

ФГБУ «НИИЦ кардиологии»  
Минздрава России

Издательство «Медиа Сфера»

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

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

**Издательство «Медиа Сфера»:**

127238 Москва,  
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4.  
Тел.: (495) 482-4329  
Факс: (495) 482-4312  
E-mail: info@mediasphera.ru  
www.mediasphera.ru

**Адрес для корреспонденции:**

127238 Москва, а/я 54, Медиа Сфера  
Отдел рекламы:  
Тел.: (495) 482-0604  
E-mail: reklama@mediasphera.ru  
Отдел подписки:  
Тел.: (495) 482-5336  
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

**Адрес редакции:**

121552, Москва, 3-я Черепковская, 15а  
Тел.: +7-495-414-72-77  
e-mail: vestnik@cardioweb.ru  
https://cardioweb.ru/kardiologicheskij-vestnik

Адрес для подачи статей  
<http://www.cochrane.ru>

**Сотрудники редакции:**

А.Л. Комаров (научный редактор)  
Тел.: +7-495-414-72-77  
Л.Б. Крутлый

Оригинал-макет изготовлен  
Издательством «Медиа Сфера»  
Компьютерный набор и верстка:  
О.В. Ненашева, Е.Л. Коган  
Корректоры: В.Ю. Глазунова, И.В. Корягина

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

**Индексы по каталогу ООО «Агентство «Книга-Сервис»:**  
29573 — на год, 38935 — на полугодие.

Подписано в печать ??  
Формат 60×90 1/8; тираж 5000 экз.  
Усл. печ. л. ??  
Заказ ??  
Отпечатано в ООО «МЕДИАКОЛОР».

# КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Том 13

№4·2018

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

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

**ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

С.А. Бойцов (Москва, Россия), член-корр. РАН, профессор, д.м.н.  
И.Е. Чазова (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.  
Р.С. Акчурин (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.  
Е.В. Парфенова (Москва, Россия), профессор, д.м.н.

**ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ**

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

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

Ф.Т. Агеев (Москва, Россия), профессор, д.м.н.  
А.С. Галявич (Казань, Россия), член-корр. АН РТ, профессор, д.м.н.  
С.П. Голицын (Москва, Россия), профессор, д.м.н.  
В.И. Капелько (Москва, Россия), профессор, д.м.н.  
А.М. Караськов (Новосибирск, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.  
Р.С. Карпов (Томск, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.  
Ю.А. Карпов (Москва, Россия), профессор, д.м.н.  
В.В. Кухарчук (Москва, Россия), член-корр. РАН, профессор, д.м.н.  
И.В. Медведева (Тюмень, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.  
Е.В. Ошепкова (Москва, Россия), профессор, д.м.н.  
Л.В. Розенштраух (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д.б.н.  
А.Н. Самко (Москва, Россия), профессор, д.м.н.  
В.Б. Сергиенко (Москва, Россия), профессор, д.м.н.  
В.Н. Смирнов (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д.б.н.  
С.Н. Терещенко (Москва, Россия), профессор, д.м.н.  
С.К. Терновой (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.  
В.Н. Титов (Москва, Россия), профессор, д.м.н.  
В.А. Ткачук (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д.б.н.  
Г.Г. Хубулава (Санкт-Петербург, Россия), член-корр. РАН, профессор, д.м.н.  
В.П. Ширинский (Москва, Россия), профессор, д.м.н.

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

К.Г. Адамян (Ереван, Армения), академик НАН, профессор, д.м.н.  
В.А. Азизов (Баку, Азербайджан), профессор, д.м.н.  
О.Л. Барбараш (Кемерово, Россия), профессор, д.м.н.  
П.Я. Довгалецкий (Саратов, Россия), профессор, д.м.н.  
А.Н. Закирова (Уфа, Россия), профессор, д.м.н.  
Р.Д. Курбанов (Ташкент, Узбекистан), профессор, д.м.н.  
В.З. Ланкин (Москва, Россия), профессор, д.б.н.  
В.П. Масенко (Москва, Россия), профессор, д.м.н.  
А.Г. Мрочек (Минск, Белоруссия), академик НАН РБ, профессор, д.м.н.  
Ю.П. Никитин (Новосибирск, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.  
М.Ю. Огарков (Кемерово, Россия), профессор, д.м.н.  
О.Д. Остроумова (Москва, Россия), профессор, д.м.н.  
А.Ю. Постнов (Москва, Россия) д.м.н.  
А.Н. Рогоза (Москва, Россия), профессор, д.б.н.  
С.В. Шлык (Ростов-на-Дону, Россия), профессор, д.м.н.

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

Federal State budget organization National  
medical research center of cardiology  
of the Ministry of healthcare  
of the Russian Federation

## Russian Cardiology Bulletin

№4' 2018

Vol. XIII

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

### MEDIA SPHERA Publishing Group:

Dmitrovskoe sh. 46-2, Moscow,  
127238 Russia  
Tel. +7 (495) 482 4329  
Fax: +7 (495) 482 4312  
E-mail: info@mediasphera.ru  
www.mediasphera.ru

### Correspondence address:

Moscow, P.O. Box 54, 127238 Russia  
Media Sphera  
Advertising department: +7 (495) 482 0604  
E-mail: reklama@mediasphera.ru  
Subscription department:  
+7 (495) 482 5336  
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

### Address of the editorial office:

121552, Russian Federation, Moscow  
3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya, 15a  
Phone: +7-495-414-72-77

**A.L. Komarov** (scientific editor)

**L.B. Krougly**

e-mail: vestnik@cardioweb.ru  
<https://cardioweb.ru/kardiologicheskij-vestnik>

# Russian Cardiology Bulletin

Vol. 13

№4·2018

### EDITOR-IN-CHIEF

**E.I. Chazov** (Moscow, Russia)

### DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

S.A. Boytsov (Moscow, Russia)  
I.Ye. Chazova (Moscow, Russia)  
R.S. Akchurin (Moscow, Russia)  
E.V. Parfenova (Moscow, Russia)

### EXECUTIVE SECRETARY

S.N. Nakonechnikov (Moscow, Russia)  
A.A. Skvortsov (Moscow, Russia)

### ASSOCIATE EDITORS

F.T. Ageev (Moscow, Russia)  
A.S. Galyavich (Kazan, Russia)  
S.P. Golitsyn (Moscow, Russia)  
G.G. Hubulava (Saint-Petersburg, Russia)  
V.I. Kapelko (Moscow, Russia)  
A.M. Karaskov (Novosibirsk, Russia)  
R.S. Karpov (Tomsk, Russia)  
Yu.A. Karpov (Moscow, Russia)  
V.V. Kuharchuk (Moscow, Russia)  
I.V. Medvedeva (Tyumen, Russia)  
E.V. Oshchepkova (Moscow, Russia)  
L.V. Rozenshtraukh (Moscow, Russia)  
A.N. Samko (Moscow, Russia)  
V.B. Sergienko (Moscow, Russia)  
V.P. Shirinskiy (Moscow, Russia)  
V.N. Smirnov (Moscow, Russia)  
S.N. Tereshchenko (Moscow, Russia)  
S.K. Ternovoy (Moscow, Russia)  
V.N. Titov (Moscow, Russia)  
V.A. Tkachuk (Moscow, Russia)

### EDITORIAL BOARD

K.G. Adamyan (Yerevan, Armenia), V.A. Azizov (Baku, Azerbaijan),  
O.L. Barbarash (Kemerovo, Russia), P.Ya. Dovgalevsky (Saratov, Russia),  
R.D. Kurbanov (Tashkent, Uzbekistan), V.Z. Lankin (Moscow, Russia),  
V.P. Masenko (Moscow, Russia), A.G. Mrotchek (Minsk, Belarus),  
Yu.P. Nikitin (Novosibirsk, Russia), M.Yu. Ogarkov (Kemerovo, Russia),  
O.D. Ostroumova (Moscow, Russia), A.Yu. Postnov (Moscow, Russia),  
A.N. Rogoza (Moscow, Russia), S.V. Shlyk (Rostov-on-Don, Russia),  
A.N. Zakirova (Ufa, Russia)

**ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ**

Майоров Г.Б., Курбанов С.К., Власова Э.Е., Галаятудинов Д.М., Васильев В.П., Ширяев А.А., Акчури Р.С.  
Проблема кальциноза при коронарной болезни сердца: вопросы диагностики, прогноза и выбора лечения

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

Танана О.С., Сукманова И.А., Пономаренко И.В.  
Перспективы использования копептина и матриксных металлопротеиназ в оценке повреждения миокарда при остром коронарном синдроме

Попова Ю.В., Киселев А.Р., Сагайдак О.В., Посненкова О.М., Гриднев В.И., Ощепкова Е.В.  
Применение критериев целесообразности коронарной реваскуляризации у больных острым коронарным синдромом в Российской Федерации (данные федерального регистра острого коронарного синдрома)

Смирнова М.Д., Барина И.В., Бланкова З.Н., Агеева Н.В., Мухина А.А., Бородулина И.В., Марфина Т.В., Бадалов Н.Г., Агеев Ф.Т.  
Метеочувствительность у больных артериальной гипертензией: проявления и предикторы

Белевская А.А., Саидова М.А., Мартынюк Т.В., Чазова И.Е.  
Ремоделирование сердца и сердечно-сосудистое сопряжение у пациентов с идиопатической и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией

Козлов С.Г., Чернова О.В., Матвеева М.А., Алексеева И.А.  
Электрокардиографическая нагрузочная проба на тредмиле в диагностике стабильной ишемической болезни сердца у пациентов в возрасте 70 лет и старше

Максименко А.В.  
Приближение исследований фармакологических ферментов нового поколения к клинической практике

Дорошук Н.А., Дорошук А.Д., Вицень М.В., Гаврюшина С.В., Ощепкова Е.В., Агеев Ф.Т., Постнов А.Ю., Чазова И.Е.  
Влияние химиотерапии на длину теломеров у больных раком молочной железы, страдающих артериальной гипертензией

**ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ**

Тарасов Р.С., Баковский К.В.  
Острый коронарный синдром у пациентов, перенесших операцию коронарного шунтирования: современное состояние вопроса

Михеева О.О., Домогатский С.П., Ефремов Е.Е., Есипов Р.С.  
Молекулярные маркеры диагностики сердечной недостаточности

**ЮБИЛЕИ**

Сергей Константинович Терновой. К 70-летию со дня рождения

Валерий Павлович Масенко. К 80-летию со дня рождения

**КАЛЕНДАРЬ ПРОВЕДЕНИЯ НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ****ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ****ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ**

4 Mayorov G.B., Kurbanov S.K., Vlasova E.E., Galayutdinov D.M., Vasiliev V.P., Shiryaev A.A., Akchurin R.S.  
Calcification in coronary heart disease: issues of diagnosis, prognosis and choice of treatment

**ORIGINAL ARTICLES**

11 Tanana O.S., Sukmanova I.A., Ponomarenko I.V.  
The clinical significance of copeptin and matrix metalloproteinases in men with acute coronary syndrome

17 Popova Yu.V., Kiselev A.R., Sagaydak O.V., Posnenkova O.M., Gridnev V.I., Oshchepkova E.V.  
Application of the appropriate use criteria for coronary revascularization in patients with acute coronary syndrome in the Russian Federation (data from the federal registry)

23 Smirnova M.D., Barinova I.V., Blankova Z.N., Ageeva N.V., Mukhina A.A., Borodulina I.V., Marfina T.V., Badalov N.G., Ageev F.T.  
Meteosensitivity in patients with arterial hypertension: manifestations and predictors

30 Belevskaya A.A., Saidova M.A., Martynyuk T.V., Chazova I.E.  
Heart remodeling and ventricular-arterial coupling in patients with IPAH and CTEPH

35 Kozlov S.G., Chernova O.V., Matveeva M.A., Alekseeva I.A.  
Exercise treadmill testing in the diagnosis of stable coronary artery disease in patients aged 70 years and older

41 Maksimenko A.V.  
Approximation of new generation pharmacological enzyme researches to clinical practice

50 Doroshchuk N.A., Doroshchuk A.D., Vitsenya M.V., Gavryushina S.V., Oshchepkova E.V., Ageev F.T., Postnov A.Yu., Chazova I.E.  
Effect of chemotherapy on the length of telomeres in patients with breast cancer suffering from arterial hypertension

**REVIEW ARTICLES**

57 Tarasov R.S., Bakovsky K.V.  
Acute coronary syndrome for patients with prior coronary artery bypass grafting: current state of the matter

62 Mikheeva O.O., Domogatsky S.P., Efremov E.E., Esipov R.S.  
Molecular markers for diagnostics of cardiac failure

**ANNIVERSARIES**

68 To the 70<sup>th</sup> anniversary of S.K. Ternovoy

70 To the 80<sup>th</sup> anniversary of V.P. Makarenko

**72 INFORMATION, SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES****73 INSTRUCTION FOR AUTHORS**

<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2018130414>

## Проблема кальциноза при коронарной болезни сердца: вопросы диагностики, прогноза и выбора лечения

Г.Б. МАЙОРОВ, С.К. КУРБАНОВ, Э.Е. ВЛАСОВА, Д.М. ГАЛЯУТДИНОВ, В.П. ВАСИЛЬЕВ, А.А. ШИРЯЕВ, Р.С. АКЧУРИН

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Кальциноз коронарных артерий (ККА) широко распространен у пациентов с ишемической болезнью сердца и связан с серьезными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями. Кальциноз является маркером наличия атеросклероза и его прогрессирования, играет важную роль в процессе стабилизации атеросклеротической бляшки. Данный обзор включает исследование, описывающие патогенез, диагностику коронарного кальциноза, а также результаты прямой реваскуляризации миокарда у пациентов с коронарной болезнью, сопровождающейся кальцинозом; есть потребность в накоплении данных об отдаленных результатах коронарного шунтирования у этой категории больных. В настоящее время не существует общепринятого медикаментозного лечения ККА.

**Ключевые слова:** коронарное шунтирование, кальциноз коронарных артерий, кальциевый индекс.

## Calcification in coronary heart disease: issues of diagnosis, prognosis and choice of treatment

G.B. MAYOROV, S.K. KURBANOV, E.E. VLASOVA, D.M. GALAYUTDINOV, V.P. VASILIEV, A.A. SHIRYAEV, R.S. AKCHURIN

Institute of the Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov of National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

Coronary artery calcification (CAC) is highly prevalent in patients with coronary heart disease; it is associated with major adverse cardiovascular events. CAC is a hallmark of atherosclerosis presence and progress and it plays an important role in coronary plaques stabilization. Review includes trials describing pathogenesis, diagnosis of CAC and outcomes after direct myocardial revascularization in patients with coronary heart disease accompanied by calcinosis. There is a need for further data collection about long term results after coronary artery bypass grafting in this group of patients. Currently there is no common medical therapy of CAC.

**Keywords:** coronary artery bypass grafting, coronary artery calcification, coronary artery calcification score.

### Сведения об авторах:

**Акчурин Ренат Сулейманович** — акад. РАН, проф., зам. ген. директора по хирургии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15А, 121552

**Ширяев Андрей Андреевич** — д.м.н., проф., гл.н.с. отдела сердечно-сосудистой хирургии института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А, 121552

**Васильев Владислав Петрович** — к.м.н., с.н.с. отдела сердечно-сосудистой хирургии института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А, 121552

**Галаяудинов Дамир Мажитович** — к.м.н., с.н.с. отдела сердечно-сосудистой хирургии института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А, 121552

**Власова Элина Евгеньевна** — к.м.н., с.н.с. отдела сердечно-сосудистой хирургии института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А, 121552

**Курбанов Саид Курбанович** — аспирант отдела сердечно-сосудистой хирургии института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А, 121552

### Контактная информация:

**Майоров Гарма Бадмаевич** — аспирант отдела сердечно-сосудистой хирургии института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А, 121552; e-mail: mayorovgarma@mail.ru; тел: +7(968)944-6934

## Введение

Около  $\frac{1}{3}$  пациентов, направленных на инвазивное лечение ишемической болезни сердца (ИБС), имеют выраженный кальциноз коронарных артерий (ККА) [1]. Установлено, что кальцификация артерий сердца чаще выявляется при распространенном, многососудистом поражении в старшей возрастной группе, в особенности при сочетанных поражениях в других сосудистых бассейнах,

т.е. рассматривается как маркер более тяжелого, распространенного атеросклеротического процесса.

Проведение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у пациентов с выраженным ККА имеет определенные технические сложности и ассоциировано с более частыми неблагоприятными результатами, такими как рестеноз стента, тромбоз стента и развитие сердечно-сосудистых осложнений — как перипроцедурных, так и отдаленных [2, 3]. Операция коронарного шунтирования (КШ) позволяет восстановить кровоток в коронарных сосудах в обход пораженных кальцифицированных сегментов. Таким образом,

применение КШ ожидаемо может быть одинаково эффективным при стеногическом поражении любой морфологии. Однако прогностическое значение ККА у пациентов, перенесших КШ, мало изучено; имеющиеся работы не дают окончательных выводов в силу небольшого числа исследуемых пациентов и короткого периода наблюдения [4].

Цель настоящего обзора — систематизация данных о патогенезе кальциноза коронарных артерий, методах его диагностики, описание современных техник инвазивного лечения и анализ их ближайших и отдаленных результатов.

## Материал и методы

Проведен анализ литературы в поисковых системах Pubmed, GoogleScholar, Scopus и РИНЦ списком ключевых слов «coronary artery calcification», «coronary artery calcification score», «кальциноз коронарных артерий», «кальциевый индекс». В данный обзор включена 51 работа по исследованиям, проведенным с 1990 по 2016 г., в которых описывались использование различных шкал для оценки степени тяжести поражения коронарных артерий, а также исследования, в которых изучались результаты прямой реваскуляризации миокарда при кальцинозе коронарных артерий.

### *Патогенез кальциноза коронарных артерий*

Долгое время считалось, что механизмы развития ККА представляют собой пассивный дегенеративный процесс и некую конечную стадию атеросклероза, что подтверждалось корреляцией степени кальциноза с возрастом пациента [5]. Современные исследователи склоняются к тому, что кальциноз артерий является активным процессом, в основе которого лежат механизмы, регулирующие обмен кальция, в частности механизмы роста и формирования костей [6]. Существует концепция, рассматривающая атеросклероз как хронический воспалительный процесс, индуцирующий остеогенную дифференцировку гладкомышечных клеток сосудов (ГМКС), которая приводит к ККА [7]. Не вызывает сомнений, что кальцификация бляшек начинается уже на стадии формирования липидных полос и только прогрессирует на всех остальных этапах атерогенеза. В настоящее время считается, что механизм кальциноза коронарных артерий аналогичен процессу формирования костной ткани.

Существует два признанных морфологических типа ККА: атеросклеротическая кальцификация с преимущественным поражением интимы и кальциноз медиального слоя артерий. При первом типе происходит индукция остеогенной дифференциации ГМКС медиаторами воспаления и липидами атеросклеротических бляшек [7]. Развитие событий по второму сценарию ассоциировано с преклонным возрастом, диабетом и хроническим заболеванием почек (ХЗП). Ранее считавшийся доброкачественным процессом, кальциноз медики способствует повышению артериальной жесткости, что увеличивает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [8]. Кальциноз коронарных артерий в том и другом варианте приводит к снижению эластичности стенки артерии, патологическим вазомоторным ответам и нарушению перфузии миокарда [9].

Известно, что бляшка, имеющая кальцинированную покрышку, намного более устойчива и резистентна к разрывам, чем «мягкая» бляшка и даже нормальная сосудистая стенка [10]. По-видимому, такой вывод применим только в случае гомогенной кальцификации. Согласно отдельным исследованиям, у пациентов при остром коронарном

синдроме выявляются множественные мелкие включения кальция, называемые «пестрыми» или «пятнистыми», тогда как при хроническом течении ИБС определяются более крупные и равномерные кальцинаты [11]. Считается, что зона, образующаяся между кальцинированной покрышкой и некальцинированной сосудистой стенкой, является зоной потенциального разрыва [12]. При проведении ЧКВ высока вероятность развития диссекции именно в такой зоне; описано, что большие бляшки с явной «пятнистой» кальцификацией имеют тенденцию к разрыву [13].

В развитии кальциноза играют роль остеопонтин, остеопротегерин, RANKL, фетуин-А, костные морфогенетические белки. Все эти вещества вырабатываются в сосудистой стенке в процессе прогрессирования атеросклероза; доказано их участие в регуляции кальцификации бляшки. В ряде исследований выявлена связь уровня остеопонтина с уровнем коронарного кальция, измеренным с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) [14]; предложено рассматривать остеопонтин как независимый фактор риска сердечно-сосудистых событий. Показано, что остеопонтин и костный морфогенетический белок 7-го типа определяют дифференциацию ГМКС в остеобластоподобные клетки и индуцируют процессы отложения кальция в стенке сосудов, а остеопротегерин играет ингибиторную роль в сосудистой кальцификации [15–17]. В норме между регуляторами кальцификации существует баланс, а ККА может развиваться при нарушении баланса в пользу индукторов. Точные механизмы этого процесса еще предстоит изучить.

### *Распространенность кальциноза коронарных артерий*

Распространенность ККА зависит от возраста и пола. По данным большинства авторов, в возрастной категории старше 70 лет ККА встречается более чем у 90% мужчин и более чем у 67% женщин [18]. Высокий риск развития ККА отмечается у пациентов с высоким индексом массы тела, повышенным артериальным давлением, дислипидемией, гипергликемией, семейной предрасположенностью, ХЗП, высоким уровнем фибриногена и повышенным уровнем С-реактивного белка [19], т.е. при всех общепризнанных факторах риска атеросклероза.

### *Диагностика*

Компьютерная томография (КТ) является основой неинвазивной диагностики ККА; метод способен количественно оценивать кальциноз и обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) основана на измерении и компьютерной обработке разности ослабления рентгеновского излучения по плотности тканей. Для количественной оценки степени ККА используется расчетный показатель — кальциевый индекс (КИ). КИ коррелирует с тяжестью коронарного атеросклероза, наличием гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий и риском развития коронарных осложнений [20]. Используется подсчет КИ по методике, предложенной в 1990 г. А. Agatston и соавт. [21]: КИ вычисляются путем умножения площади кальцинированного поражения коронарной артерии на условный фактор плотности. Фактор плотности вычисляются по пиковой плотности зоны кальциноза, выражаемой в единицах Хаунсфилда (G. Hounsfield) — HU. Он принимается за 1 ед. для кальцинатов плотностью 130–199 HU, за 2 ед. — для кальцинатов плотностью 200–299 HU, за 3 ед. — для кальцинатов плотностью 300–399 HU и за 4 ед. — для кальцинатов плотностью 400 HU и более. Так, например, при выявлении кальцината площадью 6 мм<sup>2</sup> с пиковой плот-

ностью 265 HU КИ составит 12 ед. ( $6 \times 2$ ), а для кальцината той же площади, но с пиковой плотностью 432 HU — уже 24 ед. ( $6 \times 4$ ). Суммарный КИ вычисляется как сумма индексов, определенных на всех томографических срезах. Также предложены алгоритмы подсчета объемного КИ и подсчета массы фосфата кальция [22]. American College of Cardiology и American Heart Association (2010 г.) считают целесообразным неинвазивно измерять степень ККА для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний у бессимптомных пациентов с промежуточным риском (10-летний риск 10–20%); класс рекомендации Ia [23].

Показано, что по мере увеличения кальциевого индекса теряется чувствительность и повышается специфичность при прогнозировании ИБС [24]. Другими словами, при тяжелом кальцинозе коронарных артерий и очень высоком КИ детализировать топографию поражения и его степень становится сложно. Исходя из этого, Z. Qian и соавт. предложили отдельные методики оценки кальциноза атеросклеротических бляшек (lesion-specific score) и коронарных артерий (vessel-specific score) как дополнение к уже существующей шкале по Agatston. Использование lesion-specific and vessel-specific calcium score увеличивает чувствительность исследования (при 80% специфичности), что превосходит традиционный показатель шкалы Agatston при прогнозировании ИБС [25].

Коронарная ангиография обладает более низкой чувствительностью по сравнению с КТ-сканированием при определении ККА, но в то же время обладает высокой специфичностью. По данным ангиографии ККА оценивается с использованием следующих критериев: 1) оценка кальциноза целевого сосуда по 4-балльной шкале (0 — нет кальциноза, 1 — едва заметный кальциноз, 2 — легко визуализируемый, умеренный кальциноз и 3 — тяжелый кальциноз), 2) глубина кальциноза после введения контраста (поверхностный при кальцинозе ближе к просвету сосуда, глубокий — при кальцинозе ближе к адвентиции), 3) определяется ли ККА достоверно в двух и более ортогональных проекциях и 4) определяется ли ККА на участках, отличных от целевого сосуда [26].

Внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) — более точный метод диагностики коронарных артерий, чем ангиография, с высокой чувствительностью (90–100%) и специфичностью (99–100%). Кальцинированная бляшка при ВСУЗИ представляет собой экзогенную тень с акустическим затемнением, а степень кальциноза может быть оценена несколькими показателями. В соответствии с диапазоном кальцифицированного поражения по ВСУЗИ выделяют 4 класса: класс 1 (угол кальцинированного поражения от 0 до  $90^\circ$ ), класс 2 (угол ККА от  $91^\circ$  до  $180^\circ$ ), класс 3 (угол ККА от  $181^\circ$  до  $270^\circ$ ) и класс 4 (угол ККА от  $271^\circ$  до  $360^\circ$ ). Расположение кальция определяется как поверхностное (присутствует в интимальном слое), глубокое (присутствует в медиально-адвентициальном слое) и смешанное. Кальциевые депозиты оцениваются в самой толстой атеросклеротической бляшке [27].

Оптическая когерентная томография (ОКТ) является оптическим аналогом внутрисосудистого ультразвука; она также обладает высокой чувствительностью и специфичностью для идентификации ККА. Различие в физическом принципе действия двух данных методов заключается в том, что при ОКТ для исследования биологических тканей используется не акустическая волна, а излучение инфракрасного света с длиной волны около 1300 нм. Однако разрешение ОКТ (до 10–20 мкм) примерно в 10 раз выше, чем

у ВСУЗИ (до 100–150 мкм), что позволяет дифференцировать интиму, медию и адвентицию. Н. Yabushita и соавт. [28] при анализе данных ОКТ описали специфические особенности каждого типа атеросклеротической бляшки: фиброзная бляшка характеризуется однородной областью высокого сигнала с низким затуханием, кальцинированная — хорошо очерченной областью с низким уровнем сигнала и четкими границами и богатая липидами бляшка — областью с низким сигналом и диффузными границами. Несмотря на высокое разрешение, у ОКТ есть ряд недостатков, которые могут создать проблему при измерении площади кальцификации и визуализации глубоких сосудистых структур. Так, максимальная глубина проникновения сигнала составляет 1–2 мм (у ВСУЗИ — до 4–8 мм), а абсорбция гемоглобином и рассеивание на эритроцитах ведут к сильному затуханию сигнала [29].

Таким образом, сегодня в распоряжении клиницистов есть диагностические инструменты, позволяющие оценить кальциноз коронарных артерий и качественно, и количественно. Однако надо признать, что удобные и неинвазивные методы пригодны в большей степени для скрининга коронарной болезни. Для детальной же оценки, включающей протяженность кальциноза, вовлечение дистальных сегментов артерии, требуются дорогостоящая инвазивная методика и, возможно, сопоставление ее данных с данными, полученными интраоперационно.

#### *Чрескожное коронарное вмешательство*

Коронарный кальциноз повышает вероятность развития осложнений ангиопластики и поэтому зачастую является причиной отказа от ее выполнения [30]. Давление, оказываемое на стенку сосуда при раздувании баллона, может оказаться неравномерным по причине различной степени выраженности кальциноза; это увеличивает риск диссекции, острой окклюзии сосуда, возможность последующего рестеноза и развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [31]. Выраженный ККА создает сложности при доставке устройства, повышает риск эмболизации сосуда, что в свою очередь приводит к увеличению частоты перипроцедурного ИМ [32].

С внедрением голометаллических стентов (ГМС) ранняя и долгосрочная выживаемость улучшилась. Однако неполное раскрытие стента, асимметричное раскрытие, некорректная установка или смещение стента, наблюдавшиеся при выраженном ККА, повышали риск рестеноза и тромбоза стента [33].

Использование стентов с лекарственным покрытием (СЛП) оказалось более эффективным. Согласно результатам исследования TAXUS-IV, у пациентов с кальцинированными поражениями частота развития ишемии в бассейне целевого сосуда в течение 1 года была на 56% ниже при применении СЛП по сравнению с ГМС (5,1% против 11,9%,  $p=0,09$ ), однако у пациентов с некальцинированными коронарными артериями это различие оказалось существенно большим (на 75% ниже и 4,3% против 15,7%,  $p<0,0001$ ) [3]. Аналогичные результаты описаны в метаанализе В. Zhang и соавт. (2015): применение СЛП значительно снижает необходимость повторных реваскуляризирующих целевых сосудов по сравнению с ГМС у пациентов с ККА (8,5% против 16,0%; относительный риск: 0,50; 95% доверительный интервал: 0,38–0,65;  $p<0,00001$ ) [34]. Однако существуют и исследования, сообщающие о сходных показателях тромбоза и рестеноза СЛП и ГМС у пациентов с ККА, с сопоставимыми показателями смертности и ИМ [2, 3].

Таким образом, при последовательном изучении результатов эндоваскулярного лечения больных ИБС с кальцинированными коронарными артериями показано, что наилучшие результаты получены при имплантации стентов с лекарственным покрытием. С другой стороны, проводилось сравнение результатов стентирования с таковыми у больных без кальциноза. Они свидетельствуют о более высокой частоте рестеноза и повторной реваскуляризации у пациентов с ККА [35].

Потенциальные факторы риска рестеноза и повторной реваскуляризации, такие как неполное раскрытие стента, повреждение лекарственного покрытия стента вследствие ККА, а также использование других устройств (в том числе ротационной атерэктомии), могут напрямую способствовать гиперплазии неоинтимы [36].

Режущие и надсекающие баллонные катетеры не удаляют кальций, а улучшают эластичность стенок артерий путем создания дискретных разрезов в атеросклеротической бляшке, что позволяет увеличить площадь работы на пораженных участках артерии и уменьшить сужение стента, предотвращая диссекцию сосудов. Показанием к режущему баллону является относительно короткое поражение (<20 мм). Для пролонгированных и циркулярных поражений использование таких баллонов не рекомендуется. Кроме того, давление в режущем баллоне не должно превышать 12 атм, чтобы избежать врезания лезвия баллона в стенку сосуда [37].

Ротационная атерэктомия в отличие от режущего баллона иссекает твердую ткань коронарного кальция с образованием мелких частиц (<10 мкм), не затрагивая мягкую эластичную ткань. Пациенты с ККА, подвергающиеся ротационной атерэктомии, имеют повышенный риск тромбоза, развития феномена «no-reflow» с увеличением риска перипроцедурного ИМ [38]. Однако применение ротационной атерэктомии признано клинически эффективным у пациентов с ККА [39]. В целях улучшения прогноза после воздействия рекомендуется имплантация СЛП. Существует ряд исследований, сообщающих о благоприятных долгосрочных результатах после имплантации СЛП с предшествующей ротационной атерэктомией [40].

Лазерная коронарная атерэктомия использует импульсную энергию эксимерного или гольмиевого лазера, генерирующую переходные волны высокой энергии; происходит фотоакустическое воздействие на резистентные атеросклеротические поражения. Несмотря на то что метод был введен более двух десятилетий назад, в силу его неопределенных результатов, а также ввиду появления СЛП лазерная ангиопластика потеряла практическое значение как самостоятельное вмешательство и ее использование ограничивается несколькими центрами. В некоторых исследованиях продемонстрированы потенциальные процедурные осложнения, такие как диссекция сосудов (особенно сосудов с поверхностным кальцием), перфорация, а также высокий риск рестеноза [41]. Тем не менее процедура может быть использована у пациентов с ККА с целью разрушения кальция перед имплантацией стента в случаях наличия риска неполного раскрытия стента [42].

Орбитальная атерэктомия, подобно ротационной, оказывает дифференциальное абляционное воздействие на твердые и мягкие поверхности, производя частицы размером <2 мкм при воздействии центробежной силы на стенку сосуда. Устройство позволяет операторам контролировать глубину абляции путем увеличения скорости вращения (от 60 000 до 120 000 об/мин). Как и ротационная,

орбитальная атерэктомия улучшает эластичность стенок артерий для уменьшения процедурных осложнений и облегчения имплантации стента. Согласно данным, полученным J. Chambers и соавт., использование орбитальной атерэктомии при выраженном коронарном кальцинозе не только способствовало лучшей доставке стента, но также улучшало ранние и 30-дневные клинические исходы по сравнению с результатами ранее проведенных исследований у аналогичной когорты пациентов [43].

Таким образом, эволюция эндоваскулярной реваскуляризации и анализ ее результатов позволяют оптимистично смотреть на перспективы лечения больных с коронарной болезнью, однако изучение ближайших и отсроченных результатов показывает меньшую эффективность лечения в том случае, если коронарные артерии кальцинированы.

#### *Операция коронарного шунтирования*

Тот факт, что кальциноз коронарных артерий является предиктором худшего прогноза ЧКВ, заставляет клиницистов считать приоритетным методом лечения в этой ситуации хирургическую реваскуляризацию. Однако вопрос о прогностическом значении ККА для пациентов, перенесших КШ, остается неясным, и имеющиеся данные не позволяют сделать основательных выводов. Существует лишь несколько исследований, направленных на решение данного вопроса. Представляет интерес работа M. Castagna и соавт., высказавших суждение о более частом развитии кальцификации аутовенозных шунтов у пациентов с исходным кальцинозом нативных коронарных артерий [44].

В анализе K. Ertelt и соавт. сообщается о 755 пациентов с ОКС, которые были включены в исследование ACUTITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy Trial) со сроком наблюдения 1 год после проведенного КШ [45]. Авторами было обнаружено, что выраженное кальцинированное поражение КА являлось независимым предиктором основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: при сравнении годичной смертности у пациентов с выраженным ( $n=103$ ), умеренным ( $n=249$ ) и отсутствующим кальцинозом ( $n=403$ ) она составила соответственно 11,8, 3,7 и 4,5%,  $p=0,006$ .

В аналогичное исследование C. Bourantas и соавт. (2015 г.) вошли 1545 пациентов (896 из реестра SYNTAX и 645 — из реестра SYNTAX CABG) для наблюдения в течение 5 лет после КШ. Сравнивались пациенты с выраженным кальцинозом ( $n=548$ ) и без выраженного кальциноза коронарных артерий ( $n=997$ ). У пациентов с выраженным ККА наблюдалась более высокая смертность: 17,1% против 9,9%,  $p<0,001$ , однако частота неблагоприятных нефатальных сердечно-сосудистых событий в группах оказалась сходной (26,8% против 21,8%,  $p=0,057$ ). Более высокая смертность в группе выраженного кальциноза частично была объяснена наличием более тяжелой сопутствующей патологии (почечная недостаточность, гипертония) и мультифокальным атеросклерозом [1]. Существенным ограничением исследования является тот факт, что характеристика кальциноза проводилась на основе ангиографических данных без использования МСКТ или ВСУЗИ.

#### *Медикаментозное лечение*

На сегодняшний день не существует общепринятого консервативного лечения ККА. Роль статинов в лечении пациентов с ККА не ясна. Согласно многочисленным исследованиям, терапия статинами не оказывает существенного влияния на ККА артерий [46]. Отдельные исследователи даже высказывают мнение, что статины способны усиливать процесс кальцификации [47]. Нерандомизированные

исследования показывали регрессирование ККА при использовании блокаторов кальциевых каналов, гормональной терапии, а также препаратов, связывающих фосфаты [48, 49].

Отдельного упоминания в медикаментозной терапии заслуживает оценка влияния приема кальциевых добавок. На основании результатов крупного исследования EPIC-Heidelberg, в которое было включено 24 тыс. человек в возрасте от 35 до 64 лет, авторы утверждают, что употребление кальциевых добавок может достоверно увеличивать риск развития инфаркта миокарда [50]. По некоторым данным, риск инфаркта миокарда увеличивается при употреблении кальциевых добавок в дозе более 800 мг/сут [7]. Существуют и исследования, приведшие к противоположному выводу: употребление кальция в пищу не оказывает значительного влияния на кальциноз сосудов и сердечно-сосудистые события [51].

## Заключение

Несмотря на очевидную общность факторов риска и тесную связь со степенью и распространением коронар-

ного атеросклероза, механизм развития кальцификации несомненно отличен от него. Отсутствие понимания этих механизмов обуславливает отсутствие патогенетического медикаментозного лечения кальциноза. При ЧКВ предпочтение отдается стентам с лекарственным покрытием, тем не менее наличие кальциноза ухудшает краткосрочный и отдаленный прогноз стентирования. Приоритетным методом лечения ишемической болезни сердца при выраженном кальцинозе коронарных артерий является коронарное шунтирование. Протоколы количественной оценки кальциноза, необходимые для детализации дистального поражения, являются инвазивными и дорогостоящими и в связи с этим не могут применяться рутинно у кандидатов на КШ. Необходимость такой предоперационной оценки тем не менее несомненна: дополненная интраоперационными данными, в сопоставлении с результатами послеоперационного наблюдения, она поможет изучению эффективности КШ как первостепенного метода лечения этой когорты пациентов.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bourantas CV, Zhang YJ, Garg S, Mack M, Dawkins KD, Kappetein AP, Mohr FW, Colombo A, Holmes DR, Stähle E, Feldman T, Morice MC, de Vries T, Morel MA, Serruys PW. Prognostic Implications of Severe Coronary Calcification in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery: An Analysis of the SYNTAX Study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015;85(2):199-206. <https://doi.org/10.1002/ccd.25545>
- Bangalore S, Vlachos HA, Selzer F, Wilensky RL, Kip KE, Williams DO, Faxon DP. Percutaneous coronary intervention of moderate to severe calcified coronary lesions: insights from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011;77:22-28. <https://doi.org/10.1002/ccd.22613>
- Moussa I, Ellis SG, Jones M, Kereiakes DJ, McMartin D, Rutherford B, Mehran R, Collins M, Leon MB, Popma JJ, Russell ME, Stone GW. Impact of coronary culprit lesion calcium in patients undergoing paclitaxel-eluting stent implantation (a TAXUS-IV sub study). *Am J Cardiol.* 2005;96:1242-1247. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.06.064>
- Tarigopula M, Gèneux P, Madhavan MV, Parvataneni R, Weisz G, Mehran R, Stone GW. Revascularization Strategies for Calcified Lesions in Patients Presenting With Acute Coronary Syndromes (From the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy [ACUITY] Trial). *J Invasive Cardiol.* 2016;28(1):10-16.
- Kalra SS, Shanahan CM. Vascular calcification and hypertension: cause and effect. *Ann Med.* 2012;44(suppl 1):85-92. <https://doi.org/10.3109/07853890.2012.660498>
- Doherty TM, Detrano RC. Coronary arterial calcification as an active process: a new perspective on an old problem. *Calcif Tissue Int.* 1994;54:224-230.
- Lui W, Zhang Y, Yu CM, Ji QW, Cai M, Zhao YX, Zhou YJ. Current understanding of coronary artery calcification. *Journal of Geriatric Cardiology.* 2015;12:668-675. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2015.06.012>
- Johnson RC, Leopold JA, Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications. *Circ Res.* 2006;99:1044-1059. <https://doi.org/10.1161/01.res.0000249379.55535.21>
- Doherty TM, Detrano RC. Coronary arterial calcification as an active process: a new perspective on an old problem. *Calcif Tissue Int.* 1994;54:224-230.
- Lee RT, Grodzinsky AJ, Frank EH, Kamm RD, Schoen FJ. Structure dependent dynamic mechanical behavior of fibrous caps from human atherosclerotic plaques. *Circulation.* 1991;83:1764-1770. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.83.5.1764>
- Doherty TM, Asotra K, Fitzpatrick LA, Qiao JH, Wilkin DJ, Detrano RC, Dunstan CR, Shah PK, Rajavashisth TB. Calcification in atherosclerosis: bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(20):11201-11206. <https://doi.org/10.1073/pnas.1932554100>
- Гагарина Н.В., Силицын В.Е., Терновой С.К. Кальциноз коронарных артерий: методы диагностики, клинические результаты, практическая значимость. *Медицинская визуализация.* 2000;3:23-28. [Gagarina NV, Sinityn VE, Ternovoj SK. Coronary artery calcification: diagnostic method, clinical results, practical significance. *Meditsinskaya vizualizatsiya.* 2000;3:23-28. (In Russ.)].
- Otsuka F, Finn A.V., Virmani R. Do vulnerable and ruptured plaques hide in heavily calcified arteries? *Atherosclerosis.* 2013;229(1):34-37. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.12.032>
- Uz O, Kardeşoğlu E, Yiğiner O, Baş S, İpçioğlu OM, Ozmen N, Aparci M, Cingözbay BY, Işılak Z, Cebeci BS. The relationship between coronary calcification and the metabolic markers of osteopontin, fetuin-A, and visfatin. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2009;37:397-402.
- Dhore CR, Cleutjens JP, Lutgens E, Cleutjens KB, Geusens PP, Kitslaar PJ, Tordoir JH, Spronk HM, Vermeer C, Daemen MJ. Differential expression of bone matrix regulatory proteins in human atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(12):1998-2003. <https://doi.org/10.1161/hq1201.100229>
- Heiss A, DuChesne A, Denecke B, Grötzing J, Yamamoto K, Renné T, Jahnen-Dechent W. Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles. *J Biol Chem.* 2003;278(15):13333-13341. <https://doi.org/doi:10.1074/jbc.m210868200>
- Dorai H, Vukicevic S, Sampath TK. Bone morphogenetic protein-7 (osteogenic protein-1) inhibits smooth muscle cell proliferation and stimulates the expression of markers that are characteristic of SMC phenotype *in vitro*. *J Cell Physiol.* 2000;184:37-45. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4652\(200007\)184:1<37::aid-jcp4>3.0.co;2-m](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4652(200007)184:1<37::aid-jcp4>3.0.co;2-m)
- Wong ND, Kouwabunpat D, Vo AN, Detrano RC, Eisenberg H, Goel M, Tobis JM. Coronary calcium and atherosclerosis by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women: relation to age and risk factors. *Am Heart J.* 1994;127:422-430. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(94\)90133-3](https://doi.org/10.1016/0002-8703(94)90133-3)
- Kronmal RA, McClelland RL, Detrano R, Shea S, Lima JA, Cushman M, Bild DE, Burke GL. Risk factors for the progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects: results from the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Circulation.* 2007;115:2722-2730. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.674143>



20. Синицын В.Е., Воронов Д.А., Морозов С.П. Степень кальциноза коронарных артерий как прогностический фактор осложнений сердечно-сосудистых заболеваний без клинических проявлений: результаты метаанализа. *Терапевтический архив*. 2006;9:22-26. [Sinitsyn VE, Voronov DA, Morozov SP. The degree of coronary artery calcinosis as a prognostic factor of asymptomatic cardiovascular complications: results of meta-analysis. *Therapeutic archive*. 2006;9:22-26. (In Russ.)].
21. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte MJr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:827-832. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(90\)90282-T](https://doi.org/10.1016/0735-1097(90)90282-T)
22. Федотенков И.С., Веселова Т.Н., Терновой С.К., Синицын В.Е. Роль мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике кальциноза коронарных артерий. *Кардиологический вестник*. 2007;1:45-48. [Fedotenko IS, Veselova TN, Ternovoy SK, Sinitsyn VE. Role of multislice computed tomography in the diagnosis of coronary arterial calcification. *Kardiologicheskij vestnik*. 2007;1:45-48. (In Russ.)].
23. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, Foster E, Hlatky MA, Hodgson JM, Kushner FG, Lauer MS, Shaw LJ, Smith SC Jr, Taylor AJ, Weintraub WS, Wenger NK, Jacobs AK, Smith SC Jr, Anderson JL, Albert N, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Guyton RA, Halperin JL, Hochman JS, Kushner FG, Nishimura R, Ohman EM, Page RL, Stevenson WG, Tarkington LG, Yancy CW. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:50-103. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.09.001>
24. Budoff MJ, Georgiou D, Brody A, Agatston AS, Kennedy J, Wolfkiel C, Stanford W, Shields P, Lewis RJ, Janowitz WR, Rich S, Brundage BH. Ultrafast computed tomography as a diagnostic modality in the detection of coronary artery disease: a multicenter study. *Circulation*. 1996;93:898-904. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.93.5.898>
25. Qian Z, Anderson H, Marvasti I, Akram K, Vazquez G, Rinehart S, Voros S. Lesion- and vessel-specific coronary artery calcium scores are superior to whole-heart Agatston and volumetric scores in the diagnosis of obstructive coronary artery disease. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2010;4(6):391-399. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2010.09.001>
26. Tuzcu EM, Berkalp B, De Franco AC, Ellis SG, Goormastic M, Whitlow PL, Franco I, Raymond RE, Nissen SE. The dilemma of diagnosing coronary calcification: angiography versus intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:832-838. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00537-4](https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00537-4)
27. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, Bailey SR, Erbel R, Fitzgerald PJ, Pinto FJ, Rosenfield K, Siegel RJ, Tuzcu EM, Yock PG. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1478-1492. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01175-5](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01175-5)
28. Yabushita H, Bouma BE, Houser SL, Aretz HT, Jang IK, Schendorf KH, Kauffman CR, Shishkov M, Kang DH, Halpern EF, Tearney GJ. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation*. 2002;106:1640-1645. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000029927.92825.F6>
29. Kume T, Okura H, Kawamoto T, Yamada R, Miyamoto Y, Hayashida A, Watanabe N, Neishi Y, Sadahira Y, Akasaka T, Yoshida K. Assessment of the coronary calcification by optical coherence tomography. *Euro Intervention*. 2011;6:768-772. <https://doi.org/10.4244/eijv6i6a130>
30. Tan K, Sulke N, Taub N, Sowton E. Clinical and lesion morphologic determinants of coronary angioplasty success and complications: current experience. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:855-865. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)00462-y](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)00462-y)
31. Fitzgerald PJ, Ports TA, Yock PG. Contribution of localized calcium deposits to dissection after angioplasty. An observational study using intravascular ultrasound. *Circulation*. 1992;86:64-70. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.86.1.64>
32. Mosseri M, Satler LF, Pichard AD, Waksman R. Impact of vessel calcification on outcomes after coronary stenting. *Cardiovasc Revasc Med*. 2005;6:147-153. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2005.08.008>
33. Liu X, Doi H, Maehara A, Costa Jde RJr, Sano K, Weisz G, Dangas GD, Lansky AJ, Kreps EM, Collins M, Fahy M, Stone GW, Moses JW, Leon MB, Mehran R. A volumetric intravascular ultrasound comparison of early drug-eluting stent thrombosis versus restenosis. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2009;2:428-434. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2009.01.011>
34. Zhang BC, Wang C, Li WH, Li DY. Clinical outcome of drug-eluting versus bare metal stents in patients with calcified coronary lesions: a metaanalysis. *Intern Med J*. 2015;45:203-211. <https://doi.org/10.1111/imj.12622>
35. Onuma Y, Tanimoto S, Ruysgrok P, Neuzner J, Piek JJ, Seth A, Schofer JJ, Richardt G, Wiemer M, Carrié D, Thuesen L, Dorange C, Miquel-Hebert K, Veldhof S, Serruys PW. Efficacy of everolimus eluting stent implantation in patients with calcified coronary culprit lesions: Two-year angiographic and three-year clinical results from the SPIRIT II study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;76:634-642. <https://doi.org/10.1002/ccd.22541>
36. Kuriyama N, Kobayashi Y, Yamaguchi M, Shibata Y. Usefulness of rotational atherectomy in preventing polymer damage of everolimus-eluting stent in calcified coronary artery. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2011;4:588-589. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2010.11.017>
37. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, Chambers CE, Ellis SG, Guyton RA, Hollenberg SM, Khot UN, Lange RA, Mauri L, Mehran R, Moussa ID, Mukherjee D, Nallamothu BK, Ting HH. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011;124:574-651. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31823ba622>
38. Kume T, Okura H, Kawamoto T, Akasaka T, Toyota E, Neishi Y, Watanabe N, Sukmawan R, Yamada R, Sadahira Y, Yoshida K. Assessment of the histological characteristics of coronary arterial plaque with severe calcification. *Circ J*. 2007;71:643-647. <https://doi.org/10.1253/circj.71.643>
39. Zimarino M, Corcos T, Bramucci E, Tamburino C. Rotational atherectomy: a «survivor» in the drug-eluting stent era. *Cardiovasc Revasc Med*. 2012;13:185-192. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2012.03.002>
40. Lee Y, Tanaka A, Mori N, Yoshimura T, Nakamura D, Taniike M, Makino N, Egami Y, Shutta R, Tanouchi J, Nishino M. Thin-strut drug-eluting stents are more favorable for severe calcified lesions after rotational atherectomy than thick-strut drug-eluting stents. *J Invasive Cardiol*. 2014;26:41-45.
41. Bittl JA, Sanborn TA, Tcheng JE, Siegel RM, Ellis SG. Clinical success, complications and restenosis rates with excimer laser coronary angioplasty. The percutaneous excimer laser coronary angioplasty registry. *Am J Cardiol*. 1992;70:1533-1539. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(92\)90453-6](https://doi.org/10.1016/0002-9149(92)90453-6)
42. Fernandez JP, Hobson AR, McKenzie D, Shah N, Sinha MK, Wells TA, Levy TM, Swallow RA, Talwar S, O'Kane PD. Beyond the balloon: excimer coronary laser atherectomy used alone or in combination with rotational atherectomy in the treatment of chronic total occlusions, non-crossable and non-expandable coronary lesions. *Euro Intervention*. 2013;9:243-250. <https://doi.org/10.4244/EIJV9I2A40>
43. Chambers JW, Feldman RL, Himmelstein SI, Bhatheja R, Villa AE, Strickman NE, Shlofmitz RA, Dulas DD, Arab D, Khanna PK, Lee AC, Ghali MG, Shah RR, Davis TP, Kim CY, Tai Z, Patel KC, Puma JA, Makam P, Bertolet BD, Nseir GY. Pivotal trial to evaluate the safety and efficacy of the orbital atherectomy system in treating de novo, severely calcified coronary lesions (ORBIT II). *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7:510-518. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.01.158>
44. Castagna MT, Mintz GS, Ohlmann P, Kotani J, Maehara A, Gevorkian N, Cheneau E, Stable E, Ajani AE, Suddath WO, Kent KM, Satler LF, Pichard AD, Weissman NJ. Incidence, location, magnitude, and clinical correlates of saphenous vein graft calcification: an intravascular ultrasound and angiographic study. *Circulation*. 2005;111:1148-1152. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000157160.69812.55>
45. Ertel K, Génereux P, Mintz GS, Reiss GR, Kirtane AJ, Madhavan MV, Fahy M, Williams MR, Brener SJ, Mehran R, Stone GW. Impact of the severity of coronary artery calcification on clinical events in patients undergoing coronary artery bypass grafting (from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy Trial). *Am J Cardiol*. 2013;112(11):1730-1737. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.07.038>
46. Schmermund A, Achenbach S, Budde T, Buziashvili Y, Förster A, Friedrich G, Henein M, Kerkhoff G, Knollmann F, Kukharchuk V, Lahiri A, Leischik R, Moshage W, Schartl M, Siffert W, Steinhagen-Thiessen E, Sinitsyn V, Vogt A, Wiedeking B, Erbel R. Effect of intensive versus standard lipid-lowering treatment with atorvastatin on the progression of calcified coronary atherosclerosis over 12 months: a multicenter, randomized, double-blind trial. *Circulation*. 2006;113:427-437. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.568147>
47. Ferencik M, Chatzizisis YS. Statins and the coronary plaque «calcium paradox»: Insights from non-invasive and invasive imaging. *Atherosclerosis*. 2015;241:783-785. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.021>
48. Motro M, Shemesh J. Calcium channel blocker nifedipine slows down progression of coronary calcification in hypertensive patients compared with diuretics. *Hypertension*. 2001;37:1410-1413. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.37.6.1410>
49. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, Carr JJ, Langer RD, Hsia J, Kuller LH, Cochrane BB, Hunt JR, Ludlam SE, Pettinger MB, Gass M, Margolis KL, Nathan L, Ockene JK, Prentice RL, Robbins J, Stefanick ML.

