года, пациенты с гиперхолестеринемией и непереносимостью статинов, период лечения 24 нед) [28]; CLEAR Harmony Trial ($n=2230$, пациенты с выраженным атеросклерозом и/или гетерозиготной семейной гиперлипидемией, период лечения 54 нед) [29].

Таблица 1. Сравнительный анализ результатов исследований FOURIER и ODYSSEY OUTCOMES [20, 21]

Table 1. Comparative analysis of FOURIER and ODYSSEY OUTCOMES studies [20, 21]

Показатели	FOURIER	ODYSSEY OUTCOMES
<i>Характеристики исследования и участников</i>		
Год публикации	2017	2018
Пробный дизайн	Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование	Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование
Распределение по препаратам	Эволюкумаб подкожно по 140 мг каждые 2 нед или 420 мг ежемесячно	Алирокумаб (доза скорректирована для достижения целевого уровня холестерина ЛПНП в 25–50 мг/дл)
Средний период наблюдения, лет	2,2	2,8
Число участников, <i>n</i>	27 564	18 924
Средний возраст пациентов, лет	62,5±9,1 (эволюкумаб) 62,5±8,9 (плацебо)	58,5±9,3 (алирокумаб) 58,6±9,4 (плацебо)
Доля пациентов мужского пола, %	75,4 (эволюкумаб) 75,5 (плацебо)	74,7 (алирокумаб) 74,9 (плацебо)
Основные критерии включения	Возраст >40, но <85 лет Клинически значимое сердечно-сосудистое заболевание атеросклеротического генеза Дополнительные характеристики высокого риска: • холестерин ЛПНП натощак ≥70 мг/дл, • или холестерин не-ЛПВП ≥100 мг/дл при оптимальной терапии	Возраст >40 лет Госпитализирован с ОКС за 1–12 мес до рандомизации холестерин ЛПНП ≥70 мг/дл • Холестерин не-ЛПВП ≥100 мг/дл, • или аполипопротеин В ≥80 мг/дл
Фоновая терапия	Статины в высокой дозировке (69,3%) Статины в умеренной дозировке (30,4%) Статины в низкой дозе / нет данных (0,03%) Зетимиб (5,3%)	Аторвастатин / розувастатин в высокой дозировке (88,9%) Аторвастатин / розувастатин в умеренной / низкой дозировке (8,5%) Другой статин (0,25%) Нет статинов (2,4%) Зетимиб (2,9%)
<i>Конечные точки и результаты</i>		
Первичная конечная точка	Сочетание сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации: ОШ=0,85, 95% ДИ 0,79–0,92 по сравнению с плацебо	Сочетание смерти от ишемической болезни сердца, нефатального инфаркта миокарда, фатального или нефатального ишемического инсульта или нестабильной стенокардии, требующей госпитализации: ОШ=0,85, 95% ДИ 0,78–0,93 по сравнению с плацебо
<p><i>Примечание.</i> ОКС – острый коронарный синдром, холестерин ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, холестерин ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал. <i>Note.</i> ОКС – acute coronary syndrome, холестерин ЛПНП – low-density lipoprotein, холестерин ЛПВП – high-density lipoprotein, ОШ – hasard ratio, ДИ – confidence interval.</p>		

Безопасность терапии статинами весьма актуальна, поскольку настороженность врачей относительно возможных статинассоциированных нежелательных явлений нередко ограничивает назначение пациентам рекомендованных им доз для достижения целевых значений липидов. АТФ-цитратлиаза действует только в клетках печени и инактивируется в мышечной ткани, в связи с чем препараты, влияющие на этот фермент, не приводят к развитию миопатии, характерной для блокаторов ГМГ-КоА-редуктазы, что является возможной перспективой при её назначении пациентам с непереносимостью статинов [30, 31].

Показаниями к применению БК являются гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия, гиперхолестеринемия у пациентов с подтверждённым ССЗ атеросклеротического генеза, не поддающаяся полной коррекции на фоне терапии статинами. БК рекомендована к назначению в дополнение к статинам в дозе 180 мг 1 раз/сут независимо от приёма пищи. При совместном применении с симвастатином доза последнего не должна превышать 20, а правастатина – 40 мг. Один из распространённых нежелательных эффектов препарата – развитие подагры. Таким образом, БК наравне со статинами может стать ещё одним вариантом лечения для указанной группы пациентов.

ИНКЛИСИРАН

Уровень индивидуального риска развития ССЗ и их осложненный зависит как от факторов окружающей среды и образа жизни, так и от генетических особенностей организма. В связи с этим в последние годы учёные активно используют технологии, основанные на генетических исследованиях, с целью идентификации новых высокочувствительных терапевтических мишеней и синтеза инновационных лекарственных препаратов (например, молекулы РНК, олигонуклеотиды, препараты, влияющие на процессы транскрипции и трансляции) [32, 33].

Нобелевские лауреаты по физиологии и медицине Эндрю Файер и Крейг Мелло в 2006 году открыли эпоху РНК-препаратов – высокоспецифичных лекарственных средств. Препараты этой группы воздействуют естественный биологический путь РНК-интерференции (РНКи) – естественный клеточный процесс, который подавляет экспрессию гена, способствуя деградации молекул информационных (матричных) РНК (мРНК) с определённой последовательностью, и контролирует синтез белка. Малые интерферирующие РНК (миРНК) – короткие двухцепочечные нкРНК, которые участвуют в подавлении экспрессии генов и теоретически могут воздействовать на любой ген, представляющий исследовательский интерес [34–36].

Инклизан представляет собой синтетическую миРНК, конъюгированную с углеводородом трёхантенного N-ацетилгалактозамина (GalNAc), которая задействует естественный механизм РНК для расщепления мРНК фермента PCSK9 и предотвращения её трансляции в белковую молекулу, тем самым увеличивая количество рецепторов к ЛПНП и снижая их содержание в крови. GalNAc – высокоаффинный лиганд асиалогликопротеинового рецептора (ASGPR), в большом количестве экспрессируемый на поверхности гепатоцитов и быстро возвращающийся в повторный цикл (15 мин). Конъюгация трёхвалентных групп GalNAc (GalNAc3) с антисмысловым олигонуклеотидом или миРНК способствует эффективной таргетной доставке в гепатоциты. Инклизан связывается с ASGPR через 3X-GalNAc и поглощается с помощью эндоцитоза. Соединение доставляется в эндосому благодаря связи с GalNAc. Кислая среда в лизосоме способствует диссоциации и окончательной деградации GalNAc. ASGPR возвращается обратно на поверхность клетки. Инклизан медленно высвобождается из эндосомы и попадает в цитоплазму для включения в РНК-индуцируемый комплекс выключения гена (RISC). Таким образом, механизм действия инклизана заключается в блокировании синтеза белка в клетке на уровне трансляции мРНК по механизму РНК с образованием комплекса RISC [37–41].

В отличие от ингибиторов PCSK9, инклизан не является моноклональным антителом. Гиполипидемический эффект инклизана сохраняется длительное время после однократного введения, что позволяет применять его 1 раз с интервалом в 6 мес в дозе 300 мг у пациентов с первичной гиперхолестеринемией или смешанной дислипидемией, что является существенным его преимуществом. Препарат активно изучают в рамках программы рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований ORION у пациентов с ССЗ. Так, целью двойного слепого плацебоконтролируемого (в параллельных группах) исследования III фазы ORION-9 была оценка эффективности и безопасности терапии инклизаном в сравнении с плацебо у пациентов (средний возраст 56 лет, 47% мужчин) с наличием семейной гиперхолестеринемии (подтверждённой данными генетического тестирования) и/или с документированным уровнем ЛПНП >190 мг/л, семейной историей гиперхолестеринемии (ЛПНП ≥100 мг/л, ТГ <400 мг/дл) на момент скрининга. На фоне приёма инклизана, назначаемого каждые 6 мес, авторы наблюдали снижение уровня ЛПНП на 47,9% (95% ДИ –53,5– –42,3; $p < 0,001$). Частота нежелательных явлений (1 и более) в группе лечения ($n=185$, 76,8%) и плацебо ($n=172$, 71,7%) была сопоставимой (ОШ=1,1, 95% ДИ 1,0–1,2), такой же оказалась и частота развития серьёзных нежелательных явлений ($n=18$, 7,5% и $n=33$, 13,8% соответственно; ОШ=0,5, 95% ДИ 0,3–0,9) [42].

Терапия инклизаном пациентов с ССЗ атеросклеротического генеза (ORION-10, $n=1561$, возраст пациентов, принимавших инклизан – $66,4 \pm 8,9$ лет, возраст группы плацебо – $65,7 \pm 8,9$ лет) и лиц с факторами риска ССЗ (ORION-11, $n=1617$, возраст пациентов, принимавших инклизан – $64,8 \pm 8,3$ лет, возраст группы плацебо – $64,8 \pm 8,7$ лет) к 510-му дню терапии привела к статистически значимому снижению концентрации ЛПНП на 52,3% (95% ДИ 48,8–55,7) в исследовании ORION-10 и на 49,9% (95% ДИ 46,6–53,1) – в исследовании ORION-11. Частота развития нежелательных явлений в группе приёма инклизана и плацебо была сопоставимой (2,6% vs 0,9% в исследовании ORION-10 и 4,7% vs 0,5% – в исследовании ORION-11) [43].

Разработка инновационных биотехнологических лекарственных средств на основе человеческих моноклональных антител или антисмысловых олигонуклеотидов открыла допол-

нительные перспективы в части улучшении терапии и коррекции статин-резистентных форм дислипидемий с последующим достижением ремиссии заболевания у лиц с очень высоким ССР. Кроме того, пациенты этой категории получают дополнительную мотивацию к повышению приверженности лечению.

К перспективам изучения инклизана в широкой клинической практике относится оценка безопасности препарата при длительном назначении и изучение его влияния на иммунную систему. Инклизан возможно вводить сразу после последней дозы моноклонального антитела-ингибитора PCSK9. Для поддержания содержания ЛПНП на низком уровне рекомендовано введение инклизана в течение 2 нед после последней дозы ингибитора PCSK9.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рекомендации по липидснижающей терапии включают «агрессивный» контроль концентрации ЛПНП на фоне ступенчатой комбинированной липидснижающей терапии, ориентиром для которой служит суммарный ССР. Лечение в большинстве случаев начинается с монотерапии статином. В случае недостижения целевого уровня ЛПНП показана комбинация статина в высокой дозе и эзетемиба. Если целевое содержание ЛПНП не достигнуто и на комбинации статина и эзетемиба, то показаны ингибиторы PCSK9, инклизан.

В настоящее время существуют возможности для улучшения достижения целевых значений липидов у пациентов очень высокого ССР, которые требуют дальнейшего активного внедрения в широкую клиническую практику параллельно с повышением информированности как врачей, так и пациентов о новых лекарственных гиполипидемических средствах и принципах контроля дислипидемии.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. В.Н. Ларина – разработка концепции, сбор, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации, ответственная за все аспекты работы; М.Г. Головкин – сбор, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, ответственный за все аспекты работы; В.Г. Ларин, Т.Н. Миронова, Д.А. Орлов – сбор, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, подготовка рукописи, ответственные за все аспекты работы.

Author's contribution. V.N. Larina – development of the concept, collection, analysis and interpretation of data, verification of critical intellectual content, final approval of the manuscript for publication, responsible for all aspects of the work; M.G. Golovko – collection, analysis and interpretation of data, verification of critical intellectual content, responsible for all aspects of the work; V.G. Larin, T.N. Mironova, D.A. Orlov – collection, analysis and interpretation of data, verification of critical intellectual content, preparation of the manuscript, responsible for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Ларина Вера Николаевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. E-mail: larinav@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7825-5597; eLibrary SPIN: 3674-9620

Головко Милада Геннадиевна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. ORCID: 0000-0003-2196-6739; eLibrary SPIN: 2329-0384

Ларин Владимир Геннадьевич – канд. мед. наук, доц., доц. каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. ORCID: 0000-0002-3177-3407; eLibrary SPIN: 9394-2871

Миронова Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, ассистент каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. ORCID: 0000-0002-6430-7111; eLibrary SPIN: 1089-3342

Орлов Денис Александрович – канд. мед. наук, ассистент каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. ORCID: 0000-0002-0994-8880; eLibrary SPIN: 3867-5378

✉ **Vera N. Larina** – MD, D. Sci. (Med.), Prof., department head, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: larinav@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7825-5597; eLibrary SPIN: 3674-9620

Milada G. Golovko – MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0003-2196-6739; eLibrary SPIN: 2329-0384

Vladimir G. Larin – MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-3177-3407; eLibrary SPIN: 9394-2871

Tatyana N. Mironova – MD, Cand. Sci. (Med.), department assistant, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-6430-7111; eLibrary SPIN: 1089-3342

Denis A. Orlov – MD, Cand. Sci. (Med.), department assistant, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-0994-8880; eLibrary SPIN: 3867-5378