- WHI and WHI-CACS Investigators. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med.* 2007;356:2591-2602.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa071513>
50. Li K, Kaaks R, Linseisen J, Rohrmann S. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Heidelberg). *Heart.* 2012;98:920-925.  
<https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-301345>
51. Spence LA, Weaver CM. Calcium intake, vascular calcification, and vascular disease. *Nutr Rev.* 2013;71(1):15-22.  
<https://doi.org/10.1111/nure.12002>

<https://doi:10.17116/Cardiobulletin20181304111>

## Перспективы использования копептина и матриксных металлопротеиназ в оценке повреждения миокарда при остром коронарном синдроме

О.С. ТАНАНА<sup>1</sup>, И.А. СУКМАНОВА<sup>1, 2</sup>, И.В. ПОНОМАРЕНКО<sup>1</sup>

<sup>1</sup>КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», Барнаул, Россия; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия

**Цель исследования.** Изучить перспективы использования копептина и матриксных металлопротеиназ при остром коронарном синдроме (ОКС). **Материал и методы.** В исследование включены 152 мужчины с ОКС. После оценки традиционных маркеров повреждения миокарда пациенты были разделены на две группы: в 1-ю группу вошли больные с инфарктом миокарда (ИМ) — 84 человека, средний возраст составил  $56,6 \pm 1,0$  года, во 2-ю — с нестабильной стенокардией (НС) — 68 человек, средний возраст —  $61,4 \pm 1,2$  года. У всех пациентов через 1 ч от начала болевого синдрома, через 6 ч и на 6-е сутки госпитализации проводили оценку уровня МВ КФК, тропонина I, копептина, MMP-1, MMP-2, MMP-7, MMP-9 и TIMP-1. **Результаты.** При поступлении концентрация копептина у пациентов с ИМ была в 4 раза выше, чем у пациентов с НС. К 6-м суткам госпитализации концентрация копептина снижалась, но оставалась значительно выше, чем в контроле и группе с НС. Уровень MMP-1, -2, -7 и -9 был статистически значимо выше в разные временные периоды при наличии миокардиального повреждения. **Заключение.** Полученные данные позволяют использовать копептин в качестве маркера повреждения миокарда как в раннем, так и в отсроченном периоде. У пациентов с ИМ выявлено повышение уровня MMP-1, -2, -7 и -9, но возможность их использования в качестве маркера повреждения миокарда требует дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** копептин, матриксные металлопротеиназы, острый инфаркт миокарда.

## The clinical significance of copeptin and matrix metalloproteinases in men with acute coronary syndrome

O.S. TANANA<sup>1</sup>, I.A. SUKMANOVA<sup>1, 2</sup>, I.V. PONOMARENKO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>КГБУЗ «Altai Regional Cardiological Dispensary», Barnaul, Russia; <sup>2</sup>Altai State Medical University, Barnaul, Russia

The purpose of the study is to examine prospects for the use of copeptin and matrix metalloproteinases in acute coronary syndrome. The study included 152 men with ACS. After evaluation of traditional markers of myocardial damage, patients were divided into 2 groups: the first group included patients with myocardial infarction — 84 people, the average age was  $56.6 \pm 1.0$  years, the second — with unstable angina — 68 people aged  $61.4 \pm 1.2$  years. All patients on admission, after 6 hours and 6 days of hospitalization were evaluated levels of CFM, troponin I, copeptin, MMP 1, MMP 2, MMP 7, MMP 9 and TIMP 1. The concentration of copeptin in patients with IT is 4 times higher than in the group with NS. By the 6th day of hospitalization, the concentration of copeptin decreases, maintaining much higher than in the control and in the group with NS. The levels of MMP1, 2, 7 and 9 were significantly higher in different time periods in the presence of myocardial damage. According to the obtained data, copeptin can be used as a marker of myocardial damage both in the early and in the delayed period. Patients with MI showed an increase in the level of MMP 1, 2, 7 and 9, but the possibility of their use as a marker of myocardial damage requires further study.

**Keywords:** copeptin, matrix metalloproteinases, acute myocardial infarction.

### Сведения об авторах:

**Танана Ольга Сергеевна** — врач-кардиолог, отделение для больных с острым инфарктом миокарда, КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер»; Барнаул, 656055, ул. Малахова, д. 46; e-mail: tananim13@gmail.com; тел.: +7(3852)54-8944

**Пономаренко Ирина Владимировна** — врач-кардиолог, отделение для больных с острым инфарктом миокарда, КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер»; Барнаул, 656055, ул. Малахова, д. 46; e-mail: ponomarenko.iv89@mail.ru; тел.: +7(3852)54-8933

### Контактная информация:

**Сукманова Ирина Александровна** — д.м.н., зав. кардиологическим отделением для больных с острым инфарктом миокарда КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер»; Барнаул, 656055, ул. Малахова, д. 46; доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и клинической фармакологии с курсом ДПО ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: vdovinai@yandex.ru; тел.: +7(960)944-0373

### Введение

Острый коронарный синдром (ОКС) характеризуется высокой летальностью (15,3% в Алтайском крае) и частотой нефатальных кардиоваскулярных осложнений, в том числе и на постгоспитальном этапе лечения [1, 2].

Диагностический комплекс мероприятий при ОКС, помимо оценки клинических симптомов и ЭКГ в 12 стандартных отведениях, обязательно включает ряд лабораторных тестов, проводимых в динамике наблюдения [2]. Несмотря на достаточно высокую специфичность и диагностическую ценность существующих показателей, остается актуальной задача поиска более достоверного и раннего

© Коллектив авторов, 2018

маркера некроза кардиомиоцитов, что позволит определить верную тактику ведения пациента с ОКС в первые часы госпитализации, тем самым улучшив его прогноз [3–5]. Впервые в 2007 г. S. Khan и соавт. предложили определять концентрацию копептина, гликопептида из 39 аминокислот, являющегося стабильным С-концевым фрагментом — предшественником аргинин-вазопрессина (АВП) [6–9]. В настоящее время копептин рассматривается в качестве количественного показателя эндогенного стресса, который обладает вазоконстрикторными свойствами, участвует в активации процессов фиброза миокарда, влияет на увеличение степени гипертрофии миокарда левого желудочка, а также увеличивает агрегацию тромбоцитов [4]. Его концентрация, по данным литературы, повышается с 1-го часа инфаркта миокарда (ИМ), достигает пика в течение 6–8 ч; элевация сохраняется в течение 5 дней с последующим постепенным снижением до нормального уровня, что позволяет исключить наличие ИМ уже в ранние сроки [10, 11]. По данным исследования LAMP, у пациентов с ИМ отмечается активация системы вазопрессина, а копептин является независимым от традиционных факторов риска предиктором смерти и развития сердечной недостаточности (СН) [7, 12, 13].

Однако значимость копептина для долгосрочного прогноза, равно как и его место в мультимаркерной панели, при ОКС остается поводом для дискуссий [9]. Известно, что семейство матриксных металлопротеиназ (ММПs) состоит из 20 энзимов, способных расщеплять почти все компоненты внеклеточного матрикса соединительных тканей [14]. В исследовании AheroGene выявлено, что ММП-9 и TIMP-1 являются независимыми предикторами сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). В нормальной сосудистой стенке можно найти только ММП-2, TIMP-1 и TIMP-2, тогда как большинство других ММПs определяется только в атероме. Установлено, что уровень ММП-9 тем выше, чем больше объем атеросклеротического поражения коронарного русла [11, 14, 15]. Несмотря на имеющиеся данные, клиническая и прогностическая значимость копептина при остром инфаркте миокарда (ОИМ) нуждается в уточнении, кроме того, необходимо дальнейшее изучение и семейства ММПs с целью выявления наиболее чувствительных и специфичных их представителей при диагностике повреждения миокарда и, возможно, оценке прогноза.

Цель данного исследования — изучить клиническое значение и перспективы использования копептина и матриксных металлопротеиназ у пациентов с ОКС.

## Материал и методы

В исследование были включены 152 мужчины с ОКС, поступивших в КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер» с 2014 по 2016 г. После оценки традиционных маркеров повреждения миокарда пациенты были разделены на две группы: в 1-ю группу вошли больные с ИМ — 84 человека, средний возраст составил  $56,6 \pm 1,0$  года, во 2-ю — с НС — 68 человек, средний возраст —  $61,4 \pm 1,2$  года. Клиническая характеристика пациентов с ИМ и нестабильной стенокардией (НС) представлена в табл. 1 и 2.

Группу контроля составили 20 пациентов в возрасте  $56,6 \pm 3,2$  года с исключенным диагнозом ИБС. Критерии включения: наличие типичных клинических признаков ОКС, начало симптомов не позднее чем за 1 ч до гос-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ИМ (1-я группа)

Показатель	Значение (n=94)
Возраст, годы, $M \pm m$	$59,6 \pm 1,0$
ИМпST, n (%)	52 (61,9)
ИМбпST, n (%)	32 (38,1)
Q-ИМ, n (%)	43 (51,2)
Не-Q-ИМ, n (%)	41 (48,8)
Тактика лечения	
КАГ, n (%)	82 (97,6)
ЧКВ, n (%)	64 (76,1)
Тромболитис, n (%)	12 (14,3)
Консервативное ведение, n (%)	8 (9,5)
Зарегистрированные осложнения, %	
Нарушения ритма и проводимости (проходящая АВ-блокада II, III степени)	60,7
Острая аневризма левого желудочка	10,7
Смерть	1,2
Killip I	60,7
Killip II	30,9
Killip III	4,8
Killip IV	3,6
Локализация ИМ	
Передний, n (%)	33 (39,3)
Нижний, n (%)	27 (32,1)
Задний (заднебоковой), n (%)	15 (17,9)
Неуточненной локализации, n (%)	9 (10,7)
Ангиографическая картина коронарного русла	
СтЛКА, n (%)	
свищ в ПНА без сброса	1 (1,2)
ПНА, n (%)	
стеноз <70%	9 (11,0)
стеноз >70%	13 (15,9)
окклюзия	19 (23,2)
субокклюзия	3 (3,7)
ПКА, n (%)	
стеноз <70%	3 (3,7)
стеноз >70%	16 (19,5)
окклюзия	13 (15,9)
ОА, n (%)	
стеноз <70%	3 (3,7)
стеноз >70%	16 (19,5)
окклюзия	10 (12,2)

Примечание. ИМпST — ИМ с подъемом сегмента ST; ИМбпST — ИМ без подъема сегмента ST; КАГ — коронароангиография; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; СтЛКА — ствол левой коронарной артерии; ПНА — передняя нисходящая артерия; ПКА — правая коронарная артерия; ОА — огибающая артерия.

питализации, подписанное информированное согласие. Критерии исключения: возраст старше 80 и моложе 18 лет, наличие клинически значимой сопутствующей патологии (тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких, почечная, печеночная недостаточность, аутоиммунные заболевания, известный активный воспалительный и онкологический процесс), отказ от участия в исследовании. Кроме оценки жалоб, анамнеза, объективного статуса, всем

**Таблица 2.** Клиническая характеристика пациентов с НС (2-я группа)

Показатель	Значение
Возраст, годы	61,4±1,2
ИБС в анамнезе, <i>n</i> (%)	35 (51,4)
Фибрилляция предсердий, <i>n</i> (%)	7 (10,3)
ЧКВ в анамнезе, <i>n</i> (%)	16 (23,5)
КШ в анамнезе, <i>n</i> (%)	4 (5,9)
Стенокардия напряжения в анамнезе, <i>n</i> (%)	29 (42,6)
ПИКС в анамнезе, <i>n</i> (%)	15 (22,1)
АГ в анамнезе, <i>n</i> (%)	46 (67,6)
ХСН в анамнезе, <i>n</i> (%)	6 (8,8)
ХБП в анамнезе, <i>n</i> (%)	10 (14,7)
СД 2-го типа в анамнезе, <i>n</i> (%)	9 (13,2)
Ожирение (ИМТ ≥30 кг/м <sup>2</sup> ), <i>n</i> (%)	21 (30,1)
Однососудистое поражение коронарных артерий, <i>n</i> (%)	42 (61,1)
Многососудистое поражение коронарных артерий, <i>n</i> (%)	27 (39,7)
ЧКВ в текущую госпитализацию, <i>n</i> (%)	53 (77,9)
КШ, <i>n</i> (%)	8 (11,7)
Консервативное ведение, <i>n</i> (%)	7 (10,2)
Ангиографическая картина коронарного русла	
ПНА, <i>n</i> (%)	
стеноз <70%	22 (32,4)
стеноз >70%	39 (57,4)
окклюзия	7 (10,3)
ПКА, <i>n</i> (%)	
стеноз < 70%	7 (10,3)
стеноз >70%	24 (15,2)
окклюзия	15 (22,1)
ОА, <i>n</i> (%)	
стеноз <70%	14 (20,6)
стеноз >70%	10 (14,7)
окклюзия	3 (4,4)

*Примечание.* ИБС — ишемическая болезнь сердца; ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства; КШ — коронарное шунтирование; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; АГ — артериальная гипертония; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ХБП — хроническая болезнь почек; СД — сахарный диабет; ИМТ — индекс массы тела; ПКА — правая коронарная артерия; ОА — огибающая артерия.

пациентам проводились стандартные общеклинические и биохимические анализы с исследованием показателей углеводного обмена и липидов крови, определением скорости клубочковой фильтрации. Лабораторное определение уровня кардиоспецифических ферментов (МВ КФК и высокочувствительный тропонин I) проводили через 1 ч от начала симптомов, в динамике через 6 ч, а при необходимости через 12 ч в рамках стандарта обследования пациентов с ОКС. Кроме того, у всех пациентов при поступлении, через 6 ч и на 6-е сутки госпитализации определяли уровни копептина, MMP-1, MMP-2, MMP-7, MMP-9 и TIMP-1. Активность МВ КФК оценивали методом иммуоингибирования с поликлональными антителами, используя набор СК-МВ Thermo Fisher Scientific (референсный диапазон 0—25 Ед/л), высокочувствительный тропонин I (0,00—0,01 нг/мл) — иммунохемилюоресцентным методом, набор Triage Meter Plus. MMP-1, MMP-2, MMP-7

определяли с помощью наборов Quantikine RendD Systems методом ИФА. При оценке MMP-9, TIMP-1 использовали наборы Platinum ELISA фирмы «eBioscience» методом конкурентного ИФА. Копептин человеческий определяли с помощью набора фирмы «Phoenix Pharmaceuticals, Inc.» методом конкурентного ИФА. Средние показатели копептина и матриксных металлопротеиназ у пациентов контрольной группы приняты за референсный предел для больных пациентов с подтвержденным ОКС. Запись ЭКГ проводили в 12 стандартных отведениях аппаратами Shiller, ЭхоКГ — на аппарате Toshiba UTS19C, коронароангиографию — на аппарате General Electric с ЧКВ в экстренном порядке. Диагноз ИМ ставили на основании третьего универсального определения ИМ согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC/АНА/ACC/WHF, 2012). Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics 20. Для оценки типа распределения признаков использовали показатели эксцесса и асимметрии, характеризующие форму кривой распределения. Распределение считали нормальным при значении данных показателей от –2 до 2. Значения непрерывных величин представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — выборочное среднее арифметическое и  $m$  — стандартная ошибка среднего. В случаях нормального распределения, а также равенства выборочных дисперсий для сравнения выборок использовали  $t$ -критерий Стьюдента. Для сравнения связанных выборок применяли парный  $t$ -критерий Стьюдента. При распределениях, не соответствующих нормальному закону, а также при неравенстве дисперсий использовали непараметрический  $U$ -критерий Манна—Уитни. Корреляционный анализ выполнен по методу Пирсона. Учитывая нормальное распределение изучаемых признаков, выполнен пошаговый регрессионный многофакторный анализ с включениями. Для оценки прогностической значимости применяли метод ROC-анализа. Уровень статистической значимости соответствовал  $p < 0,05$  и  $t > 2,0$  для относительных величин.

## Результаты

На первом этапе выявлено (табл. 3), что концентрация копептина у больных ИМ при поступлении была статистически значимо выше, чем в группе пациентов с НС ( $1,2 \pm 1,0$  пг/мл против  $0,33 \pm 0,02$  пг/мл,  $p = 0,0001$ ) и в контроле ( $0,3 \pm 0,0$  пг/мл против  $1,2 \pm 1,0$  пг/мл,  $p = 0,0001$ ). В дальнейшем в группе пациентов с ИМ отмечен рост уровня копептина с превышением соответствующего показателя через 6 ч в сравнении с группой пациентов с НС ( $0,29 \pm 0,03$  пг/мл против  $1,5 \pm 0,1$  пг/мл,  $p = 0,0001$ ) и контрольной ( $0,25 \pm 0,03$  пг/мл,  $p = 0,0001$ ). На 6-е сутки госпитализации концентрация копептина у пациентов с ИМ была достоверно выше, чем в группе контроля ( $0,9 \pm 0,1$  пг/мл против  $0,25 \pm 0,05$  пг/мл,  $p = 0,0001$ ). В группе пациентов с НС исходно и в динамике уровень копептина не превышал показатели контрольной группы.

Уровень копептина при поступлении был в 4 раза выше референсных значений и составил  $1,2 \pm 1,0$  пг/мл, в дальнейшем, к 6-му часу госпитализации, отмечен значимый рост его концентрации — до  $1,5 \pm 0,1$  пг/мл ( $p < 0,0001$ ). К 6-м суткам госпитализации уровень копептина снизился до  $0,9 \pm 0,1$  пг/мл, что соотносится с динамикой тропонина I.

Исходно уровень копептина был повышен у 74 (88,4%) больных ИМ, что было статистически значимо выше в

**Таблица 3.** Динамика концентрации МВ КФК, тропонина I и копептина у больных ИМ (1-я группа) в течение госпитального периода,  $M \pm m$ 

Показатель	При поступлении	Через 6 ч	Через 6 сут	$p_1$	$p_2$
МВ КФК, ЕД/л	33,0±3,6	83,2±8,3	12,0±2,4	<0,001	<0,001
Тропонин I, нг/мл	4,4±0,8	14,6±1,2	0,09±0,3	<0,001	<0,001
Копептин, пг/мл	1,2±1,0	1,5±0,1	0,9±0,1	<0,001	0,003

Примечание.  $p_1$  — статистическая значимость прироста показателей от поступления к 6-му часу госпитализации,  $p_2$  — статистическая значимость снижения показателей от 6-го часа к 6 суткам. Различия статистически значимы при  $p < 0,05$ .

**Таблица 4.** Динамика концентрации матричных металлопротеиназ у пациентов с ИМ и НС в течение госпитального периода

Маркер	1-я группа (ОИМ)	2-я группа (НС)	$p_{1,2}$	Контрольная группа	$p_{1,3}$	$p_{2,3}$
ММР-1, нг/мл						
поступление	6,0±0,4	5,9±0,5	0,046	5,6±0,9	0,000	0,998
6 ч	5,4±0,4	5,8±0,3	0,455	5,2±0,5	0,000	0,822
6 сут	7,5±0,5	7,4±0,4	0,754	5,1±1,0	0,000	0,000
ММР-2, нг/мл						
поступление	53,9±1,1	52,9±1,0	0,978	51,8±1,4	0,020	0,565
6 ч	53,7±1,1	50,3±1,2	0,042	52,3±2,1	0,010	0,566
6 сут	53,5±1,0	54,7±1,1	0,405	50,3±2,0	0,000	0,952
ММР-7, нг/мл						
поступление	2,6±0,1	2,0±0,1	0,001	2,1±0,1	0,000	0,847
6 ч	2,5±0,1	2,3±0,1	0,025	2,3±0,1	0,000	0,865
6 сут	4,4±0,3	2,3±0,1	0,000	2,1±0,1	0,000	0,627
ММР-9, нг/мл						
поступление	11,1±0,6	10,3±0,6	0,976	10,3±1,1	0,000	0,980
6 ч	11,4±0,7	10,6±0,1	0,366	10,1±1,1	0,000	0,999
6 сут	10,6±0,5	10,5±0,3	0,366	10,3±1,3	0,000	0,979
ТИМР-1, нг/мл						
поступление	99,6±8,4	87,4±6,4	0,976	83,1±18,7	0,200	0,497
6 ч	123,2±12,0	94,2±8,4	0,049	94,7±19,4	0,050	0,570
6 сут	62,4±5,0	60,8±6,6	0,845	58,5±19,1	0,000	0,549

Примечание.  $p$  — статистическая значимость различий между группами.

сравнении с тропонином I — 61 (72,1%) больной,  $p < 0,001$ . К 6-му часу госпитализации повышение уровня копептина выявлено у 83 (98,8%) больных, тропонина I — у 82 (97,6%) (у 2 больных повышение тропонина диагностировали через 12 ч), к 6-м суткам госпитализации повышение тропонина сохранялось у 17 (20,2%) больных, а концентрация копептина сохранялась повышенной у 66 (79,1%),  $p < 0,001$ . Уровень ММР-1 у пациентов с ИМ и НС при поступлении был выше, чем в группе контроля, причем при ИМ статистически значимо выше, чем в группе контроля (6,0±0,4 нг/мл против 5,6±0,9 нг/мл;  $p = 0,0001$ ) и в сравнении с соответствующим показателем у пациентов с НС (6,0±0,4 нг/мл против 5,9±0,5 нг/мл;  $p = 0,04$ ). Данные представлены в табл. 4. На 6-е сутки уровень ММР-1 у пациентов с ИМ и НС был статистически значимо выше, чем в группе контроля (7,5±0,5 нг/мл против 5,1±1,0 нг/мл и 7,4±0,4 нг/мл против 5,1±1,0 нг/мл,  $p = 0,0001$ ). Концентрация ММР-2 у пациентов с ИМ также была выше, чем в группе контроля, на всех этапах госпитального периода, а при оценке через 6 ч — выше, чем в группе пациентов с НС (53,7±1,1 нг/мл против 50,3±1,2 нг/мл;  $p = 0,042$ ). Концентрация ММР-7 у пациентов с ИМ была значительно выше, чем в группе контроля (2,6±0,1 нг/мл против 2,1±0,1 нг/мл,  $p = 0,0001$ ), и также выше, чем у пациентов с НС при посту-

плении (2,6±0,1 нг/мл против 2,0±0,1 нг/мл,  $p = 0,001$ ) и при оценке через 6 ч (2,5±0,1 нг/мл против 2,3±0,1 нг/мл,  $p = 0,02$ ) и на 6-е сутки госпитализации (4,4±0,1 нг/мл против 2,3±0,1 нг/мл,  $p = 0,0001$ ). Уровень ММР-9 в группе пациентов с ИМ был выше, чем в контроле при поступлении, через 6 ч и на 6-е сутки госпитализации, но не имел статистически значимых различий с группой пациентов с НС. Концентрация ТИМР-1 при поступлении не превышала соответствующий показатель группы пациентов с НС, а через 6 ч была выше, чем в группе пациентов с НС (123,2±12,1 нг/мл против 94,7±19,4 нг/мл;  $p = 0,04$ ). К 6-м суткам госпитализации выявлено повышение концентрации ТИМР-1 у пациентов с ИМ по сравнению с группой контроля (62,4±5,0 нг/мл против 58,5±19,1 нг/мл;  $p = 0,0001$ ).

При корреляционном анализе выявлена прямая взаимосвязь уровня копептина с МВ КФК ( $r = 0,22$ ,  $p = 0,04$ ), тропонином I в 1-е сутки госпитализации ( $r = 0,65$ ,  $p = 0,000$ ), ММР-9 ( $r = 0,41$ ,  $p = 0,000$ ) и ММР-1 ( $r = 0,24$ ,  $p = 0,02$ ), ММР-1 с креатинином ( $r = 0,22$ ,  $p = 0,04$ ), тропонином I ( $r = 0,24$ ,  $p = 0,03$ ), СРБ ( $r = 0,25$ ,  $p = 0,02$ ), ТИМР-1 с фракцией выброса левого желудочка сердца ( $r = 0,31$ ,  $p = 0,04$ ). Для определения эффективности использования копептина в отношении диагностики повреждения миокарда в разные временные периоды выполнен ROC-анализ. Чувствитель-



Рис. 1. График ROC-кривой для модели оценки повреждения миокарда с помощью копептина при поступлении.

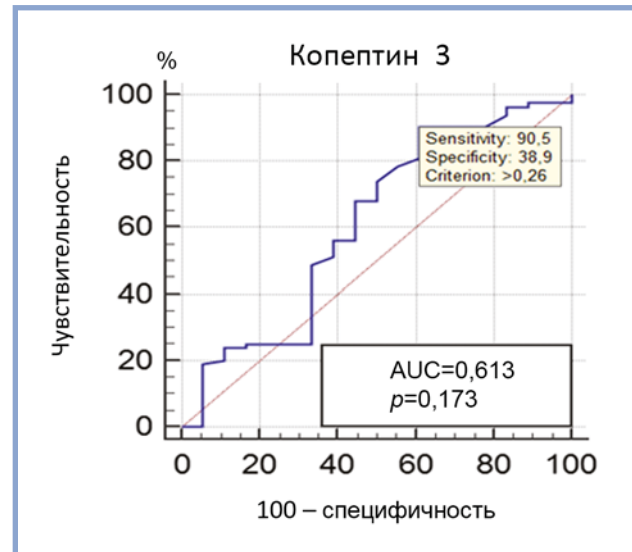


Рис. 2. График ROC-кривой для модели оценки повреждения миокарда с помощью копептина на 6-е сутки госпитализации.

ность ROC-модели для копептина при поступлении составляет 79,8%, специфичность — 88,9%, точка отсечения соответствует значению 0,73 пг/мл (рис. 1).

Чувствительность ROC-модели при оценке копептина через 6 ч составила 79,8%, специфичность — 88,9%, точка отсечения соответствует значению 0,73 пг/мл. При определении уровня копептина на 6-е сутки чувствительность ROC-модели составляет 90,5%, специфичность — 38,9%, точка отсечения соответствует значению 0,26 пг/мл (рис. 2). Результаты ROC-моделей для матриксных металлопротеиназ свидетельствуют о меньшей их эффективности в отношении диагностики повреждения миокарда, но не исключают возможность использования в качестве дополнительных маркеров некроза миокарда.

## Обсуждение

Результаты полученных нами данных показали значимое повышение концентрации копептина у пациентов с ИМ с 1-го часа госпитализации, последующий рост и снижение его уровня в дальнейшем. Выявлено, что показатель копептина у пациентов с ИМ при поступлении был достоверно выше, чем в группе пациентов с НС и в контроле ( $p=0,0001$ ). Уровень копептина у пациентов с ИМ при поступлении в 4 раза превышал референсные значения и составил  $1,2 \pm 1,0$  пг/мл. К 6-му часу госпитализации отмечен значимый рост его концентрации — до  $1,5 \pm 0,1$  пг/мл, что в 3,5 раза больше референсных показателей. Но в отличие от МВ КФК и тропонина I концентрация копептина почти в 2 раза превышала норму и на 6-е сутки госпитализации. Кроме того, у пациентов с ИМ при поступлении (в течение 1 ч от начала клинической картины) уровень тропонина I был повышен до диагностического титра у 72,1% пациента, копептина — у 88,4% ( $p<0,001$ ), на 6-е сутки госпитализации уровень копепти-

на сохранялся повышенным у 79,1% пациентов, тропонина I — у 20,2% пациентов ( $p<0,001$ ), что, вероятно, позволяет использовать копептин в качестве дополнительного к тропонину маркера повреждения миокарда и для оценки прогноза как в раннем (в течение 1 ч от начала болевого синдрома), так и в отсроченном периоде (например, при позднем обращении пациента или рецидивах ИМ). Достаточная эффективность использования копептина для диагностики повреждения миокарда подтверждена результатами ROC-моделей, также были получены конкретные числовые значения данного показателя в изучаемые периоды. Выявлено, что концентрации MMPs повышаются у пациентов как с НС, реагируя, вероятно, на атеросклеротическое поражение и внутрисосудистое воспаление и повреждение, так и у пациентов с ИМ. Например, уровень MMP-1, -2, -7 и -9 был статистически значимо выше в разные временные периоды при наличии миокардиального повреждения, но ROC-анализ не доказал высокую эффективность MMPs в отношении диагностики повреждения миокарда.

## Заключение

Полученные результаты исследования свидетельствуют о возможности использования копептина для оценки повреждения миокарда как через 1 ч от начала клинических симптомов, так и через 6 ч и на 6-е сутки госпитализации, наиболее информативно его применение будет совместно с тропонином I. Концентрации MMP-1, -2, -7 и -9 повышаются у пациентов с ИМ, но для рекомендации их применения в качестве маркеров повреждения миокарда полученные данные оказались неубедительными, что требует дальнейшего изучения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Эрлих А.Д. Шестимесячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включенных в Российский регистр Рекорд-3. *Российский кардиологический журнал*. 2017;11(151):22-26. [Erikh AD. Six-month outcomes in patients with acute coronary syndrome included in the Russian Record-3 register. *Russian journal of cardiology*. 2017;11(151):22-26. (In Russ.)]. <https://orcid.org/10.15829/1560-4071-2017-11-22-26>
2. O'Donoghue ML, Morrow DA, Cannon CP, Jarolim P, Desai NR, Sherwood MW, Murphy SA, Gerszten RE, Sabatine MS. Multimarker Risk Stratification in Patients With Acute Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(5). PubMed PMID: 27207959; PubMed Central PMCID: PMC4889163. <https://orcid.org/10.1161/JAHA.115.002586>
3. Thelin J, Melander O, Öhlin B. Early rule-out of acute coronary syndrome using undetectable levels of high sensitivity troponin T. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015;4(5):403-409. PubMed PMID: 25281765. <https://orcid.org/10.1177/2048872614554107>
4. Sörensen NA, Shah AS, Ojeda FM, Peitsmeyer P, Zeller T, Keller T, Johannsen SS, Lackner KJ, Griffiths M, Münzel T, Mills NL, Blankenberg S, Schnabel RB. High-sensitivity troponin and novel biomarkers for the early diagnosis of non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5(6):419-427. PubMed PMID: 26460326.
5. Kip MM, Steuten LM, Koffijberg H, IJzerman MJ, Kusters R. Using expert elicitation to estimate the potential impact of improved diagnostic performance of laboratory tests: a case study on rapid discharge of suspected non-ST elevation myocardial infarction patients. *J Eval Clin Pract*. 2016. PubMed PMID: 27761961. <https://orcid.org/10.1111/jep.12626>
6. Vafaie M, Slagman A, Möckel M, Huber K, Müller C, Vollert JO, Blankenberg S, Katus HA, Liebetrau C, Giannitsis E, Searle J. Prognostic value of undetectable hs troponin t in suspected acute coronary syndrome. *Am J Med*. 2016;129(3):274-282.e2. PubMed PMID: 26524709. <https://orcid.org/10.1016/j.amjmed.2015.10.016>
7. Smaradottir MI, Ritsinger V, Gyberg V, Norhammar A, Näsman P, Mellbin LG. Copeptin in patients with acute myocardial infarction and newly detected glucose abnormalities — a marker of increased stress susceptibility? A report from the Glucose in Acute Myocardial Infarction cohort. *Diab Vasc Dis Res*. 2017;14(2):69-76. PubMed PMID: 28118730. <https://orcid.org/10.1177/1479164116664490>
8. Tasevska I, Enhürning S, Persson M, Nilsson PM, Melander O. Copeptin predicts coronary artery disease cardiovascular and total mortality. *Heart*. 2016;102(2):127-132. PubMed PMID: 26661323. <https://orcid.org/10.1136/heartjnl-2015-308183>
9. Searle J, Slagman A, Stockburger M, Vollert JO, Müller C, Muller R, Möckel M. Use of copeptin in emergency patients with cardiac chief complaints. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015;4(5):393-402. PubMed PMID: 25318480. <https://orcid.org/10.1177/2048872614554197>
10. Sinning C, Ojeda F, Zeller T, Zengin E, Rupperecht HJ, Lackner KJ, Bickel C, Blankenberg S, Schnabel RB, Westermann D. Cardiovascular mortality in chest pain patients: comparison of natriuretic peptides with novel biomarkers of cardiovascular stress. *Can J Cardiol*. 2016;32(12):1470-1477. PubMed PMID: 27568502. <https://orcid.org/10.1016/j.cjca.2016.05.010>
11. Mueller M, Giannitsis E, Katus HA. Essential cardiac biomarkers in myocardial infarction and heart failure. *Herz*. 2014;39(6):727-739; quiz 740-741. German. PubMed PMID: 25091086. <https://orcid.org/10.1007/s00059-014-4136-8>
12. Jacobs LH, van Borren M, Gemen E, van Eck M, van Son B, Glatz JF, Daniels M, Kusters R. Rapidly rule out acute myocardial infarction by combining copeptin and heart-type fatty acid-binding protein with cardiac troponin. *Ann Clin Biochem*. 2015;52(Pt 5):550-561. PubMed PMID: 25732130. <https://orcid.org/10.1177/0004563215578189>
13. Savic-Radojevic A, Pljesa-Ercegovac M, Matic M, Simic D, Radovanovic S, Simic T. Novel biomarkers of heart failure. *Adv Clin Chem*. 2017;79:93-152. PubMed PMID: 28212715. <https://orcid.org/10.1016/bs.acc.2016.09.002>
14. Stallone F, Schoenenberger AW, Puelacher C, Rubini Gimenez M, Walz B, Naduvilekoot Devasia A, Bergner M, Twerenbold R, Wildi K, Reichlin T, Hillinger P, Erne P, Mueller C. Incremental value of copeptin in suspected acute myocardial infarction very early after symptom onset. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5(5):407-415. PubMed PMID: 27013743. <https://orcid.org/10.1177/2048872616641289>
15. Hamed GM, Fattah MF. Clinical Relevance of matrix metalloproteinase 9 in patients with acute coronary syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015; 21(8):705-711. PubMed PMID: 25616488. <https://orcid.org/10.1177/1076029614567309>



## Применение критериев целесообразности коронарной реваскуляризации у больных острым коронарным синдромом в Российской Федерации (данные федерального регистра острого коронарного синдрома)

Ю.В. ПОПОВА<sup>1</sup>, А.Р. КИСЕЛЕВ<sup>1</sup>, О.В. САГАЙДАК<sup>2</sup>, О.М. ПОСНЕНКОВА<sup>1</sup>, В.И. ГРИДНЕВ<sup>1</sup>,  
Е.В. ОШЕПКОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

**Цель исследования** — применить критерии целесообразности коронарной реваскуляризации для определения обоснованности выполненных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и потребности в данном виде лечения у больных, включенных в федеральный регистр острого коронарного синдрома (ОКС). **Материал и методы.** Использованы клинические данные 33 893 больных с ОКС (средний возраст 65,1±11,8 года, 61,3% мужчин) из 115 медицинских организаций 37 регионов Российской Федерации, зарегистрированных в федеральном регистре ОКС в 2016 г. Из них у 13 957 (41,2%) пациентов клинических данных для сопоставления их с Критериями целесообразности коронарной реваскуляризации было недостаточно, и их исключили из исследования. У 19 936 (58,8%) пациентов имелись все необходимые клинические данные. Этим пациентам разделили на следующие группы: 1) пациенты, которым выполнено ЧКВ (6179, 31%); 2) пациенты, получившие консервативную терапию (13 757, 69%). **Результаты.** У большинства (86,3%) пациентов с ОКС, получивших ЧКВ, данное вмешательство было обоснованным. Необоснованно было выполнено 7,6% ЧКВ. У пациентов, которых вели консервативно, в 77,7% случаев были выявлены объективные показания для коронарной реваскуляризации. Лишь 3,8% пациентов действительно не нуждались в реваскуляризации миокарда. Среди получающих консервативное лечение преобладали больные ОКС без подъема сегмента ST. Также у них чаще обнаруживались хроническая сердечная недостаточность (49,8% против 32,0%,  $p<0,001$ ), сниженная фракция выброса левого желудочка (20,6% против 13,2%,  $p<0,001$ ), перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе (27,5% против 18,1%,  $p<0,001$ ) по сравнению с больными с ОКС, которым было проведено ЧКВ. **Заключение.** Критерии целесообразности коронарной реваскуляризации могут применяться в российской клинической практике для более объективного отбора кандидатов для проведения ЧКВ, а также для оценки обоснованности уже выполненных вмешательств в конкретной клинической ситуации.

*Ключевые слова:* острый коронарный синдром, чрескожное коронарное вмешательство, Критерии целесообразности коронарной реваскуляризации, потребность, обоснованность.

## Application of the appropriate use criteria for coronary revascularization in patients with acute coronary syndrome in the Russian Federation (data from the federal registry)

YU.V. POPOVA<sup>1</sup>, A.R. KISELEV<sup>1</sup>, O.V. SAGAYDAK<sup>2</sup>, O.M. POSNENKOVA<sup>1</sup>, V.I. GRIDNEV<sup>1</sup>, E.V. OSHCHEPKOVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia; <sup>2</sup>Federal State Budget Organization «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Healthcare of the Russia, Moscow, Russia

**Aim.** The aim of the study was to apply the appropriate use criteria (AUC) for coronary revascularization on federal acute coronary syndrome (ACS) registry data to analyse validity of percutaneous coronary interventions (PCI) performing decision among ACS patients. **Material and methods.** Data was exported from Federal russian registry from a period of 01.01.2016—31.12.2016. We analyzed 33 893 cases, but 13 957 patients were excluded due to absence of data needed. The study group therefore included 19 936 patients with ACS (mean age 65.3±11.9 years, 40.3% women) and it was divided into two subgroups: 13 757 (69%) patients who were treated conservatively and 6179 patients who underwent PCI. According to AUC physicians choice of strategy was validated. **Results.** According to AUC among ACS patients treated with PCI the decision was warranted in 86.3% (valid decision). In 7.6% of cases there was no need in PCI. Among patients who underwent conservative treatment 77.7% of patients needed PCI according to AUC. According to our data only 3.8% patients who were treated conservatively actually didn't need PCI. **Conclusion.** Appropriate use criteria for coronary revascularization could be applied in Russian clinical practice for unbiased PCI candidates selection and for evaluation of decision made validity.

*Keywords:* acute coronary syndrome, percutaneous coronary intervention, appropriate use criteria.

### Сведения об авторах:

**Киселев Антон Робертович** — д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела продвижения новых кардиологических информационных технологий НИИ кардиологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Большая Казачья ул., 112, 410012; e-mail: antonkis@list.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3967-3950>

**Сагайдак Олеся Владимировна** — к.м.н., научный сотрудник отдела гипертонии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а, 121552; e-mail: olesyasagaydak@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2534-8463>

**Посненкова Ольга Михайловна** — д.м.н., старший научный сотрудник отдела продвижения новых кардиологических информационных технологий НИИ кардиологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Большая Казачья ул., 112, 410012; e-mail: posnenkova@cardio-it.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5311-005X>

**Гриднев Владимир Иванович** — д.м.н., заведующий отделом продвижения новых кардиологических информационных технологий НИИ кардиологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Большая Казачья ул., 112, 410012; e-mail: gridnev@cardio-it.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6807-7934>

**Ошепкова Елена Владимировна** — д.м.н., проф., руководитель лаборатории мониторинга программ по снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а, 121552; e-mail: arthylab@list.ru

#### Контактная информация:

**Попова Юлия Викторовна** — к.м.н., научный сотрудник отдела неотложной и инвазивной кардиологии НИИ кардиологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Большая Казачья ул. 112, 410012; e-mail: doctorup@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2402-7588>; тел.: +7(905)388-4104

## Введение

В настоящее время основным методом лечения острого коронарного синдрома (ОКС) являются чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) с установкой одного стента или более в пораженную коронарную артерию. В Российской Федерации ЧКВ занимают первое место в структуре всех эндоваскулярных вмешательств. В период с 2006 по 2015 г. частота выполнения ЧКВ в России возросла почти в 7,5 раза и более  $1/2$  всех вмешательств выполняется пациентам с ОКС [1].

ЧКВ является методом выбора при лечении пациентов с подъемом сегмента *ST*. Согласно современным клиническим рекомендациям, необходимо стремиться к выполнению этой процедуры у максимального числа больных [2]. В 2015 г. в нашей стране, по данным федерального регистра ОКС, доля больных с ОКС с подъемом *ST*, которым было выполнено ЧКВ, в разных регионах составляла от 4,8 до 88,1% [3]. При этом в отношении первичных ЧКВ Россия отстает от уровня европейских стран: в 2015 г. частота первичных ЧКВ в России составляла 317 на 1 млн населения, в то время как в странах Европы еще в 2010—2011 гг. частота выполнения первичного ЧКВ составляла от 460 до 804 на 1 млн населения [1].

Таким образом, значительное число пациентов с ОКС в нашей стране не получают надлежащей медицинской помощи. Это связано как с недостаточно развитой инфраструктурой здравоохранения в ряде регионов, так и с ошибками при принятии врачебного решения и оценке показаний к ЧКВ. В связи с этим представляется актуальным создание единой системы экспертной оценки, которая позволила бы дать объективное заключение о целесообразности выполнения вмешательств на коронарных артериях при ОКС в реальной клинической практике. Это позволит на основании данных доказательной медицины определить пациентов, которым абсолютно показано проведение ЧКВ, и пациентов, которым проведение вмешательства нецелесообразно, а также эффективно распределять затраты системы здравоохранения.

Накоплен большой мировой опыт применения ЧКВ при различных формах ОКС. Основываясь на накопленных доказательных данных, создаются клинические рекомендации и руководства. На сегодняшний день широко известны рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению ОКС [2, 4] и реваскуляризации миокарда [5], рекомендации по ЧКВ Американского колледжа кардиологии [6]. Также в Российской Федерации существуют рекомендации Общества специалистов по неотложной кар-

диологии [7], созданные с учетом как международных рекомендаций, так и особенностей отечественной клинической практики.

Однако положения этих руководств не всегда в полной мере реализуются в клинической практике у больных с ОКС. Существует ряд инструментов, позволяющих оценить качество медицинской помощи и степень ее соответствия существующим клиническим рекомендациям и установленным стандартам. Как один из таких инструментов используются Критерии целесообразности коронарной реваскуляризации (далее — Критерии) Американского колледжа кардиологии.

Критерии являются дополнением к практическим руководствам Американского колледжа кардиологии для оценки оправданности использования процедур коронарной реваскуляризации в различных клинических ситуациях [8] и представляют собой перечень наиболее типичных клинико-анатомических ситуаций, встречающихся при выполнении реваскуляризации миокарда, и соответствующих им решений о целесообразности коронарной реваскуляризации. Критерии могут также использоваться для определения потребности в ЧКВ в тех случаях, когда ЧКВ при ОКС не проводилось.

Для оценки обоснованности принятых решений о проведении или отсутствии необходимости в проведении ЧКВ больным с ОКС в настоящем исследовании Критерии применялись к клиническим ситуациям пациентов из базы данных федерального регистра ОКС.

Цель исследования — применить Критерии целесообразности коронарной реваскуляризации для определения обоснованности выполненных ЧКВ и потребности в данном виде вмешательства у больных, включенных в Федеральный регистр ОКС.

## Материал и методы

Данные пациентов с ОКС были экспортированы из системы федерального регистра ОКС [9, 10]. Это многоцентровый ретроспективный регистр, который содержит демографические данные, клинические характеристики, сведения о лечении (в том числе о реперфузионной терапии) больных с ОКС, поступивших последовательно и получивших лечение в стационарах Российской Федерации.

Регистр ОКС начал свою работу в 2008 г. и функционирует по настоящее время.

Регистр ОКС — это компьютерная система, которая не только накапливает данные пациентов с ОКС, но и позволяет анализировать их. Регистр заполняется в стацио-

наре, в котором пациент получает лечение по поводу ОКС. Данные пациента вносятся в регистр только при условии подписания пациентом информированного согласия. Информация о пациентах хранится в зашифрованном, деперсонифицированном виде на сервере ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, куда она поступает по безопасному каналу.

В настоящем исследовании проведен анализ данных 33 893 пациентов с ОКС, внесенных в регистр ОКС в период с 01.01.16 по 31.12.16 г., из 115 медицинских организаций 37 регионов Российской Федерации.

В анализе использованы критерии «United States Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization, 2012» для оценки целесообразности проведения ЧКВ.

Критерии представляют собой различные клинические сценарии. Сценарии являются сочетанием клинических характеристик больных с ОКС, таких как: 1) диагноз при поступлении; 2) состояние пациента на момент поступления (наличие острой недостаточности кровообращения, электрической нестабильности миокарда, эпизодов рецидивирующей ишемии); 3) время, прошедшее от начала симптомов до ЧКВ; 4) число пораженных коронарных артерий; 5) в случае выполнения тромболитика — его результат; 6) степень ближайшего риска смерти или неблагоприятных сердечно-сосудистых событий для пациентов с ОКС без подъема сегмента ST.

Для каждого из клинических сценариев эксперты на основании клинических рекомендаций сформулировали заключение о целесообразности реваскуляризации миокарда: реваскуляризация целесообразна, нецелесообразна или целесообразность реваскуляризации сомнительна. В исследовании использованы обновленные Критерии, опубликованные в 2012 г., сценарии 1–13 [8].

У 19 936 (58,8%) пациентов имелись все клинические данные, необходимые для применения Критериев (сред-

ний возраст  $65,3 \pm 11,9$  года, 59,7% мужчин). У 13 957 (41,2%) пациентов клинических данных было недостаточно для сопоставления их с Критериями, в связи с чем эти пациенты были исключены из исследования. Включенных в исследование пациентов разделили на следующие группы: 1) пациенты, кому выполнено ЧКВ (6179, 31%); 2) пациенты, получившие консервативную терапию (13 757, 69%).