ЛИТЕРАТУРА

- Бойцов С.А., Демкина А.Е., Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А. Достижения и проблемы практической кардиологии в России на современном этапе // Кардиология. 2019. Т. 59, № 3. С. 53–59. doi: 10.18087/cardio.2019.3.10242
- Бубнова М.Г., Парнес Л.Е. Современные принципы управления атерогенной дислипидемией в особых группах больных // CardioСоматика. 2020. Т. 11, № 1, С. 6–15. doi: 10.26442/22217185.2020.1.200089
- Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. 2020 // Атеросклероз и дислипидемии. Т. 1, № 38. С. 7–42. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002
- Tsaban G. Low-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular risk: a necessary causal agent but an insufficient predictor // Eur J Prev Cardiol. 2022. Vol. 29, N 3. P. 125–127. doi: 10.1093/eurjpc/zwab098
- Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., и др. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК) / Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020) // Евразийский кардиологический журнал. 2020. № 2. С. 6–29. doi: 10.38109/2225-1685-2020-2-6-29
- Mach F, Baigent C., Catapano A.L., et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk // Eur Heart J. 2020. Vol. 41, N 1. P. 111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455
- Кухарчук В.В. О новой версии рекомендаций по коррекции дислипидемии с целью профилактики атеросклероза и его осложнений // Атеросклероз и дислипидемии. 2020. Т. 1, № 38. С. 5–6. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0001
- Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022. Т. 21, № 4. С. 3235. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3235
- Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // Eur Heart J. 2021. Vol. 42, N 34. P. 3227–3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
- Сергиенко И.В., Шестакова М.В., Бойцов С.А., и др. Экстремальная категория риска в системе стратификации сердечно-сосудистых осложнений. Консенсус Совета экспертов // Фарматека. 2019. Т. 26, № 4. С. 138–143. doi: 10.18565/pharmateca.2019.4.138-143
- Ежов М.В., Матвеева М.А., Алексеева И.А. Розувастатин + эзетимиб: возможности применения в эпоху новой коронавирусной инфекции // Атеросклероз и дислипидемии. 2021. Т. 3, № 44. С. 14–25. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.03.0002
- Сивков А.С., Ших Е.В., Осадчук М.А., и др. Комплексная оценка эффективности широкоприменяемых статинов в клинической практике // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018. Т. 17, № 3. С. 22–26. doi: 10.15829/1728-8800-2018-3-22-26
- The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Study (4S) // Lancet. 1994. Vol. 344, N 8934. P. 1383–1389.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C., Blackwell L., et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials // Lancet. 2010. Vol. 376, N 9753. P. 1670–1681. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5
- Murphy S.A., Cannon C.P., Wiviott S.D., et al. Reduction in recurrent cardiovascular events with intensive lipid-lowering statin therapy compared with moderate lipid-lowering statin therapy after acute coronary syndromes: from the PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) trial // J Am Coll Cardiol. 2009. Vol. 54, N 25. P. 2358–2362. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.005
- Gencer B., Marston N.A., Im K., et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // Lancet. 2020. Vol. 396, N 10263. P. 1637–1643. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32332-1
- Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P., et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes // N Engl J Med. 2015. Vol. 372, N 25. P. 2387–2397. doi: 10.1056/NEJMoa1410489
- Morrone D., Weintraub W.S., Toth P.P., et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials // Atherosclerosis. 2012. Vol. 223, N 2. P. 251–261. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.016
- Смолина М.О., Бенимецкая К.С., Рагино Ю.И., и др. PCSK9: новые победы и горизонты // Атеросклероз. 2018. Т. 14, № 3. С. 70–77. doi: 10.15372/ATER20180311
- Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease // N Engl J Med. 2017. Vol. 376, N 18. P. 1713–1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664
- Banach M., Penson P.E. What have we learned about lipids and cardiovascular risk from PCSK9 inhibitor outcome trials: ODYSSEY and FOURIER? // Cardiovasc Res. 2019. Vol. 115, N 3. P. 26–31. doi: 10.1093/cvr/cvy301
- Ежов М.В., Бажан С.С., Ершова А.И., и др. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии // Атеросклероз. 2019. Т. 15, № 1. С. 58–98.
- Maron D.J., Hochman J.S., Reynolds H.R., et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease // N Engl J Med. 2020. Vol. 382, N 15. P. 1395–1407. doi: 10.1056/NEJMoa1915922

24. Ballantyne C.M., Banach M., Mancini G.B.J., et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: a randomized, placebo-controlled study // *Atherosclerosis*. 2018. N 277. P. 195–203. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.002
25. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., и др. 2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска // *Российский кардиологический журнал*. 2020. Т. 25, № 5. С. 3826. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3826
26. Ference B.A., Ray K.K., Catapano A.L., et al. Mendelian Randomization Study of ACLY and Cardiovascular Disease // *N Engl J Med*. 2019. Vol. 380, N 11. P. 1033–1042. doi: 10.1056/NEJMoa1806747
27. Goldberg A.C., Leiter L.A., Stroes E.S.G., et al. Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial // *JAMA*. 2019. Vol. 322, N 18. P. 1780–1788. doi: 10.1001/jama.2019.16585
28. Laufs U., Banach M., Mancini G.B.J., et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance // *J Am Heart Assoc*. 2019. Vol. 8, N 7. P. e011662. doi: 10.1161/JAHA.118.011662
29. Ray K.K., Bays H.E., Catapano A.L., et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol // *N Engl J Med*. 2019. Vol. 380, N 11. P. 1022–1032. doi: 10.1056/NEJMoa1803917
30. Арабидзе Г.Г. Обзор материалов 88 Конгресса Европейского общества по атеросклерозу (EAS), проходившего 04–07 октября 2020 г. в online-формате // *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020. Т. 4, № 41. С. 44–46. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.04.0006
31. Близняк С.А., Бубнова М.Г., Ежов М.В. Семейная гиперхолестеринемия: современное состояние проблемы и лечебно-профилактическая помощь // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020. Т. 19, № 5. С. 247–252. doi: 10.15829/1728-8800-20202532
32. Драпкина О.М., Иванова А.А. Возможности персонализированной медицины в борьбе с хроническими неинфекционными заболеваниями: достижения и перспективы // *Кардиология*. 2021. Т. 61, № 11. С. 98–103. doi: 10.18087/cardio.2021.11.n1233
33. Шахтштейндер Е.В., Орлов П.С., Щербакова Л.В., и др. Панель генетических маркеров для анализа риска отдаленного неблагоприятного прогноза сердечно-сосудистых заболеваний // *Атеросклероз*. 2018. Т. 14, № 3. С. 12–19. doi: 10.15372/ATER20180302
34. 2006 Nobel Prize in Physiology or Medicine. Режим доступа: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2006/summary/>. Дата обращения: 17.02.2023.
35. Crooke S.T., Witztum J., Bennett C., et al. RNA-Targeted Therapeutics // *Cell Metab*. 2018. Vol. 27, N 4. P. 714–739. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.004
36. Афанасьева О.И., Ежов М.В., Покровский С.Н. Антисмысловые олигонуклеотиды и терапевтические моноклональные антитела – как основа для создания новых поколений биологических липидснижающих препаратов // *Российский кардиологический журнал*. 2018. № 8. С. 99–109. doi: 10.15829/1560-4071-2018-8-99-109
37. Wittrup A., Lieberman J. Knocking down disease: a progress report on siRNA therapeutics // *Nat Rev Genet*. 2015. Vol. 16, N 9. P. 543–552. doi: 10.1038/nrg3978
38. Barba A.A., Bochicchio S., Dalmoro A., et al. Lipid Delivery Systems for Nucleic-Acid-Based-Drugs: From Production to Clinical Applications // *Pharmaceutics*. 2019. Vol. 11, N 8. P. 360. doi: 10.3390/pharmaceutics11080360
39. Khorova A. Oligonucleotide Therapeutics – A New Class of Cholesterol-Lowering Drugs // *N Engl J Med*. 2017. Vol. 376, N 1. P. 4–7. doi: 10.1056/NEJMp1614154
40. Чубыкина У.В., Ежов М.В., Саидова М.А., и др. Тяжелый стеноз аортального клапана в сочетании с быстро прогрессирующим атеросклерозом у молодой женщины с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией: возможности хирургического и медикаментозного лечения // *Кардиологический вестник*. 2021. Т. 16, № 2. С. 65–71. doi: 10.17116/Cardiobulletin20211602165
41. Cupido A.J., Kastelein J.J.P. Inclisiran for the treatment of hypercholesterolaemia: implications and unanswered questions from the ORION trials // *Cardiovasc Res*. 2020. Vol. 116, N 11. P. 136–139. doi: 10.1093/cvr/cvaa212
42. Raal F.J., Kallend D., Ray K.K., et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia // *N Engl J Med*. 2020. Vol. 382, N 16. P. 1520–1530. doi: 10.1056/NEJMoa1913805
43. Ray K.K., Wright R.S., Kallend D., et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol for the ORION-10 and ORION-11 Investigators // *N Engl J Med*. 2020. Vol. 382, N 16. P. 1507–1519. doi: 10.1056/NEJMoa1912387