Клинические данные пациентов, перенесших ЧКВ, сопоставляли с Критериями, после чего формулировали заключение о том, является ли проведение ЧКВ в той или иной конкретной ситуации обоснованным, необоснованным или обоснованность ЧКВ сомнительна. Оценку обоснованности проводили только для первой ЧКВ, выполненной во время госпитализации.

Также оценивали потребность в проведении ЧКВ среди больных с ОКС, которых вели консервативно (т.е. ЧКВ не проводилось). Определяли пациентов, у которых имелась потребность в ЧКВ, отсутствовала потребность в ЧКВ и потребность в ЧКВ была сомнительной.

#### Статистический анализ

Количественные данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения —  $M \pm SD$ , бинарные переменные представлены в виде частот в абсолютных значениях, а также в процентах —  $n$  (%). При сравнении частот между группами использовали критерий Chi-square. Используемые статистические оценки считали надежными при 95%.

## Результаты

### Клиническая характеристика пациентов

В таблице представлены клинические характеристики больных с ОКС, подвергшихся и не подвергшихся ЧКВ.

При сравнении этих групп больных выявлено, что среди пациентов, которых вели консервативно, доля женщин была выше (45,9% против 27,9%,  $p < 0,001$ ), пациенты в этой

### Клиническая характеристика больных ОКС

Клиническая характеристика	Общая группа (n=33 893)	Сопоставимы с Критериями (n=19 936)	Сопоставимы с Критериями, ЧКВ проведено (n=6179)	Сопоставимы с Критериями, ЧКВ не проведено (n=13 757)	p*
Мужской пол, n (%)	20 764 (61,3)	11 893 (59,7)	4456 (72,1)	7437 (54,1)	<0,001
Возраст, годы	65,1±11,8	65,3±11,9	61,6±11,1	66,9±11,9	<0,001
ОКС с подъемом сегмента ST	10 548 (31,1%)	5611 (28,1%)	3464 (56,1%)	2147 (15,6%)	<0,001
ЧКВ ≤12 ч от начала симптомов	3156 (29,9%)	2675 (47,7%)	2675 (77,2%)	—	<0,001
ЧКВ >12 ч от начала симптомов	1746 (16,6%)	763 (13,6%)	763 (22,0%)	—	<0,001
Тромболитическая терапия	3351 (31,8%)	409 (7,3%)	246 (7,1%)	163 (7,6%)	0,5
ОКС без подъема сегмента ST	23 345 (68,9%)	14325 (71,9%)	2711 (43,9%)	11 610 (84,4%)	<0,001
Инфаркт миокарда в анамнезе	8626 (25,5%)	4903 (24,6%)	1120 (18,1%)	3783 (27,5%)	<0,001
ЧКВ в анамнезе	2456 (7,3%)	1396 (7,0%)	521 (8,4%)	875 (6,4%)	<0,001
Артериальная гипертензия	27 320 (80,6%)	16 848 (84,5%)	5182 (83,9%)	11 666 (84,8%)	<0,001
Сахарный диабет 2-го типа	5704 (16,8%)	3415 (17,1%)	914 (14,8%)	2501 (18,2%)	<0,001
ХСН	14 721 (43,4%)	8826 (44,3%)	1977 (32,0%)	6849 (49,8%)	<0,001
Фракция выброса ЛЖ <40%	7046 (21,8%)	3646 (18,3%)	816 (13,2%)	2830 (20,6%)	<0,001
Класс острой сердечной недостаточности по Killip					
III	801 (2,4%)	473 (2,4%)	71 (1,1%)	402 (2,9%)	<0,001
IV	549 (1,6%)	492 (2,5%)	210 (3,4%)	282 (2%)	<0,001
Жизнеопасные нарушения ритма	1149 (3,4%)	730 (3,7%)	379 (6,1%)	351 (2,6%)	<0,001

Примечание. \* — сравнение (критерий Chi-square) с пациентами, которым ЧКВ проведено.

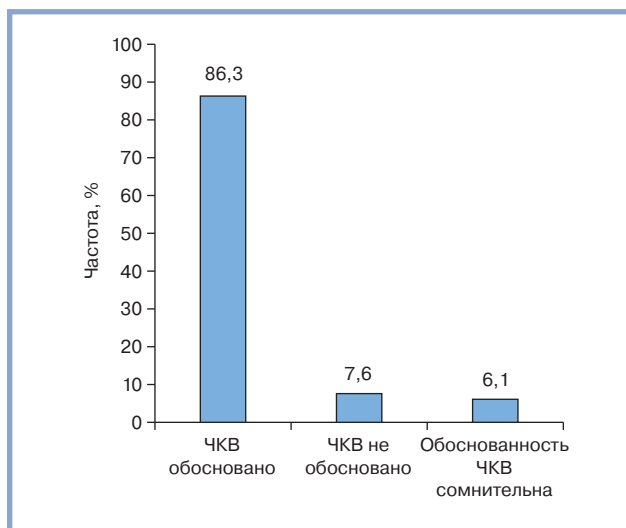


Рис. 1. Обоснованность ЧКВ у больных ОКС согласно Критериям.

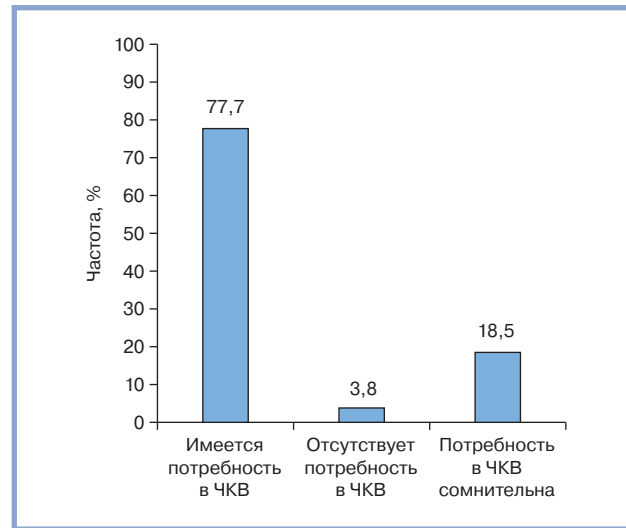


Рис. 2. Потребность в ЧКВ у больных ОКС согласно Критериям.

группе были старше (средний возраст получивших ЧКВ составил  $61,6 \pm 11,1$  года, средний возраст не получивших ЧКВ —  $66,9 \pm 11,9$  года,  $p < 0,001$ ).

У большинства пациентов, не получивших ЧКВ, отмечен ОКС без подъема сегмента *ST* (84,4%), в группе получивших ЧКВ — менее чем в  $1/2$  случаев (43,9%,  $p < 0,001$ ). Также пациенты этой группы имели достоверно более тяжелый клинический статус, по сравнению с группой больных, которым проводилось ЧКВ: более высокая частота выявления хронической сердечной недостаточности (ХСН; 49,8% против 32,0%,  $p < 0,001$ ), сниженной фракции выброса левого желудочка (ЛЖ; 20,6% против 13,2%,  $p < 0,001$ ), перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе (27,5% против 18,1%,  $p < 0,001$ ) и т.д.

#### Оценка обоснованности проведения ЧКВ среди пациентов с ОКС, которым проведена реваскуляризация

Анализ группы пациентов с ОКС, которым было проведено ЧКВ, продемонстрировал, что, согласно Критериям, из 6179 процедур ЧКВ у 5332 (86,3%) проведение было обосновано (рис. 1). Из этих вмешательств 49,7% проведено при ОКС с подъемом сегмента *ST* в первые 12 ч от начала симптомов.

Согласно Критериям, проведение 467 (7,6%) вмешательства выполнено необоснованно. Эта группа представлена гемодинамически стабильными пациентами с ОКС с подъемом сегмента *ST*, у которых отсутствовали симптомы при поступлении. ЧКВ было выполнено более чем через 12 ч от возникновения симптомов ОКС.

В 380 (6,1%) случаях определена сомнительная обоснованность ЧКВ. В основном эта группа представлена пациентами с ОКС без подъема сегмента *ST* и низким риском смерти и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (87%).

#### Оценка потребности в проведении ЧКВ среди пациентов с ОКС, которых вели консервативно

Из 13 757 больных с ОКС, которым не проводили ЧКВ, 10 695 (77,7%) пациентам, согласно Критериям, было необходимо провести вмешательство (рис. 2). Большая часть этих пациентов (59,7%) представлены больными с ОКС без подъема сегмента *ST* и высоким ближайшим риском смерти и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

У 516 (3,8%) пациентов, не получивших ЧКВ, действительно отсутствовала потребность в данном виде вмешательства. Это пациенты с ОКС с подъемом сегмента *ST*, у которых от начала симптомов прошло более 12 ч, отсутствовали симптомы при поступлении и не было гемодинамической и электрической нестабильности.

У 2546 (18,5%) пациентов потребность в ЧКВ, согласно Критериям, была сомнительной. У этих пациентов диагностирован ОКС без подъема сегмента *ST* и низкий риск смерти и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

## Обсуждение

В настоящее время на практике при вынесении индивидуального заключения о потребности в ЧКВ врачи чаще всего обращаются к клиническим рекомендациям. В России используются рекомендации Европейского общества кардиологов [5] и Общества специалистов по неотложной кардиологии [11]. В зарубежных странах, таких как Япония и США, помощь врачам оказывают Критерии целесообразности коронарной реваскуляризации [8, 12]. Критерии созданы на основе действующих клинических рекомендаций, но по сравнению с ними содержат инструменты для повседневной клинической практики и подробное описание ряда клинических ситуаций. Так, например, в Критериях более детально представлены ситуации для пациентов с ОКС с подъемом сегмента *ST*, получивших тромболитическую терапию, для больных с ОКС без подъема сегмента *ST* в Критериях включен также тип реваскуляризации (одно- или многососудистая). Вместе с тем для последней категории больных в Критериях не указываются сроки ЧКВ, тогда как в клинических рекомендациях указаны временные рамки вмешательства. Таким образом, Критерии и клинические рекомендации дополняют друг друга и целесообразна интеграция в практическую медицину положений обоих документов. В Российской Федерации врачи широко пользуются клиническими рекомендациями, использование же Критериев не нашло широкого применения. В настоящем исследовании продемонстрированы результаты и преимущества применения Критериев в российской популяции больных с ОКС.

Показано, что, по данным федерального регистра, большинство ЧКВ при ОКС можно считать обоснованными, согласно Критериям (86,3%), необоснованными — 7,6% процедур. У части больных ОКС из анализируемой группы невозможно было определить обоснованность принятого врачебного решения с помощью Критериев в связи с отсутствием необходимых клинических данных (время начала болевого синдрома, время выполнения коронарной реваскуляризации, результаты коронарографии, данные ЭхоКГ, сведения об успешности тромболиза). Это говорит о недостаточной диагностической обоснованности части принятых решений о проведении или отсутствии необходимости в проведении ЧКВ у больных с ОКС, а также косвенно о недостаточном контроле за качеством медицинской помощи таким больным.

За рубежом первые результаты применения Критериев были опубликованы в 2011 г. Данные регистра National Cardiovascular Data Registry (США) продемонстрировали, что из 355 417 процедур ЧКВ 98,6% были признаны обоснованными, обоснованность 0,3% ЧКВ была признана сомнительной и лишь в 1,1% случаев ЧКВ было выполнено необоснованно. При этом доля лиц с ОКС, у которых недостаточно клинических данных, составила менее 1% [13]. Сходные данные продемонстрированы в исследовании S. Bradley, в котором были получены следующие результаты: среди ЧКВ, выполненных в 2010 г. по поводу ОКС в штате Вашингтон (США), около 98% вмешательств обоснованы с точки зрения Критериев, доля необоснованных процедур составила 1%, сомнительных — менее 1%. В исследовании S. Bradley и соавт. не удалось сопоставить с Критериями 15% пациентов с ОКС [14]. По данным JCD-PCI Registry (Япония), у 5100 больных с ОКС, получивших ЧКВ в период с 2008 по 2013 г., доля обоснованных процедур составила 77,6%, у 19,5% пациентов обоснованность ЧКВ определена как сомнительная, необоснованно ЧКВ было выполнено в 2,9% случаев. Среди всех 11 258 пациентов, включенных в JCD-PCI Registry (ОКС и стабильная ишемическая болезнь сердца), лишь у 182 отсутствовали клинические данные, необходимые для определения обоснованности ЧКВ [15].

При сравнении с результатами исследований, проведенных в развитых странах мира, доля обоснованных ЧКВ в России довольно высока и может быть сопоставима с зарубежными результатами. Частота нецелесообразных процедур коронарной реваскуляризации у больных ОКС в РФ превышала таковую в зарубежных странах. Обращает на себя внимание высокая доля лиц, у которых клинических данных недостаточно для определения обоснованности реваскуляризации при ОКС, значительно превышающая аналогичный показатель в зарубежных исследованиях.

Особенно важной частью настоящего исследования явилась оценка доли пациентов с ОКС, которым требовалось проведение ЧКВ, среди тех, кому вмешательство проведено не было. Результаты настоящего исследования продемонстрировали, что в 2016 г. среди пациентов, дан-

ные которых внесены в базу федерального регистра ОКС и которым не выполнено ЧКВ, 10 695 (77,7%) больных не получили необходимой им помощи — это более 1/2 всех пациентов с ОКС, отобранных для исследования (53,6%). Лишь у небольшого числа пациентов потребность в ЧКВ действительно отсутствовала (3,8% из пациентов, у которых не было проведено ЧКВ). Среди пациентов с ОКС, которым не было выполнено ЧКВ, больше лиц женского пола, эти больные старше по сравнению с больными, которым проведено ЧКВ, в их анамнезе чаще встречаются сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет. Аналогичные данные были получены авторами и в более раннем исследовании [16]. P. Sabouret и соавт. представили сходные результаты относительно возраста и половой принадлежности больных ОКС, подвергшихся и не подвергшихся ЧКВ [17]. В исследовании J. Udell и соавт. установлено, что среди лиц с ОКС, не подвергшихся ЧКВ, больше женщин и лиц, страдающих артериальной гипертензией и ХСН [18]. Эти исследования демонстрируют существующую тенденцию — более редкое выполнение ЧКВ женщинам, пожилым больным, а также лицам, страдающим прочими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Указанная тенденция при принятии клинического решения о выполнении ЧКВ может привести к повышению смертности больных от инфаркта, а также повысить частоту осложнений. В связи с этим существует необходимость в объективном расчете потребности в ЧКВ при определении показаний к данному вмешательству.

## Заключение

Результаты применения Критериев продемонстрировали, что данный инструмент может применяться в российской популяции больных с ОКС.

По данным федерального регистра ОКС, согласно Критериям, в России у большинства больных с ОКС проведение ЧКВ было обоснованным. Среди больных, которых вели консервативно, у значительной части были объективные показания для проведения ЧКВ, но вмешательство проведено не было.

Критерии могут явиться дополнением к существующим клиническим рекомендациям. Совместное использование этих двух видов руководств как на уровне пациента для определения индивидуальной потребности и обоснованности, так и на групповом уровне может повысить эффективность при принятии решения о выполнении ЧКВ.

Реализация Критериев в составе автоматизированного модуля федерального регистра ОКС поможет при отборе кандидатов для проведения коронарной реваскуляризации и позволит избежать выполнения необоснованных процедур, а также ретроспективно оценить обоснованность уже проведенных вмешательств.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бокерия Л.А., Алекян Б.Г. Состояние рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации (2015 г.). *Эндоваскулярная хирургия*. 2016;3(2):5-21. [Bockeria LA, Alekyan B.G. Endovascular diagnostics and treatment of cardiovascular diseases in the Russian Federation (2015). *Endovaskulyarnaya hirurgiya*. 2016;3(2):5-21. (In Russ.)].
2. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastr-

- ti A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119-177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
3. Коротин А.С., Попова Ю.В., Посненкова О.М. Динамика выполнения рекомендованных лечебных мероприятий у пациентов с острым коронарным синдромом в регионах Российской Федерации за 2014—2015 гг. *Кардио-ИТ*. 2016;3(2):e0204. [Korotin AS, Popova YuV, Posnenkova OM. The dynamics of implementation of recommended remedial measures in patients with acute coronary syndrome in the regions of the Russian Federation in 2014—2015 years. *Cardio-IT*. 2016;3(2):e0204. (In Russ.)].
  4. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(3):267-315. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>
  5. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European Heart Journal*. 2014;35(37):2541-2619. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu278>
  6. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, Chambers CE, Ellis SG, Guyton RA, Hollenberg SM, Khot UN, Lange RA, Mauri L, Mehran R, Moussa ID, Mukherjee D, Nallamothu BK, Ting HH. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011;124(23):574-651. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31823ba622>
  7. Руда М.Я., Аверков О.В., Панченко Е.П., Явелов И.С. Рекомендации Общества специалистов по неотложной кардиологии. Диагностика и лечение больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Часть I. *Кардиология*. 2017;57(8):80-100. [Ruda MYa, Averkov OV, Panchenko EP, Yavelov IS. Recommendations of the Society of Specialists in Urgent Cardiology. Diagnosis and Treatment of Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. Part I. *Kardiologiya*. 2017;57(8):80-100. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2017.8.10023>
  8. Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW, Smith PK, Spertus JA. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC/HFSA/SCCT 2012 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization Focused Update. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(9):857-881. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.12.001>
  9. Gridnev VI, Kiselev AR, Posnenkova OM, Popova YV, Dmitriev VA, Prokhorov MD, Dovgalevsky PYa, Oshchepkova EV. Objectives and Design of the Russian Acute Coronary Syndrome Registry (RusACSR). *Clinical Cardiology*. 2016;39(1):1-8. <https://doi.org/10.1002/clc.22495>
  10. Довгалецкий П.Я., Гриднев В.И., Посненкова О.М., Киселев А.П., Дмитриев В.А., Попова Ю.В. Ощепкова Е.В. Руководство пользователя информационно-аналитической системы «Федеральный регистр больных с острым коронарным синдромом». *Кардио-ИТ*. 2014;1(2):0203. [Dovgalevsky PYa, Gridnev VI, Posnenkova OM, Kiselev AR, Dmitriev VA, Popova YuV, Oshchepkova EV. Federal Registry of Acute Coronary Syndrome user guide. *Cardio-IT*. 2014;1(2):0203. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15275/cardioit.2014.0203>
  11. Общество специалистов по неотложной кардиологии. Ссылка активна на 01.06.18. [Obshchestvo specialistov po neotlozhnoy kardiologii. Accessed 01.06.18. (In Russ.)]. <http://acute cardio.ru/article/catalog/3>
  12. Inohara T, Kohsaka S, Miyata H, Ueda I, Noma S, Suzuki M, Negishi K, Endo A, Nishi Y, Hayashida K, Maekawa Y, Kawamura A, Higashi T, Fukuda K. Appropriateness of coronary interventions in Japan by the US and Japanese standards. *American Heart Journal*. 2014;168(6):854-861. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.08.011>
  13. Chan PS, Patel MR, Klein LW, Krone RJ, Dehmer GJ, Kennedy K, Nallamothu BK, Weaver WD, Masoudi FA, Rumsfeld JS, Brindis RG, Spertus JA. Appropriateness of percutaneous coronary intervention. *Journal of the American Medical Association*. 2011;306(1):53-61. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.916>
  14. Bradley SM, Maynard C, Bryson CL. Appropriateness of percutaneous coronary interventions in Washington State. *Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2012;5(4):445-453. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964320>
  15. Inohara T, Kohsaka S, Miyata H, Ueda I, Ishikawa S, Ohki T, Nishi Y, Hayashida K, Maekawa Y, Kawamura A, Higashi T, Fukuda K. Appropriateness Ratings of Percutaneous Coronary Intervention in Japan and Its Association With the Trend of Noninvasive Testing. *Journal of the American College of Cardiology Cardiovascular Interventions*. 2014;7(9):1000-1009. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.06.006>
  16. Kiselev AR, Popova YV, Gridnev VI, Posnenkova OM, Dovgalevsky PYa. Implementation of percutaneous coronary interventions in patients with acute coronary syndrome in Russia and clinical factors influencing decision making. *Cor et Vasa*. 2014;56(1):1-10. <https://doi.org/10.1016/j.crvasa.2013.10.005>
  17. Sabouret P, Asseman P, Dallongeville J, Dujardin JJ, Philippe F, Herrmann MA, Montalescot G. Observational study of adherence to European clinical practice guidelines for the management of acute coronary syndrome in revascularized versus non-revascularized patients — the CONNECT Study. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2010;103(8-9):437-446. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2010.07.001>
  18. Udell JA, Koh M, Qiu F, Austin PC, Wijeyesundera HC, Bagai A, Yan AT, Goodman SG, Tu JV, Ko DT. Outcomes of women and men with acute coronary syndrome treated with and without percutaneous coronary revascularization. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(1):e004319. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004319>

## Метеочувствительность у больных артериальной гипертензией: проявления и предикторы

М.Д. СМЕРНОВА<sup>1,3</sup>, И.В. БАРИНОВА<sup>1</sup>, З.Н. БЛАНКОВА<sup>1</sup>, Н.В. АГЕЕВА<sup>1</sup>, А.А. МУХИНА<sup>2</sup>,  
И.В. БОРОДУЛИНА<sup>2</sup>, Т.В. МАРФИНА<sup>2</sup>, Н.Г. БАДАЛОВ<sup>2</sup>, Ф.Т. АГЕЕВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>3</sup>ФГБУН «Институт народнохозяйственного прогнозирования» РАН, Москва, Россия

В последние годы интерес эпидемиологов и клиницистов привлекает вопрос влияния метеорологических факторов на соматическое и эмоциональное состояние человека. **Цель** — изучение метеопатических реакций у больных артериальной гипертензией (АГ) и предикторов риска их развития с использованием оригинальной анкеты. **Материал и методы.** Обследовано 45 больных с АГ 1—2-й степени (15 мужчин; средний возраст 57,0±11,1 года) без ишемической болезни сердца. Оценивали уровень артериального давления (АД), клинический и биохимический анализы крови, вязкость крови, скорость пульсовой волны (СПВ), показатели визуально-аналоговой шкалы качества жизни, шкалы тревоги и депрессии (HADS). Для количественной оценки выраженности метеопатических реакций разработана оригинальная анкета с 2 шкалами: Мет 1 — характер и интенсивность жалоб (0—4), ассоциирующихся с метеофакторами; Мет 2 — какие природные явления и в какой степени (0—3) ухудшали самочувствие. Мет = Мет 1 + Мет 2. **Результаты.** Чаше всего метеопатические реакции у больных АГ вызывали резкие перепады атмосферного давления и температуры (по 68,2%), магнитные бури (63,6%), жара и стабильно высокое атмосферное давление (по 54,5%). Самые частые жалобы: головные боли (54,5%), повышение АД (45,5%). Курение ассоциировалось с меньшей метеочувствительностью (Мет 38,1±18,3 у некурящих против 19,5±11,7 балла у курящих,  $p=0,007$ ). Прием бета-адреноблокаторов (БАБ) ассоциировался с большей метеочувствительностью (Мет 43,4±17,0 против 28,0±17,3 балла,  $p=0,005$ ). В регрессионной модели, включавшей такие факторы, как курение, тревожность, частота сердечных сокращений, прием БАБ, независимыми предикторами высокой метеочувствительности (Мет) стали: тревожность ( $\beta=0,31$ ,  $p<0,05$ ), прием БАБ ( $\beta=0,40$ ,  $p<0,05$ ), отрицательным — курение ( $\beta= -0,30$ ,  $p<0,05$ ). При введении поправки на СПВ тревожность потеряла прогностическое значение. СПВ — независимый отрицательный предиктор ( $\beta= -0,33$ ,  $p<0,05$ ) высокой Мет. Уровень натрия и АСТ — независимые предикторы высокой Мет в модели, включающей СПВ, уровень мочевой кислоты, АЛТ, АСТ, триглицеридов и натрия ( $\beta=0,63$ ,  $p<0,001$  и  $\beta=0,43$ ,  $p<0,001$  соответственно). **Заключение.** Метеопатические реакции наиболее часто развиваются у больных АГ 1—2-й степени при резких изменениях погодных условий, магнитных бурях, жаре, высоком атмосферном давлении. Независимые предикторы риска развития метеопатических реакций — уровень АСТ и натрия плазмы крови, отрицательные предикторы — курение, высокая СПВ.

*Ключевые слова:* метеопатия, артериальная гипертензия, факторы риска.