REFERENCES

1. Boytsov SA, Demkina AE, Oshchepkova EV, Dolgusheva YuA. Progress and Problems of Practical Cardiology in Russia at the Present Stage. *Kardiologiya*. 2019;59(3):53–59. (In Russ). doi: 10.18087/cardio.2019.3.10242
2. Bubnova MG, Parnes LE. Modern principles of atherogenic dyslipidemia management in special groups of patients. *Cardiosomatics*. 2020;11(1): 6–16. (In Russ). doi: 10.26442/22217185.2020.1.200089
3. Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2020;1(38):7–42. (In Russ). doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002
4. Tzaban G. Low-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular risk: a necessary causal agent but an insufficient predictor. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(3):125–127. doi: 10.1093/eurjpc/zwab098
5. Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Eurasian Association of Cardiology (EAC) / Russian National Atherosclerosis Society (RNAS) Guidelines for the diagnosis and correction of dyslipidemia for the prevention and treatment of atherosclerosis (2020). *Eurasian Heart Journal*. 2020;2:6–29. (In Russ). doi: 10.38109/2225-1685-2020-2-6-29
6. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 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
7. Kukharchuk VV. About the new version of recommendations for the correction of dyslipidemia for the prevention of atherosclerosis and its complications. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2020;1(38):5–6. (In Russ). doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0001
8. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in Of the Russian Federation. National guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(4):3235. (In Russ). doi: 10.15829/1728-8800-2022-3235
9. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
10. Sergienko IV, Shestakova MV, Boitsov SA, et al. Extreme risk category in the stratification of cardiovascular complications. Consensus Council of experts. *Farmateka*. 2019;26(4):138–143. (In Russ). doi: 10.18565/farmateca.2019.4.138-143
11. Ezhov MV, Matveeva MA, Alekseeva IA. Rosuvastatin + ezetimibe: possibilities of usage in a novel coronavirus infection era. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2021;3(44):14–25. (In Russ). doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.03.0002
12. Sivkov AS, Shih EV, Osadchuk MA, et al. Complex assessment of efficacy of statins prescribed at most by clinicians. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(3):22–26. (In Russ). doi: 10.15829/1728-8800-2018-3-22-26
13. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Study (4S). *Lancet*. 1994;344(8934):1383–1389.
14. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670–1681. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5