## Meteosensitivity in patients with arterial hypertension: manifestations and predictors

M.D. SMIRNOVA<sup>1,3</sup>, I.V. BARINOVA<sup>1</sup>, Z.N. BLANKOVA<sup>1</sup>, N.V. AGEVA<sup>1</sup>, A.A. MUKHINA<sup>2</sup>, I.V. BORODULINA<sup>2</sup>,  
T.V. MARFINA<sup>2</sup>, N.G. BADALOV<sup>2</sup>, F.T. AGEEV<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russia, Moscow, Russia; <sup>2</sup>National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology of the Ministry of Health Care of the Russia, Moscow, Russia; <sup>3</sup>Institute of Economic Forecasting RAS, Moscow, Russia

In recent years, attention of epidemiologists and clinicians is drawn to the somatic and emotional influence of meteorological factors. **Aim.** Meteosensitivity studying and searching predictors of its risk in patients with arterial hypertension (AH) using the original questionnaire. **Material and methods.** We examined 45 patients with hypertension 1—2nd degree (15 men), 57,0±11,1 years old and without coronary heart disease. Blood pressure level (BP), clinical and biochemical blood tests, blood viscosity, pulse wave velocity, indicators of the Visual Analog Scale, anxiety and depression scales were evaluated. To quantify the severity of meteosensitivity an original questionnaire with 2 scales was developed. Met1 is focus on the nature and intensity of complaints associated with meteorological factors (0—4). Met 2 is focus on natural phenomena that make the health status worse (0—3). Met = Met 1 + Met 2. **Results.** Meteosensitivity in hypertensive patients was usually caused by changes in atmospheric pressure and temperature (68,2% each), «magnetic storms» (63,6%), heat, and persistently high atmospheric pressure (54,5% each). The usual complaints are headaches (54,5%) and increased blood pressure (45,5%). Smoking was associated with less meteorological sensitivity (Met 38,1±18,3 for non-smokers versus 19,5±11,7 points for smokers,  $p=0,007$ ). The beta-blockers taking was associated with greater meteosensitivity (43,4±17,0 vs. 28,0±17,3 points,  $p=0,005$ ). In the regression model which included factors such as smoking, anxiety, heart rate, beta-blockers taking, independent predictors of high meteosensitivity were anxiety ( $\beta=0,31$ ,  $p<0,05$ ), beta-blockers taking ( $\beta=0,40$ ,  $p<0,05$ ), smoking ( $\beta=-0,30$ ,  $p<0,05$ ). The anxiety lost its prognostic value when Pulse Wave Velocity was introduced in the model. Pulse Wave Velocity was an independent negative predictor ( $\beta=-0,33$ ,  $p<0,05$ ) of high Met. Sodium and AST levels are independent predictors of high meteosensitivity in the model including SPV, uric acid levels, ALT, AST, triglycerides and sodium ( $\beta=0,63$ ,  $p<0,001$  and  $\beta=0,43$ ,  $p<0,001$ , respectively). **Conclusion.** Meteosensitivity was observed usually in AH 1 or 2 degree in case of weather changes, «magnetic storms», heat, high atmospheric pressure. Plasma sodium and AST levels, smoking and high Pulse Wave Velocity are independent predictors of the meteosensitivity.

*Keywords:* meteosensitivity, arterial hypertension, risk factors.

#### Сведения об авторах:

**Смирнова Мария Дмитриевна** — д.м.н., ст. научный сотрудник отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий (ОАЛДТ) НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Институт народнохозяйственного прогнозирования РАН; e-mail: naliya1@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6515-3882> (автор, ответственный за переписку).

**Барина Ирина Владимировна** — к.м.н., мл. научный сотрудник. ОАЛДТ НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

**Бланкова Зоя Николаевна** — к.м.н., научный сотрудник ОАЛДТ НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

**Агеева Наталья Владимировна** — к.м.н., научный сотрудник отдела новых методов исследования НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

**Мухина Анастасия Александровна** — к.м.н., научный сотрудник отдела природных лечебных факторов ФГБУ НМИЦ РК Минздрава России,

**Бородулина Ирина Владимировна** — научный сотрудник отдела природных лечебных факторов ФГБУ НМИЦ РК Минздрава России

**Бадалов Назим Гаджиевич** — д.м.н., заведующий отделом природных лечебных факторов ФГБУ НМИЦ РК Минздрава России

**Марфина Татьяна Владимировна** — мл. научный сотрудник отдела природных лечебных факторов ФГБУ НМИЦ РК Минздрава России

**Агеев Фаиль Таипович** — д.м.н., проф., руководитель ОАЛДТ НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

В последние годы интерес эпидемиологов и клиницистов привлекает вопрос влияния метеорологических факторов на соматическое и эмоциональное состояние человека. Ответная реакция на воздействие климата, погодных изменений различна у разных индивидуумов и связана со степенью адаптации к определенной климатической среде [1]. Некоторые исследователи выявляют корреляцию данной ответной реакции с полом, возрастом, особенностями питания, бытовыми условиями, наличием хронических заболеваний. Однако, согласно последним данным литературы, следует различать такие типы возможных реакций на климатопогодные изменения, как метеочувствительность и метеопатическая реакция.

Метеочувствительность — это физиологическая особенность человеческого организма быть восприимчивым к влиянию климатопогодных факторов [2]. Метеопатические реакции представляют собой патологические реакции на резкие или нехарактерные (аномальные) колебания погодных факторов в привычном климате [3]. Основными отличительными признаками метеопатических реакций являются одновременность и массовость их появления у лиц с одноклассными заболеваниями при неблагоприятных погодных условиях, совпадающее с изменением метеоусловий ухудшение состояния, кратковременность и относительная стереотипность этих нарушений у одного и того же больного в сходных погодных ситуациях [3]. Известно, что наиболее чувствительны к метеофакторам пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями (около 70–82%), в частности с артериальной гипертензией (АГ) [4]. Так, ряд исследователей отметили взаимосвязь увеличения вызовов скорой медицинской помощи и случаев госпитализации по поводу гипертонических кризов с изменениями погодных факторов, таких как температура воздуха, относительная влажность воздуха, скорость и направление ветра, атмосферное давление и парциальная плотность кислорода в воздухе [4–8]. В литературе имеются указания на снижение толерантности к физической нагрузке, общей работоспособности, а также ухудшение показателей свертываемости крови и микроциркуляции, липидного профиля, изменения сосудистого тонуса у пациентов с АГ в дни формирования неблагоприятных погодных условий [9, 10]. Механизм этих реакций сегодня изучен недостаточно. Актуальной проблемой является обнаружение предикторов развития метеопатических реакций для оценки индивидуального риска их возникновения для профилактики и коррекции.

Цель нашего исследования — изучение форм метеопатических реакций у больных АГ и предикторов риска их развития с использованием оригинальной анкеты.

### Материал и методы

В одномоментное исследование включены 45 пациентов (30 женщин и 15 мужчин) от 30 до 77 лет с неконтролируемой АГ 1–2-й степени. Средний возраст составил  $57,0 \pm 11,1$  года, 5 больных страдали сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Курили 9 человек. Основные клинико-демографические характеристики представлены в табл. 1. Условием включения в исследование было наличие жалоб на метеочувствительность, а также письменное согласие больного на участие в исследовании. Критериями исключения пациентов из исследования были ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, значимые нарушения ритма сердца, такие как мерцательная аритмия, пароксизмальная желудочковая и наджелудочковая тахикардия, тяжелые сопутствующие заболевания, беременность, лактация. До начала исследования 10 человек не получали никакой терапии. Остальные пациенты получали гипотензивную терапию, в том числе 19 — комбинированную, однако целевые значения уровня артериального давления (АД), по данным самоконтроля (СКАД), достигнуты не были ни у кого из включенных в исследование. Дневники контроля АД пациенты вели как минимум 2 нед до включения в исследование (см. табл. 1).

Всем больным при включении в исследование проводили комплексное обследование, включающее осмотр, сбор анамнеза, измерение офисного АД, клинический и биохимический анализы крови, исследование вязкости крови. Для оценки вязкости определяли вязкость крови ( $\eta_1$ ) при высоких скоростях сдвига ( $128,5$  с<sup>-1</sup>), характеризующую текучесть крови в артериях; вязкость крови ( $\eta_2$ ) при низких скоростях сдвига ( $0,95$  с<sup>-1</sup>), определяющую поведение крови в микроциркуляторном и венозном русле; вязкость плазмы ( $\eta_{pl}$ ); рассчитывали отношение ( $\eta_2/\eta_1$ ), характеризующее устойчивость эритроцитарных агрегатов в сдвиговом потоке. Также всем больным проводили ЭКГ, определение содержания конечных продуктов гликирования (КПГф), объемную сфигмографию (определение скорости распространения пульсовой волны — СПВ). Психологический статус оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) для оценки качества жизни и шкалы оценки тревоги и депрессии (HADS).



Таблица 1. Характеристика пациентов (n=45)

Показатель	Значение
Возраст, годы	57,0±11,1
Мужчины/женщины	15/30
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,12 (27,63; 30,7)
Курение, n (%)	9 (20)
Больные СД 2-го типа, n (%)	5 (11,1)
САД, мм рт.ст.	139,8±15,8
ДАД, мм рт.ст.	89,5±12,4
ЧСС, уд/мин	67,3±11,4
СПВ, м/с	12,9 (12,5; 13,8)
КПГ у.е.	2,33±0,42
ОХС, ммоль/л	5,74 (5,42; 6,31)
ТГ, ммоль/л	1,28 (1,32; 1,86)
ХС ЛНП, ммоль/л	3,76±1,34
ХС ЛВП, ммоль/л	1,30 (1,25; 1,49)
Глюкоза, ммоль/л	5,68 (5,51; 6,41)
АЛТ, ед/л	24,0 (21,9; 29,9)
АСТ, ед/л	20,0 (19,0; 24,6)
Мочевая кислота, ммоль/л	347,55±118,12
Креатинин, ммоль/л	67,91±10,52
Кальций, ммоль/л	4,43±0,45
Натрий, ммоль/л	143,01 (142,63; 143,81)
Гемоглобин, г/дл	13,86 (13,74; 14,54)
Гематокрит, %	42,1 (41,5; 44,4)
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	6,3 (5,9; 6,7)
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	244,0 (235,2; 265,2)
η2/η1	5,16±0,84
η рl	1,54±0,07
ВАШ, баллы	60 (54,2; 64,4)
HADS-A, баллы	6,5 (5,3; 7,8)
HADS-D, баллы	6,0 (4,7; 6,3)
Получаемые препараты, n (%)	
бета-блокаторы	17 (37,8)
ингибиторы АПФ	6 (13,3)
БРА	20 (44,4)
диуретики	8 (17,8)
антагонисты кальциевых каналов	18 (40,0)
статины	11 (24,4)
Комбинированная терапия, n (%)	19 (42,2)
Не получали терапию, n (%)	10 (22,2)

Примечание. ИМТ — индекс массы тела, СД 2-го типа — сахарный диабет 2-го типа, САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, ЧСС — частота сердечных сокращений, КПГ — конечные продукты гликациии, у.е. — условные единицы, ВАШ — визуально-аналоговая шкала для оценки качества жизни, HADS-A — уровень тревоги, HADS-D — уровень депрессии, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, БРА — блокаторы рецепторов 1-го типа к ангиотензину II.

Для количественной оценки степени выраженности метеопатических реакций пациенты заполняли оригинальную анкету. Помимо общих вопросов, анкета содержала две шкалы. Первая из них оценивала характер и интенсивность жалоб, которые пациенты связывали с метеофакторами. Интенсивность жалоб выражалась в баллах от 0 («нет») до 4 («очень сильно») Результаты обозначались как Мет 1.

Вторая шкала оценивала, какие природные явления и в какой степени ухудшали самочувствие. Степень их воздействия также определялась в баллах от 0 («не влияет»), до 3 («сильно/всегда»). Результаты обозначались как Мет 2.

Также мы оценивали суммарное число баллов (Мет 1+ Мет 2) — Мет.

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ Statistica 8.0 for Windows. Гипотезу о нормальном распределении проверяли с использованием критерия Шапиро—Уилка. Данные, имеющие нормальное распределение, представлены как  $M \pm \sigma$  ( $M$  — среднее и  $\sigma$  — стандартное отклонение). Данные, распределение которых отличалось от нормального, представлены медианой (Me) и 95% доверительным интервалом (ДИ) Me. При анализе достоверности различий средних величин между группами (при нормальном распределении) рассчитывали значение  $t$ -критерия Стьюдента для независимых выборок. Для анализа корреляции использован метод Спирмена. Независимый характер связи анализируемых показателей приведен в регрессионной модели с использованием многофакторного пошагового анализа.

## Результаты

Результаты анкетирования показали, что чаще всего метеопатические реакции у больных АГ вызывали резкие колебания атмосферного давления — 68,2% опрошенных, температура воздуха — 68,2%, магнитные бури — 63,6% (рис. 1). Далее следовали жара (54,5%) и стабильно высокое атмосферное давление (54,5%). Лучше всего метеозависимые больные АГ переносили туман (ухудшение состояния отмечали 9% опрошенных), низкое атмосферное АД и ветер (по 27,3%). Учитывались ответы «умеренно/часто» и «всегда». Причем у каждого участника исследования на самочувствие влияли 2 фактора и более.

Самыми частыми жалобами, связанными с метеофакторами, были головные боли — 54,5%, повышение АД — 45,5%, сонливость — 40,9%, слабость и снижение работоспособности — 40,9% (рис. 2). Учитывались такие ответы, как «средне», «сильно» и «очень сильно».

### Факторы, влияющие на степень метеочувствительности

По результатам корреляционного анализа выявлена умеренная отрицательная корреляция между Мет 1 и ЧСС, уровнем лейкоцитов и положительная корреляция между Мет 1 и АСТ, концентрацией натрия плазмы (табл. 2).

Мет 2 также отрицательно коррелировала с уровнем лейкоцитов, СПВ и ТГ (табл. 3).

При оценке показателя Мет выявлена отрицательная корреляция с ЧСС, уровнем лейкоцитов и мочевой кислоты (табл. 4). Все три показателя (Мет 1, Мет 2, Мет) ожидаемо отрицательно коррелировали с качеством жизни (по шкале ВАШ) и положительно — с уровнем тревожности (см. табл. 2—4).

Не выявлено влияния на риск развития метеопатических реакций возраста, пола, наличия СД 2-го типа, уровня офисного АД, показателей углеводного обмена, вязкости крови, уровня холестерина. Курение ассоциировалось с меньшей степенью выраженности метеопатических реакций (Мет 38,1±18,3 у некурящих против 19,5±11,7 балла у курящих,  $p=0,007$ ). Прием бета-блокаторов ассоциировался с большей интенсивностью метеопатической реакции (Мет 43,4±17,0 балла против 28,0±17,3 балла у не принимающих эту группу препаратов,  $p=0,005$ ). Прием других препаратов не влиял на восприимчивость к изменению метеофакторов.

Затем для определения характера влияния выявленных факторов на степень метеопатической реакции был прове-

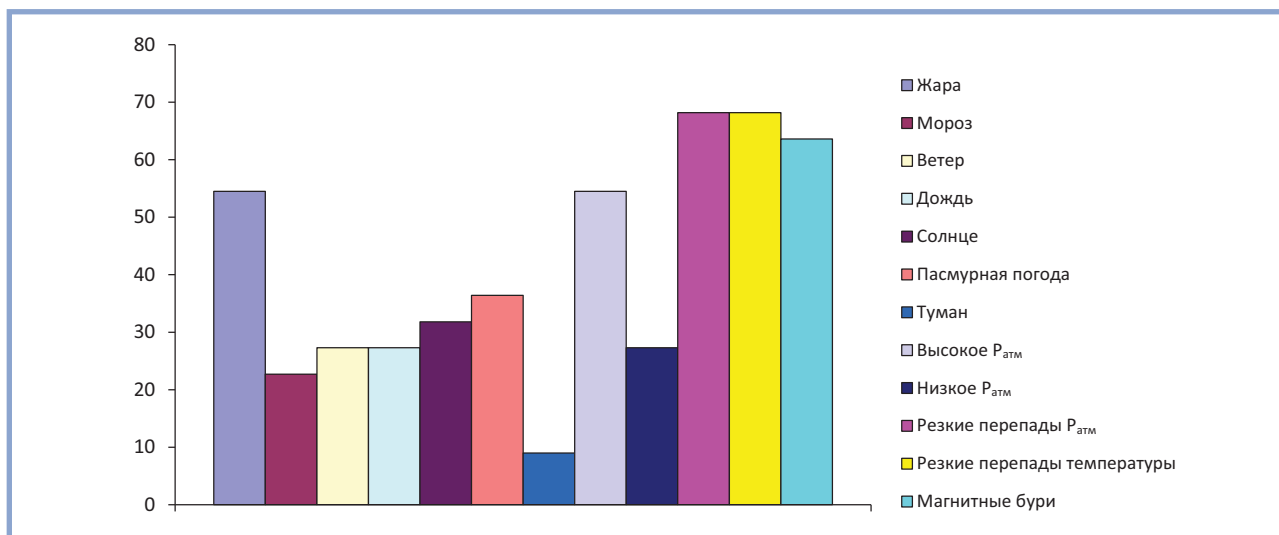


Рис. 1. Природные явления, ухудшающие самочувствие.

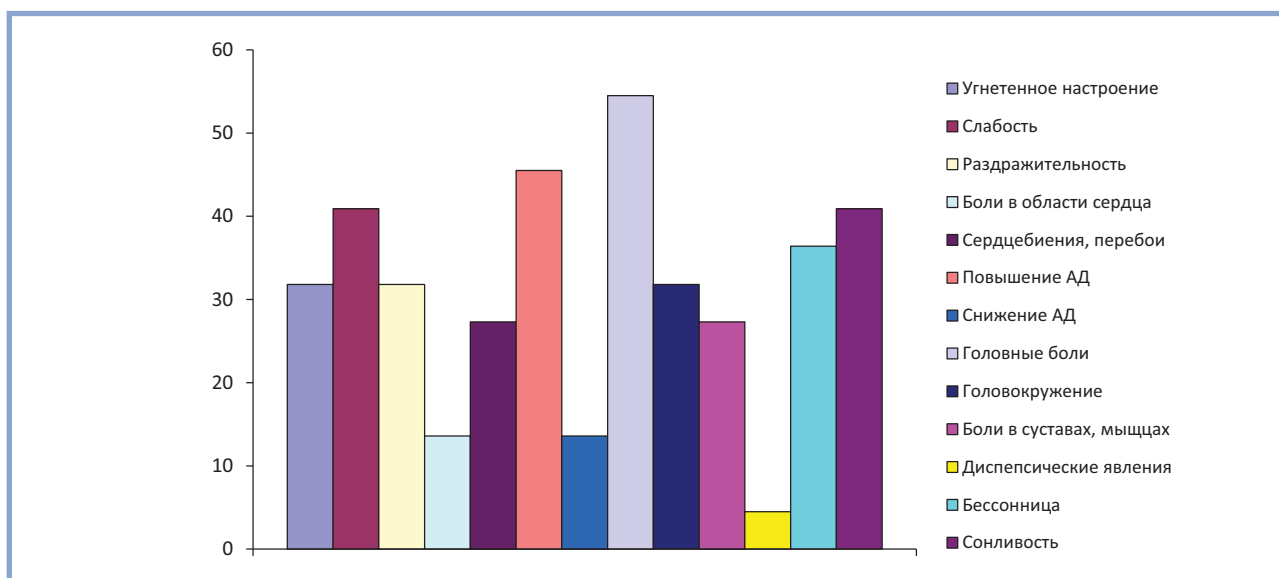


Рис. 2. Жалобы больных АГ, которые они связывают с метеофакторами.

Таблица 2. Факторы, влияющие на разнообразие и интенсивность жалоб, которые пациенты связывают с метеофакторами (Мет 1)

Показатель	n	r	t (N-2)	p
Мет 1 — ЧСС	45	-0,343	-2,36683	0,023
Мет 1 — лейкоциты	45	-0,461	-3,32186	0,002
Мет 1 — АСТ	45	0,339	2,36676	0,023
Мет 1 — натрий плазмы	45	0,341	2,37886	0,023
Мет 1 — ВАШ	45	-0,384	-2,72682	0,009
Мет 1 — HADS-A	45	0,426	1,99305	0,005

Таблица 3. Факторы, влияющие на степень воздействия различных природных явлений (Мет 2)

Показатель	n	r	t (N-2)	p
Мет 2 — СПВ	45	-0,298	-2,04389	0,047
Мет 2 — лейкоциты	45	-0,309	-2,08219	0,044
Мет 2 — триглицериды	45	-0,297	-2,03747	0,048
Мет 2 — ВАШ	45	-0,335	-2,33342	0,024
Мет 2 — HADS-A	45	0,359	2,43122	0,020

**Таблица 4.** Факторы, влияющие на степень выраженности метеопатических реакций

Показатель	n	r	t (N-2)	p
Мет — ЧСС	45	-0,330	-2,26632	0,029
Мет — лейкоциты	45	-0,418	-2,94341	0,005
Мет — мочевая кислота	45	-0,313	-2,13876	0,038
Мет — ВАШ	45	-0,374	-2,64130	0,011
Мет — HADS-A	45	0,426	2,98116	0,005

**Таблица 5.** Параметры, определяющие выраженность метеопатической реакции у больных АГ 1—2-й степени (многофакторный регрессионный анализ — модель 1)

Показатель	n	B	Стандартная ошибка	t	p
Курение	45	-0,309	0,132	2,284	0,028
Прием БАБ	45	0,396	0,132	-2,329	0,025
ЧСС	45	-0,046	0,134	2,990	0,005
HADS-A	45	0,311	0,131	-0,342	0,733

*Примечание.* Здесь и в табл. 6: B — коэффициент регрессии (бета-коэффициент), определяющий независимые вклады каждой независимой переменной в зависимую переменную.

**Таблица 6.** Параметры, определяющие выраженность метеопатической реакции у больных АГ 1—2-й степени (многофакторный регрессионный анализ — модель 2)

Показатель	n	B	Стандартная ошибка	t	p
Курение	45	-0,410	0,129	-3,186	0,003
Прием бета-блокаторов	45	0,399	0,122	3,254	0,003
ЧСС	45	-0,013	0,125	-0,105	0,917
СПВ	45	-0,334	0,130	-2,578	0,015
HADS-A	45	0,207	0,128	1,625	0,114

ден пошаговый регрессионный многофакторный анализ. В математическую модель были включены факторы, имевшие положительную либо отрицательную корреляцию с Мет в однофакторном анализе (табл. 5): курение, уровень тревожности, факт приема БАБ, ЧСС. Показатели ЧСС не продемонстрировали независимого влияния Мет, в то время как уровень тревожности, отсутствие факта курения и приема бета-блокаторов оказались независимыми детерминантами риска развития метеопатических реакций. При введении в модель поправки на СПВ уровень тревожности потерял свое прогностическое значение. СПВ показала себя независимым отрицательным предиктором высокого риска развития метеопатической реакции (табл. 6).

Уровни натрия и АСТ показали себя независимыми предикторами Мет в регрессионной модели, включающей СПВ, уровень мочевой кислоты, АЛТ, АСТ, ТГ и натрия ( $\beta=0,63, p<0,001$  и  $\beta=0,43, p<0,001$  соответственно).

## Обсуждение

Для человеческого организма любое изменение, связанное с приспособлением к резко меняющимся погодным условиям, является дополнительной нагрузкой, которая при суммировании с другими неблагоприятными факторами может негативно влиять на самочувствие, физическую и умственную активность. Подобный эффект особенно выражен у лиц, имеющих хроническую патологию, так как резкие или аномальные климатопогодные колебания могут отрицательно отражаться на клиническом течении ряда заболеваний вплоть до развития тяжелых осложнений, снижать эффективность лечебных мероприятий и

ухудшать качество жизни. В полной мере это относится и к больным неконтролируемой АГ, в том числе 1—2-й степени. Причем отрицательную реакцию вызывают не столько экстремальные воздействия, такие как жара и часто сопутствующее ей высокое атмосферное давление, сколько резкие изменения факторов окружающей среды, к которым организм не успевает вовремя адаптироваться. Следует также отметить, что довольно часто пациенты отмечали негативное изменение состояния здоровья, связанное с так называемыми магнитными бурями.