15. Murphy SA, Cannon CP, Wiviott SD, et al. Reduction in recurrent cardiovascular events with intensive lipid-lowering statin therapy compared with moderate lipid-lowering statin therapy after acute coronary syndromes: from the PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(25):2358–2362. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.005
16. Gencer B, Marston NA, Im K, et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2020;396(10263):1637–1643. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32332-1
17. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387–2397. doi: 10.1056/NEJMoa1410489
18. Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis*. 2012;223(2):251–261. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.016
19. Smolina MO, Benimetskaya KS, Ragino Yul, et al. PCSK9: new victory and horizons. *Atherosclerosis*. 2018;14(3):70–77. (In Russ). doi: 10.15372/ATER20180311
20. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713–1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664
21. Banach M, Penson PE. What have we learned about lipids and cardiovascular risk from PCSK9 inhibitor outcome trials: ODYSSEY and FOURIER? *Cardiovasc Res*. 2019;115(3):26–31. doi: 10.1093/cvr/cvy301
22. Ezhov MV, Bazhan SS, Ershova AI, et al. Clinical guidelines for familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2019;15(1):58–98. (In Russ).
23. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020;382(15):1395–1407. doi: 10.1056/NEJMoa1915922
24. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: a randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis*. 2018;277:195–203. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.002
25. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):3826. (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2020-3826
26. Ference BA, Ray KK, Catapano AL, et al. Mendelian Randomization Study of ACLY and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(11):1033–1042. doi: 10.1056/NEJMoa1806747
27. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, et al. Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(18):1780–1788. doi: 10.1001/jama.2019.16585
28. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(7):e011662. doi: 10.1161/JAHA.118.011662
29. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2019;380(11):1022–1032. doi: 10.1056/NEJMoa1803917
30. Arabidze GG. Review based on the materials of the 88th congress of the European atherosclerosis society (EAS) held on October 04–07, 2020 in on-line format. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2020;4(41):44–46. (In Russ). doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.04.0006
31. Bliznyuk SA, Bubnova MG, Ezhov MV. Familial hypercholesterolemia: current status of the problem, treatment, and prevention. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):247–252. (In Russ). doi: 10.15829/1728-8800-20202532
32. Drapkina OM, Ivanova AA. Personalized medicine in non-communicable diseases: latest advances and future prospects. *Kardiologiia*. 2021;61(11):98–103. (In Russ). doi: 10.18087/cardio.2021.11.n1233
33. Shakhtshneider EV, Orlov PS, Shcherbakova LV, et al. A panel of genetic markers for analyzing the risk of long-term adverse prognosis of cardiovascular diseases. *Atherosclerosis*. 2018;14(3):12–19. (In Russ). doi: 10.15372/ATER20180302
34. 2006 Nobel Prize in Physiology or Medicine. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2006/summary/>. Accessed: 17.02.2023.
35. Crooke ST, Witztum J, Bennett C, et al. RNA-Targeted Therapeutics. *Cell Metab*. 2018;27(4):714–739. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.004
36. Afanasieva OI, Ezhov MV, Pokrovsky SN. Antisense oligonucleotides and therapeutical monoclonal antibodies as a basement for novel biological lipid-lowering drugs. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;8:99–109. (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2018-8-99-109
37. Witttrup A, Lieberman J. Knocking down disease: a progress report on siRNA therapeutics. *Nat Rev Genet*. 2015;16(9):543–552. doi: 10.1038/nrg3978
38. Barba AA, Bochicchio S, Dalmoro A, et al. Lipid Delivery Systems for Nucleic-Acid-Based-Drugs: From Production to Clinical Applications. *Pharmaceutics*. 2019;11(8):360. doi: 10.3390/pharmaceutics11080360
39. Khorova A. Oligonucleotide Therapeutics – A New Class of Cholesterol-Lowering Drugs. *N Engl J Med*. 2017;376(1):4–7. doi: 10.1056/NEJMp1614154
40. Chubykina UV, Ezhov MV, Saidova MA, et al. Severe aortic valve stenosis with rapidly progressive atherosclerosis in a young woman with homozygous familial hypercholesterolemia: the possibilities of surgical and therapeutic treatment. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(2):65–71. (In Russ). doi: 10.17116/Cardiobulletin20211602165
41. Cupido AJ, Kastelein JJP. Inclisiran for the treatment of hypercholesterolaemia: implications and unanswered questions from the ORION trials. *Cardiovasc Res*. 2020;116(11):136–139. doi: 10.1093/cvr/cvaa212
42. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1520–1530. doi: 10.1056/NEJMoa1913805
43. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol for the ORION-10 and ORION-11 Investigators. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1507–1519. doi: 10.1056/NEJMoa1912387

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.01.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.08.2022

Статья опубликована / Article published: 26.09.2022

Антрациклин-индуцированная кардиомиопатия в отдалённом периоде после химиотерапии: клинический случай

Н.А. Козявин¹, Е.А. Мурейко¹, В.С. Никифоров^{✉2}, А.М. Беляев¹

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Как известно, лечение онкологического процесса приводит либо к возникновению сердечно-сосудистой патологии, либо к увеличению риска развития смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время введено понятие «кардиоваскулярная токсичность», которое связано с лечением онкологического заболевания (CTR-CVT). Системная лекарственная антрациклин-содержащая противоопухолевая терапия может вызвать ряд кардиоваскулярных осложнений, таких как систолическая дисфункция миокарда, ишемическая болезнь сердца, нарушения сердечного ритма, артериальная гипертензия. Особое внимание уделяют препаратам антрациклинового ряда, ведь они до сих пор входят в комбинации многих режимов адъювантной терапии и первой линии лечения как наиболее распространённых онкологических заболеваний, так и более редких.

Описание клинического случая. В статье представлен клинический случай пациентки, получившей адъювантную полихимиотерапию по поводу рака молочной железы в 2017 году режимом AC ×4 → D ×4, у которой спустя годы после завершения противоопухолевой терапии манифестировала хроническая антрациклин-индуцированная кардиомиопатия. Развитие антрациклиновой кардиомиопатии возможно даже у пациентов, имеющих исходно низкий кардиологический риск.

Заключение. Клинический случай подчёркивает важность наблюдения за пациентами после окончания противоопухолевой терапии антрациклинами, в частности им показано периодическое выполнение эхокардиографического исследования с целью обнаружения отсроченной бессимптомной дисфункции миокарда.

Ключевые слова: антрациклин-индуцированная кардиомиопатия, сердечная недостаточность, рак молочной железы, доxorубин

Для цитирования: Козявин Н.А., Мурейко Е.А., Никифоров В.С., Беляев А.М. Антрациклин-индуцированная кардиомиопатия в отдалённом периоде после химиотерапии: клинический случай. CardioSomatika. 2022;13(3):176–180. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS133645>

CASE REPORT

Anthracycline-induced cardiomyopathy in the long-term period after chemotherapy: clinical case

Nikita A. Kozjavin¹, Ekaterina A. Mureyko¹, Viktor S. Nikiforov^{✉2}, Aleksey M. Beljaev¹

¹ Petrov National Medicine Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia;

² Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Background. As is known, the treatment of the oncological process leads either to the occurrence of cardiovascular pathology, or to an increase in the risk of death from cardiovascular diseases. Currently, the concept of “cardiovascular toxicity” has been introduced, which is associated with the treatment of cancer (CTR-CVT). Systemic drug anthracycline-containing anticancer therapy can cause a number of cardiovascular complications, such as myocardial systolic dysfunction, coronary heart disease, cardiac arrhythmias, arterial hypertension. Particular attention is paid to anthracycline drugs, because they are still included in combinations of many adjuvant therapy regimens and first-line treatment of both the most common cancers and rarer ones.

Clinical Case Description. The article presents a clinical case of a patient who received adjuvant polychemotherapy for breast cancer in 2017 with AC ×4 → D ×4 regimen, in which chronic anthracycline-induced cardiomyopathy manifested years after completion of antitumor therapy. The development of anthracycline cardiomyopathy is possible even in patients with initially low cardiac risk.

Conclusion. The clinical case highlights the importance of monitoring patients after the end of anthracycline antitumor therapy, in particular, they are shown to periodically perform an echocardiographic study in order to detect delayed asymptomatic myocardial dysfunction.