Анализ возможных предикторов риска развития метеопатической реакции выявил как ожидаемые, так и неожиданные результаты. Наиболее ожидаема была ведущая роль уровня тревожности. Известно, что у 82% лиц с психоэмоциональными расстройствами неблагоприятные метеофакторы провоцируют ухудшение самочувствия, физической и ментальной активности [11]. Наши более ранние исследования показали связь уровня тревожности с частотой развития гипертонических кризов как во время длительной аномальной жары летом 2010 г. [12] и коротких периодов, «волны» жаркой погоды 2012 г. [13], так и в осенне-зимний период [9]. Однако, как показал многофакторный статистический анализ, тревожность переставала быть независимым фактором риска при введении в модель СПВ, т.е., по-видимому, психоэмоциональное состояние имело решающее влияние только у больных с более легким течением заболевания, в частности без выраженных нарушений эластичности сосудистой стенки. На первый взгляд характер связи между возможностью развития метеопатической реакции и традиционными факторами риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) кажется парадоксальным.

Так, курение и высокий уровень ТГ ассоциируются с меньшей выраженностью метеопатической реакции, а уровень холестерина и АД вообще на нее не влияют. Примечательна отрицательная корреляция СПВ, характеризующей жесткость артериальной стенки, ( $r = -0,30, p < 0,05$ ), с показателем Мет 2, который отражает спектр природных явлений, влияющих на самочувствие. Кроме того, в проведенном нами исследовании показатель СПВ явился отрицательным независимым предиктором высокой метеочувствительности, хотя имеются данные литературы о том, что риск развития ССО, в том числе гипертонических кризов, во время волн жары и холода ассоциировался с большей жесткостью сосудистой стенки [9, 12, 13]. Следует отметить, что фокус настоящего исследования сосредоточен не столько на ССО, сколько на оценке жалоб и ухудшении качества жизни у больных с имеющимся заболеванием (АГ 1–2-й стадии), что привносит значительную долю субъективности, неизбежную при фиксации таких «летучих» параметров, как метеочувствительность и степень метеопатической реакции. По всей видимости, наибольшее влияние метеофакторы оказывают на ранних этапах развития АГ, в последующем, по мере вовлечения в процесс органов-мишеней и увеличения жесткости сосудистой стенки, вклад погодных колебаний в самочувствие больного снижается, уступая место другим факторам.

Связь количественного содержания натрия в плазме крови с метеопатическими реакциями отмечали и ранее. Повышение концентрации ионов натрия во время волн жары показало себя независимым предиктором развития ССО [12]. Интересна роль бета-блокаторов, прием которых в нашем исследовании ассоциировался с большей степенью метеопатической реакции. Здесь возможно два объяснения. Первое: симпатoadренальная система (САС) — это авангард приспособительных реакций. Организм реагирует на изменение погоды, будь это жара, мороз или перепады атмосферного давления, по аналогии с физической нагрузкой. Во всех этих случаях срабатывает сходный механизм: под влиянием активации САС увеличиваются ЧСС и минутный выброс крови, может повышаться АД, происходит расширение сосудов капиллярного звена и перераспределение крови из центра на периферию — к коже и мышцам. Таким образом, можно предположить, что подавление САС, подтвержденное снижением ЧСС, может ослаблять приспособительные реакции организма, а значит, усугублять течение метеопатической реакции. Но более вероятной представляется вторая гипотеза. Склонные к метеопатическим реакциям тревожные люди часто предъявляют жалобы на сердцебиения, перебои в работе сердца, а значит, им чаще назначают бета-блокаторы. Таким образом,

прием этих препаратов — не предиктор, а следствие метеопатической реакции у пациента. В настоящий момент требуют объяснения и дальнейшего изучения ассоциации таких биохимических параметров, как уровень лейкоцитов, триглицеридов, АСТ и мочевой кислоты, с риском развития метеопатической реакции. Данных о влиянии этих факторов в доступной нам литературе не обнаружено.

Ограничениями нашего исследования были небольшое число пациентов, а также неизбежно высокая доля субъективности, т.е. невозможность подтвердить симптомы, указанные в анкете, объективными методами. Оценка связи изменений самочувствия именно с природными явлениями опиралась только на мнение самих пациентов. В дальнейшем планируется динамическое наблюдение больных, включающее обязательное ведение дневников самоконтроля, которые впоследствии можно будет сопоставить с зафиксированными погодными колебаниями.

## Вывод

Метеопатические реакции наиболее часто развиваются у больных АГ 1–2-й степени при резких изменениях погодных условий — температуры, атмосферного давления, а также при нехарактерных (аномальных) показателях климатопогодных факторов: магнитных бурях, во время жары и при высоком атмосферном давлении. Наиболее частыми жалобами в метеопатогенные периоды были головные боли и подъем уровня АД. Независимыми предикторами риска развития метеопатических реакций были уровни АСТ и натрия плазмы крови, в качестве отрицательных предикторов отмечены курение и высокая СПВ. Выявлена связь между фактом приема бета-блокаторов и наличием метеопатической реакции, но, как уж было сказано выше, назначение данных препаратов, вероятно, является следствием, а не предиктором развития метеопатии. Также выявлена положительная корреляция между риском развития метеопатической реакции и тревожностью, однако уровень последнего показателя теряет свое прогностическое значение при введении поправки на СПВ.

*Работа выполнена в рамках проекта «Разработка рекомендаций по адаптации населения различных возрастных групп к воздействию температурных волн жары» по Программе Президиума РАН «Изменение климата: причины, риски, последствия, проблемы адаптации и регулирования» на 2018–2020 гг.*

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Физиотерапия и курортология*. Под ред. Боголюбова В.М. Книга I. М. 2008. [*Phizioterapiya i kurortologiya*. Pod red. Bogolyubova V.M. I. M. 2008. (In Russ.)].
2. Mazza M, Di Nicola M, Catalano V, Callea A, Martinotti G, Harnic D, Bruschi A, Battaglia C, Janiri L. Description and validation of a questionnaire for the detection of meteoropathy and meteorosensitivity: the METEO-Q. *Comprehensive Psychiatry*. 2012;53:103–106. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2011.02.002>
3. Овчарова В.Ф., Бутьева И.В. *Методика прогнозирования метеопатических реакций, обусловленных термическим дискомфортом и метеопатическими эффектами атмосферы*. Метод. рекомендации. М. 1982. [Ovcharova VF, But'eva IV. Guidelines *Metodika prognozirovaniya meteoropatsicheskikh reaktsiy, obuslovlennykh termicheskim diskomfortom i meteoropatsicheskimi effektami atmosfery*. Metod. rekomendatsii. M. 1982. (In Russ.)].
4. Беляева В.А. Влияние метеофакторов на частоту повышения артериального давления. *Анализ риска здоровью*. 2016;4:17–22. [Belyaeva VA. Effect of metofactors on the frequency of increase in blood pressure. *Analiz riska zdorov'yu*. 2016;4:17–22. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2016.4.02>
5. Shaposhnikov D, Revich B. Towards meta-analysis of impacts of heat and cold waves on mortality in Russian North. Urban. *Climate*. 2016;15:16–24. <https://doi.org/10.1016/j.uclim.2015.11.007>

6. Бобина И.В., Кобзева О.О. Влияние метеорологических факторов на частоту обострений артериальной гипертензии. *Известия Алтайского государственного университета*. 2010;3-1:13-16. [Bobina IV, Kobzeva OO. The influence of meteorological factors on the frequency of exacerbations of hypertension. *Izvestiya Altayskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2010;3-1:13-16. (In Russ.)].
7. Kario K. Caution for winter morning surge in blood pressure: a possible link with cardiovascular risk in the elderly. *Hypertension*. 2006;47(2):139-140. [https://doi.org/10.1007/978-88-470-2601-8\\_7](https://doi.org/10.1007/978-88-470-2601-8_7)
8. O'Neill MS, Zanobetti A, Schwartz J. Modifiers of the temperature and mortality association in seven US cities. *Am J Epidemiol*. 2003;157(12):1074-1082. <https://doi.org/10.1093/aje/kwg096>
9. Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д., Свирида О.Н., Фофанова Т.В., Виценя М.В., Бланкова З.Н. и др. Влияние волны холода на течение заболевания, гемодинамику, углеводный обмен и реологические свойства крови у кардиологических больных. *Терапевтический архив*. 2015;9:11-16. [Ageev FT, Smirnova MD, Svirida ON, Fofanova TV, Vicenya MV, Blankova ZN i dr. Influence of the cold wave on the course of the disease, hemodynamics, carbohydrate metabolism and rheological properties of blood in cardiac patients. *Terapevticheskiy arhiv*. 2015;9:11-16. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/terarkh201587911-16>
10. Хаснулин В.И., Севостьянова Е.В. Роль патологической метеочувствительности в развитии артериальной гипертензии на Севере, *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2013;1(25):92-101. [Khasnulin VI, Sevost'yanova EV. The role of pathological meteorological sensitivity in the development of arterial hypertension in the North. *Izvestiya vysshih uchebnyh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki*. 2013;1(25):92-101. (In Russ.)].
11. Зенченко Т.А. Влияние космической и земной погоды на человека. В кн.: *Здоровье населения России: влияние окружающей среды в условиях изменяющегося климата*. Под ред. Григорьева А.И. М. 2014. [Zenchenko TA. Vliyanie kosmicheskoy i zemnoy pogody na cheloveka. V kn.: *Zdorov'e naseleniya Rossii: vliyanie okruzhayushchej sredy v usloviyah izmenyayushchegosya klimata*. Pod red. Grigor'eva A.I. M. 2014. (In Russ.)].
12. Смирнова М.Д., Фофанова Т.В., Агеев Ф.Т. Гипертонические кризы во время аномальной жары 2010 г.: прогностические факторы развития (когортное наблюдательное исследование). *Системные гипертензии*. 2016;2(13):33-36. [Smirnova MD, Fofanova TV, Ageev FT. Prognostic factors of cardiovascular complications during the heatwave of 2010 (cohort observational study). *Systemic hypertension*. 2016;13(2):33-36. (In Russ.)].
13. Смирнова М.Д., Агеев Ф.Т., Свирида О.Н., Ратова Л.Г., Коновалова Г.Г., Тихазе А.К., Ланкин В.З. Влияние летней жары на состояние здоровья пациентов с умеренным и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013;12(4):56-61. [Smirnova MD, Ageev FT, Svirida ON, Ratova LG, Konovalova GG, Tikhaze AK, Lankin VZ. The impact of heat waves on the health of patients with moderate and high risk for cardiovascular complications. *Kardiovaskuliarnaya terapiya i profilaktika*. 2013;12(4):56-61. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2013-4-56-61>

## Ремоделирование сердца и сердечно-сосудистое сопряжение у пациентов с идиопатической и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией

А.А. БЕЛЕВСКАЯ, М.А. САИДОВА, Т.В. МАРТЫНЮК, И.Е. ЧАЗОВА

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Сердечно-сосудистое (СС) сопряжение отражает взаимодействие между желудочками сердца и магистральными сосудами и является основным фактором работы СС-системы. Насколько нам известно, в доступной отечественной литературе имеются единичные публикации по изучению СС-сопряжения у пациентов с легочной гипертензией. **Цель исследования** — изучить ремоделирование сердца, межжелудочковое взаимодействие и СС-сопряжение у пациентов с идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ) и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ) различной степени тяжести. **Материал и методы.** В исследование были включены 40 пациентов с ИЛГ, 40 пациентов с ХТЭЛГ и 20 здоровых добровольцев. В рамках исследования проводили 2D- и 3D-эхокардиографию с оценкой ремоделирования сердца, межжелудочкового взаимодействия и СС-сопряжения, катетеризацию правых отделов сердца, тест 6-минутной ходьбы. **Результаты.** В группах ИЛГ и ХТЭЛГ наблюдали дилатацию правых отделов сердца, нарушение СС-сопряжения правого желудочка (ПЖ) и легочной артерии (ЛА), систолической и диастолической функции ПЖ, наиболее выраженные у пациентов III–IV функционального класса. **Заключение.** У пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ отмечаются сходные процессы ремоделирования сердца. Нарушение СС-сопряжения ПЖ и ЛА обусловлено увеличением эффективной жесткости ЛА.

*Ключевые слова:* идиопатическая легочная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, эхокардиография, ремоделирование сердца, межжелудочковое взаимодействие, сердечно-сосудистое сопряжение.

## Heart remodeling and ventricular-arterial coupling in patients with IPAH and CTEPH

A.A. BELEVSKAYA, M.A. SAIDOVA, T.V. MARTYNYUK, I.E. CHAZOVA

Institute of the Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov of National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

Ventricular-arterial coupling (VAC), defined as the interaction between ventricles and great vessels, is the key determinant of cardiac performance. To the best of our knowledge, only single Russian publications deal with assessment of VAC in patients with pulmonary hypertension. **Purpose.** To assess heart remodeling, ventricular interdependence and VAC in patients with IPAH and CTEPH of different severity. **Material and methods.** The study included 40 patients with IPAH, 40 patients with CTEPH, and 20 healthy volunteers. We use 2D and 3D echocardiography to assess heart remodeling, ventricular interdependence and VAC, right heart catheterization, 6-minute walk test. **Results.** Patients with IPAH and CTEPH had dilated right heart chambers, impaired right VAC, right ventricular systolic and diastolic function. Above-mentioned changes were more pronounced in patients in WHO functional class III–IV. **Conclusion.** Patients with IPAH and CTEPH had similar heart remodeling. Right VAC is impaired due to high pulmonary artery effective elastance.

*Keywords:* idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH), chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH), echocardiography, heart remodeling, ventricular interaction, ventricular-arterial coupling.

### Сведения об авторах:

**Белевская Анна Андреевна** — к.м.н., мл. научный сотрудник отдела ультразвуковых методов исследования НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-8029-5739>; e-mail: annabelevskaya@gmail.com; тел.: +7(917)594-3028

**Саидова Марина Абдулатиповна** — д.м.н., проф., руководитель отдела ультразвуковых методов исследования НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

**Мартынюк Тамила Витальевна** — д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

**Чазова Ирина Евгеньевна** — д.м.н., проф., директор НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, академик РАН

### Введение

Термин «легочная гипертензия» (ЛГ) объединяет группу заболеваний, для которых характерно прогрессирующее увеличение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), что в конечном итоге приводит к правожелудочковой недостаточности и преждевременной смерти пациентов [1].

В настоящее время эхокардиография (ЭхоКГ) является основным неинвазивным методом диагностики ЛГ. Она дает возможность рассчитать давление в легочной артерии

(ДЛА), провести дифференциально-диагностический поиск, а также выполнить оценку прогностических показателей, к которым относятся наличие выпота в полости перикарда, систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (TAPSE) и площадь правого предсердия (ПП) [2].

Однако ведется поиск новых показателей, которые можно будет использовать для детальной оценки прогноза у пациентов с ЛГ. К ним относятся межжелудочковое взаимодействие и сердечно-сосудистое (СС) сопряжение. Межжелудочковое взаимодействие позволяет оценить влияние одного желудочка на структурно-функциональное состояние другого желудочка за счет прямого механическо-

го воздействия, в то время как СС-сопряжение дает представление о взаимодействии левого и правого желудочков с аортой и легочной артерией [3, 4].

Цель настоящего исследования — изучение структурно-функционального состояния сердца, межжелудочкового взаимодействия и СС-сопряжения у пациентов с идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ) и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ) различной степени тяжести.

## Материал и методы

В исследование были включены 80 пациентов: 40 пациентов с ИЛГ — 1-я группа (35 женщин и 5 мужчин в возрасте 43,5 [32; 53] года, дистанция в тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ) 390,5 [335; 447] м) и 40 пациентов с ХТЭЛГ — 2-я группа (25 женщин и 15 мужчин в возрасте 50,5 [41; 58] года, дистанция в Т6МХ 360 [255; 475] м). В 1-ю группу вошли 20 пациентов I—II функционального класса (ФК) (подгруппа 1) и 20 пациентов III—IV ФК (подгруппа 2), во 2-ю группу — 15 пациентов I—II ФК (подгруппа 1) и 25 пациентов III—IV ФК (подгруппа 2). В исследование включали пациентов, которые не получали вазодилаторы и диуретики, или пациентов, у которых была возможность отмены медикаментозной терапии в течение как минимум 24 ч. Группа здоровых добровольцев состояла из 20 человек (14 женщин и 6 мужчин в возрасте 31 [27; 38] года). Результаты обследования указанных групп представлены в ранее опубликованных работах [5].

ЭхоКГ выполняли на ультразвуковом приборе экспертного класса Vivid E9 (GE Healthcare, США). Для получения изображений в 2D-режиме использовали датчик M5S-D, в 3D-режиме — матричный датчик 4V-D. Во время исследования выполняли синхронную запись электрокардиограммы.

Для расчета систолического ДЛА (сДЛА) использовали формулу:  $сДЛА = мГдсТК + P_{пп}$ , где мГдсТК — максимальный систолический градиент на трикуспидальном клапане (ТК),  $P_{пп}$  — давление в ПП [6]. Среднее ДЛА (срДЛА) рассчитывали по формуле:  $срДЛА = срГдсТК + P_{пп}$ , где срГдсТК — средний систолический градиент на ТК [7]. Давление в ПП определяли в зависимости от диаметра нижней полой вены и степени ее коллабироваия на вдохе. Для расчета диастолического ДЛА (дДЛА) использовали формулу:  $дДЛА = (3 \cdot срДЛА - сДЛА) / 2$ , полученную из формулы:  $срДЛА = (сДЛА + 2 \cdot дДЛА) / 3$  [8]. Давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) рассчитывали по формуле Nagueh:  $ДЗЛА = 1,24 \cdot E'/E' + 1,9$ , где E — максимальная скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка (ЛЖ) по данным импульсно-волновой доплерографии, E' — максимальная скорость раннего диастолического смещения латерального сегмента кольца митрального клапана по данным тканевой миокардиальной доплерографии [9].

Оценку систолической функции правого желудочка (ПЖ) в 3D-режиме проводили с использованием показателя фракции выброса (ФВ), для расчета которого изображение в апикальной 4-камерной позиции переносили на рабочую станцию EchoPacPC («GE Healthcare», США), снабженную программой Tomtec. В 2D-режиме использовали показатели систолической экскурсии кольца ТК (TAPSE) и фракционного изменения площади (FAC). ФВ ЛЖ рассчитывали по методу Симпсона в 2D-режиме из апикальной 4- и 2-камерной позиции. Для оценки диастолической функции ПЖ и ЛЖ использовали показатели трансрику-

спидального и трансмитрального потока, а также тканевой миокардиальной доплерографии.

Диастолический индекс эксцентричности (ИЭ), позволяющий оценить межжелудочковое взаимодействие, рассчитывали как отношение двух взаимно перпендикулярных диаметров ЛЖ из парастернальной позиции по короткой оси на уровне папиллярных мышц [10].

СС-сопряжение ПЖ и легочной артерии (ЛА) рассчитывали по формуле:  $СС\text{-сопряжение} = E_a/E_s$ , где  $E_a$  — эффективная жесткость ЛА,  $E_s$  — конечно-систолическая жесткость ПЖ [11]. Эффективную жесткость ЛА ( $E_a$ ) определяли как отношение конечно-систолического давления (КСД) к ударному объему (УО), конечно-систолическую жесткость ПЖ ( $E_s$ ) — как отношение КСД к конечно-систолическому объему (КСО). Наличие тесной связи КСД со срДЛА в малом круге кровообращения дает возможность использовать срДЛА в соответствующих формулах [12]. Однако при расчете СС-сопряжения в малом круге кровообращения необходимо учитывать давление на выходе (ДЗЛА). Таким образом, для малого круга кровообращения указанные формулы будут иметь следующий вид:  $E_a = (срДЛА - ДЗЛА) / УО$ ,  $E_s = срДЛА / КСО$ .

Катетеризацию правых отделов сердца (КПОС) проводили на аппарате AlluraXperFD10 («Philips», Нидерланды). Во время процедуры выполняли прямую манометрию с использованием катетера Сван-Ганца. Всем пациентам с ИЛГ и ХТЭЛГ для оценки функциональной способности проводили Т6МХ.

Для анализа и представления результатов использовали методы непараметрической статистики. Для определения различий между группами и подгруппами применяли критерий Манна—Уитни (U-критерий). Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ . Результаты исследований представлены в виде медианы и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Степень выраженности взаимосвязи показателей определяли с использованием коэффициента корреляции Спирмена.

## Результаты

В группах ИЛГ и ХТЭЛГ наблюдали достоверное увеличение правых отделов сердца и толщины передней стенки ПЖ по сравнению со здоровыми добровольцами ( $p < 0,05$ ) [5, 6]. Так, в группе ИЛГ переднезадний размер ПЖ составил 3,5 [3,1; 3,4] см, в группе ХТЭЛГ — 3,5 [3,2; 4,0] см, базальный размер ПЖ — 4,7 [4,2; 5,2] и 4,8 [4,4; 5,2] см, площадь ПП — 20,5 [16,5; 25,5] и 22,0 [17,5; 25,5] см<sup>2</sup>, толщина передней стенки ПЖ — 0,6 [0,5; 0,7] см в обеих группах соответственно.

Кроме того, выявлено достоверное уменьшение конечно-диастолического размера ЛЖ по сравнению со здоровыми добровольцами ( $p < 0,05$ ): в группе ИЛГ он составил 4,2 [3,7; 4,6] см, в группе ХТЭЛГ — 4,5 [4,1; 5,0] см. При анализе указанных параметров внутри групп в зависимости от тяжести состояния пациентов размеры правых камер сердца и толщина передней стенки ПЖ у пациентов III—IV ФК были достоверно больше, а конечно-диастолический размер ЛЖ — меньше по сравнению с пациентами I—II ФК ( $p < 0,05$ ).

Для оценки систолической функции ПЖ использовали трехмерную и двухмерную ЭхоКГ. По данным 3D-ЭхоКГ у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ наблюдалось достоверное увеличение систолических и диастолических объемов ПЖ и снижение ФВ ПЖ по сравнению со здоровыми доброволь-

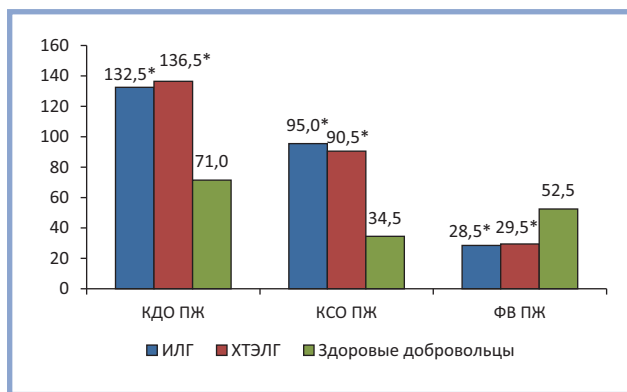


Рис. 1. Показатели систолической функции ПЖ у пациентов с ИЛГ, ХТЭЛГ и здоровых добровольцев по данным 3D-ЭхоКГ.

\* $p < 0,05$  по сравнению с группой здоровых добровольцев; КДО — конечно-диастолической объем; КСО — конечно-систолический объем.

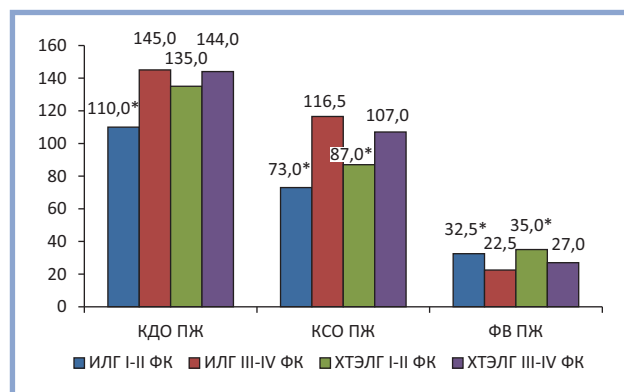


Рис. 2. Показатели систолической функции ПЖ у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ различной степени тяжести по данным 3D-ЭхоКГ.

\* $p < 0,05$  по сравнению с III—IV ФК; КДО — конечно-диастолической объем; КСО — конечно-систолический объем.

цами ( $p < 0,05$ ) (рис. 1) [5, 6]. Так, в группе ИЛГ ФВ ПЖ составила 28,5 [22,5; 33,5]%, в группе ХТЭЛГ — 29,5 [25,0; 35,0] %.

В обеих группах у пациентов III—IV ФК выявлено достоверное снижение ФВ ПЖ по сравнению с пациентами I—II ФК ( $p < 0,05$ ) (рис. 2). Пример расчета ФВ ПЖ по данным 3D-ЭхоКГ у пациента с ХТЭЛГ III ФК на рабочей станции EchoPacPC с использованием программы Tomtec представлен на рис. 3.