Keywords: case series, cancer therapy-related cardiac dysfunction, heart failure, breast cancer, doxorubicin

For citation: Kozjavin NA, Mureyko EA, Nikiforov VS, Beljaev AM. Anthracycline-induced cardiomyopathy in the long-term period after chemotherapy: clinical case. CardioSomatics. 2022;13(3):176–180. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS133645>

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АС – режим полихимиотерапии доxorубицином и циклофосфамидом

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССС – сердечно-сосудистая система

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

А4С – верхушечное 4-х камерное сечение

CTR-CVT – Cancer Therapy-Related Cardiovascular Toxicity (сердечно-сосудистая токсичность обусловленная противоопухолевым лечением)

CV – cardiovascular

EDV – конечно-диастолический объём

EF – фракция выброса

ESV – конечно-систолический объём

NT-proBNP – предсердный натрийуретический пептид

NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация)

SV – ударный объём

TAPSE – Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (амплитуда систолического движения кольца трикуспидального клапана)

ОБОСНОВАНИЕ

Недавно вышедшие первые Евразийские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при проведении противоопухолевой терапии отражают основные стандарты по скринингу, диагностике, лечению кардиоваскулярной токсичности. Скрининг и выявление факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у онкологических больных позволяют вовремя провести их коррекцию в соответствии с действующими рекомендациями, что в большинстве случаев улучшает контроль течения ССЗ и снижает риск возникновения кардиотоксичности во время противоопухолевой терапии.

Кардиотоксичность – собирательный термин, включающий в себя различные осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС), возникающие либо сразу на фоне противоопухолевого лечения, либо спустя некоторое время. Дисфункция миокарда как один из основных побочных эффектов группы антрациклинов описана давно. Как известно, антрациклин-индуцированная кардиомиопатия является дозозависимой и кумулятивной: она может возникать остро (как острый коронарный синдром или аритмия) либо протекать бессимптомно, приводя к развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1, 2].

Ниже представлен клинический случай развития антрациклин-индуцированной кардиомиопатии, который развился у пациентки спустя 2 года после приёма антрациклинов. Пациентка ранее не имела коморбидной патологии со стороны ССС и относится к группе низкого риска развития кардиоваскулярных осложнений.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ О ПАЦИЕНТЕ

Пациентка Д.Н., 55 лет, имеющая диагноз: «Рак правой молочной железы T2N0M0. Состояние после радикальной мастэктомии справа от 02.2017». С 03.2017 по 07.2017 получала адъювантную полихимиотерапию в режиме АС (доксорубин, циклофосфамид) – 4 цикла, далее – 4 цикла доцетаксела каждый 21 день. После проведённой системной химиотерапии получала гормональную терапию анастрозолом с 08.2017 по 12.2019.

Лечилась в одном из регионов Российской Федерации, инструментальных и лабораторных данных об исходном состоянии ССС на момент осмотра представлено не было, однако, со слов пациентки, патологии ССС до начала лечения она не имела.

Больная обратилась в НМИЦ г. Санкт-Петербурга в декабре 2019 года с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке, отёки стоп и голеней, учащённое сердцебиение, сухой кашель.

ФИЗИКАЛЬНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

На момент прохождения химиотерапии, со слов пациентки, её рост составлял 160 см, масса тела – 68 кг, площадь поверхности тела – 1,56 м². Ориентируясь на эти данные, мы ретроспективно рассчитали суммарную полученную дозу доксорубина. Суммарная доза доксорубина – 417,2 мг, что не превышает предельно допустимого суммарного уровня препарата. При обследовании пациентке была выполнена эхокардиография. Установлено выраженное снижение глобальной сократимости левого желудочка (фракция выброса по Симпсону – 30%) (рис. 1), выраженная эксцентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка, дилатация всех камер сердца с формированием тяжёлой вторичной митральной (рис. 2) и трикуспидальной недостаточности, снижение сократимости свободной стенки правого желудочка

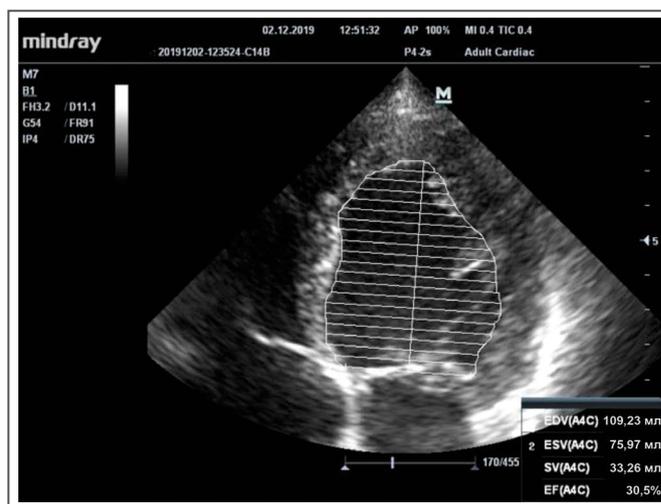


Рис. 1. Эхокардиографическое исследование пациентки Д.Н. Верхушечное 4-х камерное сечение (значительное снижение фракции выброса по Симпсону).

Примечание (здесь и на рис. 3). EDV – конечно-диастолический объём, ESV – конечно-систолический объём, SV – ударный объём, EF – фракция выброса, A4C – верхушечное 4-х камерное сечение.

Fig. 1. Echocardiography of patient D.N. Apical 4-chamber section (significant reduction in Simpson's ejection fraction).

Note (here and in Fig. 3). EDV – end-diastolic volume, ESV – end-systolic volume, SV – stroke volume SV, EF – ejection fraction, A4C – Apical 4 chamber section.

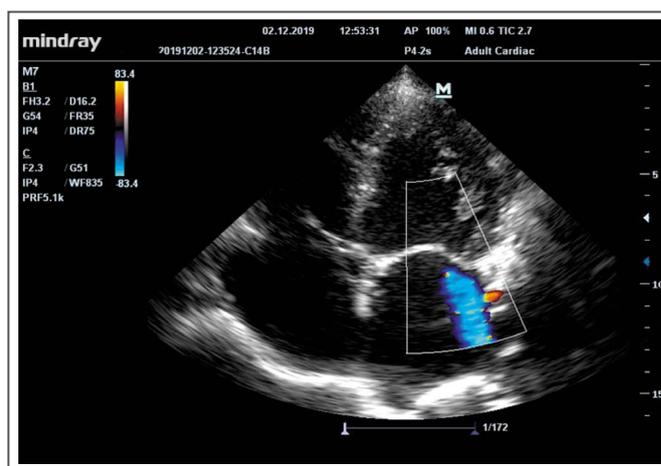


Рис. 2. Эхокардиографическое исследование пациентки Д.Н. Верхушечное 4-х камерное сечение (тяжёлая митральная недостаточность).

Примечание. При доплеровском исследовании митрального клапана определяется струя тяжёлой митральной регургитации.

Fig. 2. Echocardiography of patient D.N. Apical 4-chamber section (severe mitral regurgitation).

Note. Doppler examination of the mitral valve determines the jet of severe mitral regurgitation.

(амплитуда систолического движения кольца трикуспидального клапана, TAPSE – 1,5 см), дилатация лёгочной артерии и нижней полой вены и признаки тяжёлой лёгочной гипертензии.

Также был выполнен анализ крови на высокочувствительный тропонин I, результат которого соответствовал референсным значениям. Исследование крови на предсердный натрийуретический пептид (NT-proBNP) показало результат 825 пг/мл (норма до 125).

ДИАГНОЗ

На основании данных анамнеза, клинического обследования, лабораторных и инструментальных показателей пациентке

поставлен диагноз: «Хроническая антрациклиновая кардиомиопатия. ХСН IIВ-стадии со сниженной фракцией выброса левого желудочка (30%), III функционального класса по NYHA».

ЛЕЧЕНИЕ

Назначена следующая медикаментозная терапия [3]:

- бисопролол – 5 мг (по 1 таблетке утром);
- валсартан – 40 мг (по 1 таблетке 2 раза в день, утром и вечером);
- спиронолактон – 25 мг (по 1 таблетке в обед);
- торасемид – 5 мг (по 1 таблетке утром).

На фоне лечения у пациентки отмечена выраженная положительная динамика в виде регресса отёков, кашля, уменьшения выраженности одышки, увеличения толерантности к физической нагрузке.

ДАЛЬНЕЙШЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ

При контрольном обследовании через 3 мес, в марте 2020 года выполнено повторное эхокардиографическое исследование. Зафиксирована положительная динамика по сравнению с исследованием от декабря 2019 года в виде нормализации размеров всех камер сердца, нормализации глобальной систолической функции левого желудочка (фракция выброса по Симпсону – 58%; рис. 3), сократимости правого желудочка, купирования вторичной недостаточности митрального и трикуспидального клапана и уменьшения степени лёгочной гипертензии.

ПРОГНОЗ

Учитывая, что после проведённой терапии удалось купировать явления сердечной недостаточности, отмечалось улучшение общего самочувствия, регресс симптоматики, прогноз для жизни промежуточный. Согласно шкале «Seattle Heart Failure Model», средняя продолжительность жизни пациента после лечения составляет 16,6 лет, смертность от сердечной недостаточности в первый год достигает 1,8%, после 5 лет жизни – 10%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Хотя в современных условиях, в эру развития онкологии, когда имеется огромное число новых зарегистрированных таргетных препаратов, ингибиторов иммунных точек с тенденцией к прецизионной терапии, режимы, включающие в себя антрациклины, активно используют и по сей день. Более того, как в адъювантной терапии, так и при распространённых и метастатических процессах они являются высокоэффективными комбинациями первой линии лекарственной противоопухолевой терапии в лечении рака молочной железы, сарком мягких тканей, в терапии гемобластозов, а также широко используются в детской онкологии. Исходя из всего вышеперечисленного, становится понятно, что проблема кардиотоксичности антрациклинов остаётся весьма актуальной: разработаны клинические рекомендации, ведутся исследования по разработке и внедрению в клиническую практику новых препаратов, которые могут использоваться в качестве сопроводительной терапии.

Несмотря на то, что в настоящее время имеются рекомендации по ведению пациентов, получающих системную противоопухолевую терапию с антрациклинами [4], и в клиническую практику внедрена стратификация риска развития кардиоваскулярных осложнений, которая позволяет использовать персонализированные профилактические стратегии, возникают случаи дисфункции миокарда, в том числе и у пациентов с низким кардиологическим риском. Зачастую антрациклиновая кардиомиопатия развивается



Рис. 3. Эхокардиографическое исследование пациентки Д.Н. через 3 мес после начала лечения. Верхушечное 4-х камерное сечение (нормализация фракции выброса по Симпсону).

Fig. 3. Echocardiography of patient D.N. 3 months after the start of treatment. Apical 4-chamber section (normalization of ejection fraction according to Simpson).

ся латентно, не давая выраженной симптоматики, проявляя себя спустя годы в виде ХСН [5].

Считается, что чем позже у пациента развилась кардиомиопатия, тем хуже окажется прогноз [6]. У ряда пациентов летальный исход наступал именно от антрациклиновой кардиомиопатии, а не от онкопатологии, по поводу которой они получали противоопухолевое лечение [7].

Кардиотоксическое воздействие развивается посредством нескольких механизмов: прямое влияние на кардиомиоциты через запуск апоптоза, снижение интенсивности миграции клеток-предшественниц кардиомиоцитов, дисфункция эндотелия коронарных сосудов, снижение плотности капилляров, что ухудшает микроциркуляцию миокарда, и, с другой стороны, дисфункция фибробластов, которая препятствует репарации повреждённой ткани [6–8].

Описана зависимость между суммарной полученной дозой доксорубина и вероятностью развития кардиомиопатии. Так, если суммарная доза доксорубина превышает 400 мг/м², то вероятность развития кардиомиопатии составляет 4–5%, если она >700 мг/м², то 18–48% [8]. При применении эпирубина частота развития дисфункции миокарда ниже, и при дозе >900 мг/м² она равна 0,9–11,4% [9]. Согласно современным клиническим рекомендациям, при суммарной дозе доксорубина >250 мг/м² повышается риск возникновения кардиомиопатии [10].

При ретроспективной оценке риска перед проведением терапии антрациклинами в представленном клиническом случае у пациентки имел место базово низкий риск развития кардиотоксичности. Тем не менее через 2 года после окончания противоопухолевой терапии у неё развилась ХСН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема актуальна в онкологическом «мире», где эффективность лечения зависит от конкретных сроков проведения лекарственной противоопухолевой терапии и во многих случаях является дозозависимой. В таких случаях коморбидность в виде ССЗ оказывается камнем преткновения на пути успешного лечения злокачественных новообразований. Именно поэтому одной из главных задач как для онколога, так и для кардиолога

становятся выявление и стратификация рисков возникновения, профилактика и своевременное лечение кардиоваскулярной патологии.

Описанный нами клинический случай демонстрирует развитие антрациклин-индуцированной кардиомиопатии спустя годы после завершения противоопухолевой терапии, развитие которой часто сопряжено с неблагоприятным прогнозом для пациента. В представленном случае нам удалось купировать явления сердечной недостаточности и улучшить качество жизни пациента.

Особое внимание при ведении пациентов, получающих антрациклины, необходимо уделять базовой стратификации риска развития кардиотоксичности. Хотя, как демонстрирует клинический случай, развитие антрациклиновой кардиомиопатии возможно даже у лиц, имеющих исходно низкий риск, это безусловно требует дальнейшего изучения и оптимизации подходов к стратификации риска и первичной профилактике. Важным в наблюдении за пациентами после окончания противоопухолевой терапии антрациклинами является периодическое выполнение эхокардиографического исследования для выявления отсроченной бессимптомной дисфункции миокарда.

Информированное согласие. От пациента было получено письменное добровольное информированное согласие на публи-

кацию описания клинического случая, результатов его обследования и лечения (дата подписания 24.01.2022 г.).

Informed consent. A voluntary informed consent was obtained from the patient for the publication of the clinical case description, examination and treatment results (dated 2022 Jan 24).

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Disclosure of interest. The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов. Н.А. Козьявин, Е.А. Мурейко – обзор литературы; Н.А. Козьявин, Е.А. Мурейко, В.С. Никифоров – написание статьи текста статьи; В.С. Никифоров, А.М. Беляев – исправление текста рукописи; утверждение окончательного варианта статьи – все авторы.

Author's contribution. N.A. Kozjavin, E.A. Mureyko – literature review; N.A. Kozjavin, E.A. Mureyko, V.S. Nikiforov – drafting the article; V.S. Nikiforov, A.M. Beljaev – critical revision of the article; final approval of the version to be published – all the authors.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis of work.

Информация об авторах / Information about the authors

Козьявин Никита Александрович – зав. КДЦ ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. E-mail: kozjavin-nikita@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2759-4817

Мурейко Екатерина Андреевна – врач-ординатор ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. E-mail: emureyko@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1626-082X; eLibrary SPIN: 2023-1598

✉ **Никифоров Виктор Сергеевич** – д-р мед. наук, проф. каф. функциональной диагностики, декан МБФ ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Адрес: 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: victor-nikiforov@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7862-0937; eLibrary SPIN: 4652-0981

Беляев Алексей Михайлович – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», гл. внештатный онколог СЗФО, зав. каф. онкологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, председатель Ассоциации онкологов Северо-Запада. E-mail: bam281060@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6588-1257; eLibrary SPIN: 9445-9473

Nikita A. Kozjavin – department head, Petrov National Medical Research Center of Oncology. E-mail: kozjavin-nikita@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2759-4817

Ekaterina A. Mureyko – resident oncologist, Petrov National Medical Research Center of Oncology. E-mail: emureyko@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1626-082X; eLibrary SPIN: 2023-1598

✉ **Viktor S. Nikiforov** – MD, D. Sci. (Med.), Prof., dean, Mechnikov North-Western State Medical University. Address: 191015, Russia, St. Petersburg, Kirochnaya Str., 41; e-mail: victor-nikiforov@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7862-0937; eLibrary SPIN: 4652-0981

Alexey M. Beljaev – MD, D. Sci. (Med.), Prof., director, Petrov National Medical Research Center of Oncology, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: bam281060@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6588-1257; eLibrary SPIN: 9445-9473

ЛИТЕРАТУРА

- Pudil R., Mueller C., Celutkienė J., et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology // *Eur J Heart Fail.* 2020. Vol. 22, N 11. P. 1966–1983. doi: 10.1002/ejhf.2017
- Celutkienė J., Pudil R., López-Fernández T., et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur J Heart Fail.* 2020. Vol. 22, N 9. P. 1504–1524. doi: 10.1002/ejhf.1957
- Виценя М.В., Агеев Ф.Т., Гиляров М.Ю., и др. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии // *Злокачественные опухоли.* 2019. Т. 9, № 3, С. 2. С. 609–627. doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-609-627
- McDonagh T.A., Metra M., Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *Eur Heart J.* 2021. Vol. 42, N 36. P. 3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368
- Cardinale D., Biasillo G., Salvatici M., et al. Using biomarkers to predict and to prevent cardiotoxicity of cancer therapy // *Expert Rev Mol Diagn.* 2017. Vol. 17, N 3. P. 245–256. doi: 10.1080/14737159.2017.1283219
- Chen M.H., Colan S.D., Diller L. Cardiovascular disease: cause of morbidity and mortality in adult survivors of childhood cancers // *Circ Res.* 2011. Vol. 108, N 5. P. 619–628. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.224519
- Mann D., Felker G. Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease. 4th ed. Philadelphia: Elsevier, 2016.
- Cardinale D., Colombo A., Bacchiani G., et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy // *Circulation.* 2015. Vol. 131, N 22. P. 1981–1988. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777
- Ryberg M., Nielsen D., Cortese G., et al. New insight into epirubicin cardiac toxicity: competing risks analysis of 1097 breast cancer patients // *J Natl Cancer Inst.* 2008. Vol. 100, N 15. P. 1058–1067. doi: 10.1093/jnci/djn206
- Чазова И.Е., Агеев Ф.Т., Аксенова А.В., и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии (2022) // *Евразийский Кардиологический Журнал.* 2022. № 1. С. 6–79. doi: 10.38109/2225-1685-2022-1-6-79

REFERENCES

1. Pudil R, Mueller C, Celutkienė J, et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(11):1966–1983. doi: 10.1002/ejhf.2017
2. Celutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2020;22(9):1504–1524. doi: 10.1002/ejhf.1957
3. Vitsenya MV, Ageev FT, Gilyarov MYu, et al. Practical recommendations for the correction of cardiovascular toxicity of anticancer drug therapy. *Malignant tumors.* 2019;9(3S2):609–627. (In Russ). doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-609-627
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368
5. Cardinale D, Biasillo G, Salvatici M, et al. Using biomarkers to predict and to prevent cardiotoxicity of cancer therapy. *Expert Rev Mol Diagn.* 2017;17(3):245–256. doi: 10.1080/14737159.2017.1283219
6. Chen MH, Colan SD, Diller L. Cardiovascular disease: cause of morbidity and mortality in adult survivors of childhood cancers. *Circ Res.* 2011;108(5):619–628. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.224519
7. Mann D, Felker G. Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
8. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation.* 2015;131(22):1981–1988. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777
9. Ryberg M, Nielsen D, Cortese G, et al. New insight into epirubicin cardiac toxicity: competing risks analysis of 1097 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(15):1058–1067. doi: 10.1093/jnci/djn206
10. Chazova IE, Ageev FT, Aksenova AV, et al. Eurasian clinical guidelines for cardiovascular complications of cancer treatments: diagnosis, prevention and treatment (2022). *Eurasian heart journal.* 2022;(1):6–79. (In Russ). doi: 10.38109/2225-1685-2022-1-6-79

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.07.2022

Статья опубликована / Article published: 26.09.2022