По данным 2D-ЭхоКГ, у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ отмечено достоверное увеличение систолической и диастолической площади ПЖ и уменьшение параметров FAC и TAPSE по сравнению со здоровыми добровольцами ( $p < 0,05$ ) [5, 6]. Так, в группе ИЛГ значение показателя FAC составило 27,0 [23,0; 30,5] %, в группе ХТЭЛГ — 25,5 [21,0; 28,0] %, TAPSE — 1,5 [1,3; 1,6] см в обеих группах. Вне зависимости от этиологии ЛГ у пациентов III—IV ФК наблюдали достоверное снижение параметров FAC и TAPSE по сравнению с пациентами I—II ФК ( $p < 0,05$ ). В группах ИЛГ и ХТЭЛГ выявлена достоверная тесная прямая корреляционная связь между показателями систолической функции ПЖ по данным 3D- и 2D-ЭхоКГ: ФВ ПЖ и TAPSE ( $r = 0,86$ ;  $p < 0,05$ ), ФВ ПЖ и FAC ( $r = 0,78$ ;  $p < 0,05$ ), TAPSE и FAC ( $r = 0,78$ ;  $p < 0,05$ ).

У всех пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ наблюдали диастолическую дисфункцию ПЖ. В группе ИЛГ нарушение диастолической функции ПЖ по типу замедленной релаксации (1-й тип) выявлено у 23 (57,5%) пациентов, по псевдонормальному типу (2-й тип) — у 14 (35%) пациентов, по рестриктивному типу (3-й тип) — у 3 (7,5%) пациентов; в группе ХТЭЛГ — у 18 (45%), 18 (45%) и 4 (10%) пациентов соответственно. В обеих группах у пациентов I—II ФК достоверно чаще встречалось нарушение диастолической функции ПЖ по 1-му типу по сравнению с пациентами III—IV ФК ( $p < 0,05$ ).

При оценке систолической функции ЛЖ в группах ИЛГ и ХТЭЛГ выявлено статистически значимое уменьшение УО и сердечного выброса (СВ) по сравнению со здоровыми добровольцами ( $p < 0,05$ ) [5, 6]. Так, в группе ИЛГ УО ЛЖ составил 46,0 [34,0; 52,5] мл, в группе ХТЭЛГ — 49,0 [41,0; 61,0] мл, СВ ЛЖ — 2,8 [2,3; 3,5] и 3,4 [2,8; 4,0] л/мин соответственно. В то же время у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ не наблюдали достоверных отличий по ФВ ЛЖ по сравнению со здоровыми добровольцами. В обеих группах у пациентов III—IV

ФК отмечено достоверное уменьшение УО и СВ ЛЖ по сравнению с пациентами I—II ФК ( $p < 0,05$ ).

Нарушение диастолической функции в группах ИЛГ и ХТЭЛГ было выявлено не только для ПЖ, но и для ЛЖ. В обеих группах наблюдали одинаковую частоту встречаемости диастолической дисфункции ЛЖ по типу замедленной релаксации ( $n = 33$ , 82,5%). Следует отметить, что нарушение диастолической функции ЛЖ отмечено у всех пациентов III—IV ФК.

Анализ межжелудочкового взаимодействия в группах ИЛГ и ХТЭЛГ свидетельствует о достоверном увеличении ИЭ ЛЖ по сравнению со здоровыми добровольцами: в группе ИЛГ данный показатель составил 1,3 [1,2; 1,5], в группе ХТЭЛГ — 1,2 [1,1; 1,5] ( $p < 0,05$ ). Вне зависимости от этиологии ЛГ у пациентов III—IV ФК отмечено статистически значимое увеличение ИЭ ЛЖ по сравнению с пациентами I—II ФК ( $p < 0,05$ ).

Результаты корреляционного анализа, проведенного для показателей систолической функции ПЖ и структурно-функционального состояния ЛЖ у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ, свидетельствуют о наличии наиболее тесной связи между ФВ ПЖ и ИЭ ЛЖ ( $r = -0,78$ ;  $p < 0,05$ ).

Нарушение СС-сопряжения ПЖ и ЛА, выявленное у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ, было обусловлено достоверным увеличением эффективной жесткости (Еа) ЛА по сравнению со здоровыми добровольцами ( $p < 0,05$ ) (рис. 4) [5, 6]. Так, в группе ИЛГ (Еа) ЛА составила 0,84 [0,61; 1,36] мм рт.ст./мл, в группе ХТЭЛГ — 0,75 [0,69; 1,00] мм рт.ст./мл, СС-сопряжение — 1,62 [1,13; 2,75] и 1,69 [1,19; 2,00] соответственно. Вне зависимости от этиологии ЛГ у пациентов III—IV ФК отмечено достоверное увеличение показателей Еа ЛА и СС-сопряжения ПЖ и ЛА по сравнению с пациентами I—II ФК ( $p < 0,05$ ) (рис. 5).

Результаты корреляционного анализа для показателей Еа ЛА, СС-сопряжения ПЖ и ЛА, а также параметров правых и левых отделов сердца свидетельствуют о наличии наиболее тесной связи между СС-сопряжением ПЖ и ЛА и ФВ ПЖ ( $r = -0,82$ ;  $p < 0,05$ ).

По данным ЭхоКГ, в группе ИЛГ СДЛА составило 86 [76; 100] мм рт.ст., срДЛА — 50 [45; 57] мм рт.ст., ДДЛА — 33 [28; 37] мм рт.ст.; по данным КПОС — 95 [77; 110], 51 [47; 61] и 31 [27; 39] мм рт.ст. соответственно. По данным ЭхоКГ, в группе ХТЭЛГ СДЛА составило 85 [68; 90] мм рт.ст., срДЛА — 50 [41; 54] мм рт.ст., ДДЛА — 31 [27; 36] мм рт.ст.,



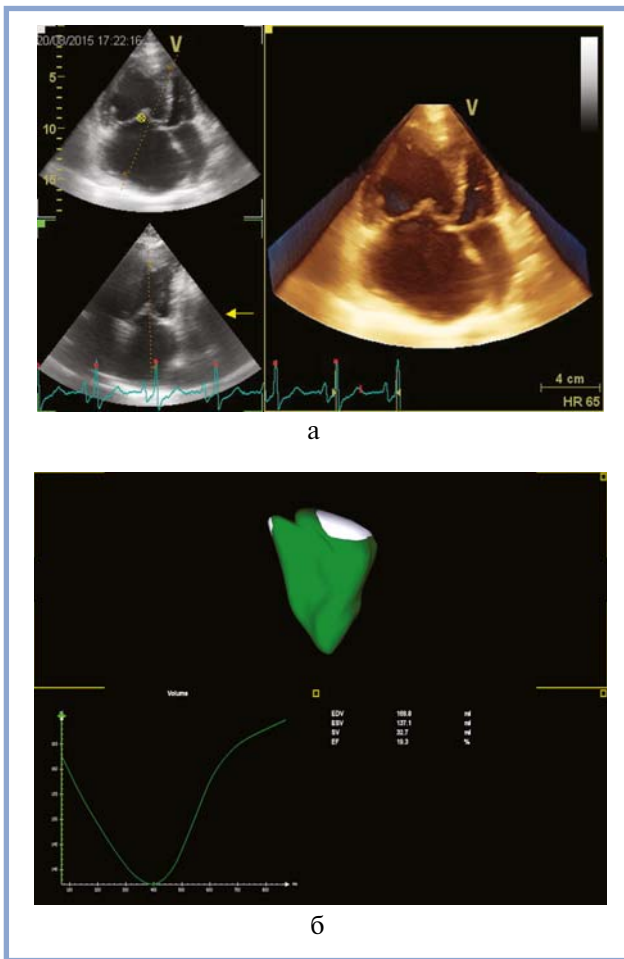


Рис. 3. Расчет ФВ ПЖ по данным 3D-ЭхоКГ у пациента с ХТЭЛГ III ФК.

а — апикальная 4-камерная позиция (3D-ЭхоКГ); б — постобработка изображения с расчетом объемов и ФВ ПЖ (КДО=170 мл, КСО=137 мл, ФВ=19%).

КДО — конечно-диастолической объем; КСО — конечно-систолический объем.

по данным КПОС — 87 [71; 97], 49 [37; 55] и 28 [19; 32] мм рт.ст. соответственно. Вне зависимости от этиологии ЛГ, по данным двух методов исследования, у пациентов III–IV ФК выявлены достоверно более высокие значения ДЛА по сравнению с пациентами I–II ФК ( $p < 0,05$ ) [5, 6].

## Обсуждение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ имели место дилатация правых отделов сердца и гипертрофия миокарда ПЖ. Следует отметить, что в исследовании Ю.А. Андреевой и соавт. наиболее выраженные процессы ремоделирования правых отделов сердца, по данным ЭхоКГ, среди различных форм ЛГ наблюдали у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ [13].

Площадь ПП является одним из основных прогностических показателей у пациентов с ЛАГ. Согласно результатам проведенного исследования, площадь ПП в группе ИЛГ составила 20,5 [16,5; 25,5] см<sup>2</sup>, в группе ХТЭЛГ — 22,0 [17,5; 25,5] см<sup>2</sup>. Данные проспективного исследования E. Grunig и соавт. свидетельствуют о том, что увеличение площади ПП более 20 см<sup>2</sup> являлось предиктором смерти у пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ [14].

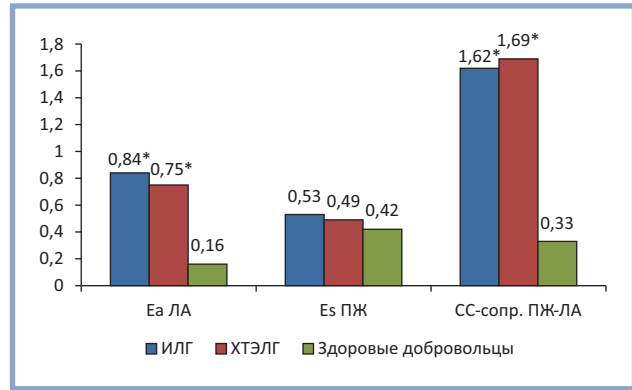


Рис. 4. Показатели СС-сопряжения ПЖ и ЛА у пациентов с ИЛГ, ХТЭЛГ и здоровых добровольцев.

\* $p < 0,05$  по сравнению с группой здоровых добровольцев.

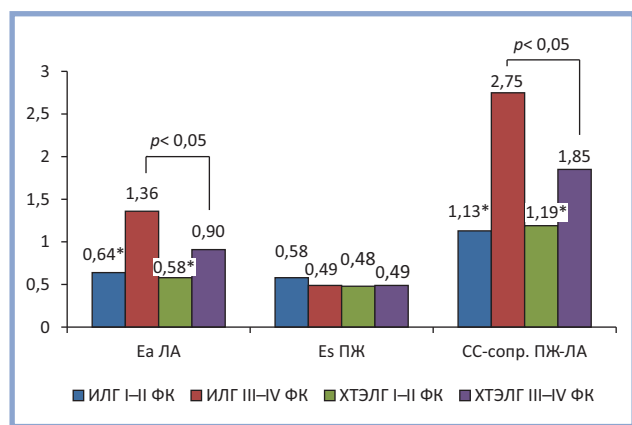


Рис. 5. Показатели СС-сопряжения ПЖ и ЛА у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ различной степени тяжести.

\* $p < 0,05$  по сравнению с III–IV ФК.

В нашем исследовании у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ отмечалось нарушение систолической функции ПЖ, что выражалось в достоверном снижении показателей TAPSE, FAC и ФВ по данным 2D- и 3D-ЭхоКГ по сравнению со здоровыми добровольцами. На сегодняшний момент TAPSE остается наиболее простым и доступным показателем для оценки систолической функции ПЖ, что позволяет использовать его для определения прогноза у пациентов с ЛГ. Согласно полученным результатам, в обеих группах TAPSE составил 1,5 [1,3; 1,6] см. В исследовании L. Ernande и соавт. уменьшение TAPSE до 1,7 см и менее в совокупности с другими показателями являлось предиктором смерти у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ [15].

Для оценки межжелудочкового взаимодействия используется показатель ИЭ ЛЖ. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ имелось статистически значимое увеличение диастолического ИЭ ЛЖ по сравнению со здоровыми добровольцами: в группе ИЛГ он составил 1,3 [1,2; 1,5], в группе ХТЭЛГ — 1,2 [1,1; 1,5]. В работе S. Ghio и соавт., которые изучали функциональное состояние ПЖ у 59 пациентов с ИЛГ, наиболее сильными предикторами смерти или трансплантации были TAPSE  $\leq 1,5$  см и ИЭ ЛЖ  $\geq 1,7$  [16].

В нашем исследовании у пациентов обеих групп ФВ ЛЖ оставалась в пределах референсных значений. Однако по-

казатель ФВ не позволяет достоверно судить о систолической функции ЛЖ у пациентов с ЛГ, что диктует необходимость определения таких показателей, как УО и СВ ЛЖ. Согласно полученным данным у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ, выявлено статистически значимое уменьшение УО и СВ ЛЖ по сравнению со здоровыми добровольцами. Полученные результаты согласуются с данными E. Ostenfeld и соавт.: по данным магнитно-резонансной томографии, у пациентов с прекапиллярной ЛГ отмечалось достоверное уменьшение УО ЛЖ по сравнению с контрольной группой [17].

Помимо того что желудочки сердца взаимодействуют между собой, они также взаимодействуют с соответствующими магистральными сосудами. В нашей работе у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ наблюдали нарушение СС-сопряжения ПЖ и ЛА, которое было обусловлено статистически значимым увеличением Еа ЛА по сравнению со здоровыми добровольцами ( $p < 0,05$ ). В группе ИЛГ Еа ЛА составила 0,84 [0,61; 1,36] мм рт.ст./мл, СС-сопряжение ПЖ и ЛА — 1,62 [1,13; 2,75]; в группе ХТЭЛГ — 0,75 [0,69; 1,00] мм рт.ст./мл и 1,69 [1,19; 2,00]

соответственно. Результаты нашего исследования согласуются с данными J. Sanz и соавт., которые показали, что у 124 пациентов с ЛГ различной этиологии и разной степени тяжести медиана Еа ЛА составила 0,88 мм рт.ст./мл, СС-сопряжения ПЖ и ЛА — 1,26 [11].

## Выводы

1. Для пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ III–IV ФК характерны более выраженные процессы ремоделирования сердца по сравнению с пациентами I–II ФК.

2. Нарушение СС-сопряжения ПЖ и ЛА у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ происходит за счет увеличения эффективной жесткости (Еа) ЛА.

3. СС-сопряжение ПЖ и ЛА с расчетом эффективной жесткости (Еа) ЛА и конечно-систолической жесткости (Ес) ПЖ может быть использовано для углубленной оценки функционального статуса пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., Волков А.В., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2014;86(9):4-23. [Chazova IE, Avdeev SN, Tsareva NA, Volkov AV, Martynyuk TV, Nakonechnikov SN. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014;86(9):4-23. (In Russ.)].
2. Bossone E, D'Andrea A, D'Alto M, Citro R, Argiento P, Ferrara F, Cittadini A, Rubenfire M, Naeije R. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: from diagnosis to prognosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26:1-14. <https://www.doi.org/10.1016/j.echo.2012.10.009>
3. Santamore WP, Dell'Italia LJ. Ventricular interdependence: significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. *Prog Cardiovasc Dis*. 1998;40:289-308. [https://doi.org/10.1016/s0033-0620\(98\)80049-2](https://doi.org/10.1016/s0033-0620(98)80049-2)
4. Antonini-Canterin F, Carerj S, Di Bello V Di Salvo G, La Carrubba S, Vriz O, Pavan D, Balbarini A, Nicolosi GL. Arterial stiffness and ventricular stiffness: a couple of diseases or a coupling disease? A review from the cardiologist's point of view. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(1):36-43. <https://doi.org/10.1093/ejehocard/jen236>
5. Белевская А.А. Оценка структурно-функционального состояния сердца, межжелудочкового взаимодействия и сердечно-сосудистого сопряжения у пациентов с легочной гипертензией различной степени тяжести: Дис. ... канд. мед. наук. М. 2017. [Belevskaya AA. *The assessment of cardiac structure and function, interventricular interaction and ventricular-arterial coupling in patients with pulmonary hypertension of different severity*: Dis. ... kand. med. nauk. М. 2017. (In Russ.)].
6. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation*. 1984;70:657-662. <https://doi.org/10.1161/01.cir.70.4.657>
7. Aduen JF, Castello R, Lozano MM, Hepler GN, Keller CA, Alvarez F, Safford RE, Crook JE, Heckman MG, Burger CD. An alternative echocardiographic method to estimate mean pulmonary artery pressure: diagnostic and clinical implications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:814-819. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2009.04.007>
8. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:685-713. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.05.010>
9. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1527-1533. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(97\)00344-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(97)00344-6)
10. Ryan T, Petrovic O, Dillon JC, Feigenbaum HF, Conley MJ, Armstrong W. An echocardiographic index for separation of right ventricular volume and pressure overload. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5:918-924. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(85\)80433-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(85)80433-2)
11. Sanz J, García-Alvarez A, Fernández-Friera L, Nair A, Mirelis JG, Sawit ST, Pinney S, Fuster V. Right ventriculo-arterial coupling in pulmonary hypertension: a magnetic resonance study. *Heart*. 2012;98(3):238-243. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300462>
12. Morimont P, Lambermont B, Ghuysen A, Gerard P, Kolh P, Lancellotti P, Tchana-Sato V, Desaive T, D'Orto V. Effective arterial elastance as an index of pulmonary vascular load. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294(6):2736-2742. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00796.2007>
13. Андреева Ю.А., Саидова М.А., Мартынюк Т.В., Масенко В.П., Чазова И.Е. Тканевая миокардиальная доплерография в оценке функционального состояния правого желудочка у больных легочной гипертензией различной этиологии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010;9(2):27-36. [Andreeva YuA, Saidova MA, Martynyuk TV, Masenko VP, Chazova IE. Tissue myocardial Doppler echocardiography in the assessment of right ventricular function among patients with pulmonary hypertension of various aetiology. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2010;9(2):27-36. (In Russ.)]
14. Grunig E, Tiede H, Enyimayew EO, Ehlken N, Seyfarth HJ, Bossone E, D'Andrea A, Naeije R, Olschewski H, Ulrich S, Nagel C, Halank M, Fischer C. Assessment and prognostic relevance of right ventricular contractile reserve in patients with severe pulmonary hypertension. *Circulation*. 2013;128:2005-2015. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.001573>
15. Ernande L, Cottin V, Leroux PY, Girerd N, Huez S, Mulliez A, Bergerot C, Ovize M, Mornex JF, Cordier JF, Naeije R, Derumeaux G. Right isovolumic contraction velocity predicts survival in pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26:297-306. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2012.11.011>
16. Ghio S, Klersy C, Magrini G, D'Armini AM, Scelsi L, Raineri C, Pasotti M, Serio A, Campana C, Viganò M. Prognostic relevance of the echocardiographic assessment of right ventricular function in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*. 2010;140:272-278. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.11.051>
17. Ostenfeld E, Stephensen SS, Steding-Ehrenborg K, Heiberg E, Arheden H, Radegran G, Holm J, Carlsson M. Regional contribution to ventricular stroke volume is affected on the left side, but not on the right in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016;32(8):1243-1253. <https://doi.org/10.1007/s10554-016-0898-9>

## Электрокардиографическая нагрузочная проба на тредмиле в диагностике стабильной ишемической болезни сердца у пациентов в возрасте 70 лет и старше

С.Г. КОЗЛОВ, О.В. ЧЕРНОВА, М.А. МАТВЕЕВА, И.А. АЛЕКСЕЕВА

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

**Цель исследования.** Определение значимости результатов электрокардиографической нагрузочной пробы на тредмиле для диагностики стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов в возрасте 70 лет и старше. **Материал и методы.** Под наблюдением находились 390 пациентов обоих полов, в возрасте 70 лет и старше, последовательно госпитализированных с подозрением на наличие стабильной ИБС, которым в плановом порядке была проведена коронароангиография (КАГ). Электрокардиографическая проба с дозированной физической нагрузкой на тредмиле с использованием модифицированного протокола Брюса была проведена 189 (48%) пациентам, из них у 34 (18%) больных имела место типичная стенокардия, у 122 (65%) — атипичная стенокардия, у 33 (17%) — неангинозная боль. В зависимости от результата пробы и с учетом данных КАГ рассчитывали чувствительность, специфичность, предсказывающую ценность положительного (ПЦ+) и отрицательного (ПЦ-) результата, предсказывающую точность результатов, а также отношение правдоподобия положительного (ОП+) и отрицательного (ОП-) результата в диагностике стенозирующего коронарного атеросклероза у пациентов с атипичной стенокардией и неангинозной болью в грудной клетке. **Результаты.** Из 155 пациентов с атипичной стенокардией и неангинозной болью проба не была доведена до диагностических критериев по ЭКГ у 83 (54%) больных. Из 72 пациентов, у которых проба была доведена до диагностических критериев по ЭКГ, 38 (53%) больных имели стенозирующее поражение коронарных артерий. У 30 из них проба была положительной, у 8 пациентов — отрицательной. Чувствительность пробы в диагностике стенозирующего поражения коронарных артерий составила 79%. Из 72 пациентов, у которых проба была доведена до диагностических критериев по ЭКГ, у 34 (47%) больных не было стенозирующего поражения коронарных артерий. У 28 из них проба была отрицательной, у 6 пациентов — положительной. Специфичность пробы составила 82%. Доля ПЦ+ результата пробы равнялась 83%, доля ПЦ- результата пробы — 78%. ОП+ результата было равно 4,4, ОП- результата — 0,3. Положительный результат пробы увеличивал вероятность наличия стенозирующего коронарного атеросклероза с 53 до 83%, отрицательный результат уменьшал вероятность до 25%. **Вывод.** Чувствительность электрокардиографической нагрузочной пробы на тредмиле в диагностике стенозирующего коронарного атеросклероза у пациентов в возрасте 70 лет и старше с атипичной стенокардией и неангинозной болью составила 79%, специфичность — 83%. Вероятность получения положительного результата пробы у пациентов со стенозирующим коронарным атеросклерозом в сопоставлении с больными без него равна 4,4:1, отрицательного результата — 1:3,3.

**Ключевые слова:** пациенты пожилого и старческого возраста, проба с физической нагрузкой на тредмиле, диагностика стабильной ишемической болезни сердца.

## Exercise treadmill testing in the diagnosis of stable coronary artery disease in patients aged 70 years and older

S.G. KOZLOV, O.V. CHERNOVA, M.A. MATVEEVA, I.A. ALEKSEEVA

Institute of the Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov of National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

**Purpose of the study.** Determining the value of ECG-stress-test results by treadmill for the stable coronary heart disease (CHD) diagnosis in patients aged 70 years and older. **Material and methods.** There were included 390 patients of both sexes aged 70 and older, who was hospitalized with suspected stable coronary artery disease and were underwent coronary angiography (CAG). Electrocardiographic stress-test using the modified Bruce treadmill protocol was conducted in 189 (48%) patients, 34 (18%) patients had typical angina, 122 (65%) had atypical angina, 33 (17%) had chest pain that was not angina. According to stress-test and CAG results, sensitivity, specificity, predictive value of a positive (PV+) and negative (PV-) result were calculated, the ratio of predicting accuracy of positive (PA+) and negative results (PA-) of coronary atherosclerosis diagnosis in patients with atypical angina and non-anginal chest pain. **Results.** The test was not brought up to the diagnostic criteria in 83 (54%) patients out of the included 155 patients with atypical angina pectoris and non-anginal pain. Only 38 (53%) patients out of the 72 patients in whom the sample was brought up to the diagnostic criteria for ECG, had a stenosing lesion of the coronary arteries. In 30 of them, the stress-test was positive, in 8 cases it was negative. The sensitivity of the stress-test in the diagnosis of coronary atherosclerosis was 79%. Thirty-four (47%) patients out of the 72 patients, whose stress-test was brought to the diagnostic criteria, did not have stenosing coronary artery disease. In 28 of them, the sample was negative, in 6 patients it was positive. The specificity of the sample was 82%. PV+ test result was equal to 83%, PV- test result — 78%. The PA+ result was equal to 4,4, the PA- result was 0,3. A positive test result increased the presence of stenosing coronary atherosclerosis from 53% to 83%, a negative result reduced the probability to 25%. **Conclusion.** The sensitivity of the ECG stress-tests in the coronary atherosclerosis diagnosis in patients aged 70 years and older with atypical angina and non-anginal pain

was 79%, specificity — 83%. The probability of obtaining a positive test result in patients with coronary atherosclerosis in comparison with patients without it is 4,4:1, a negative result is 1:3,3.

**Keywords:** older adults, exercise treadmill testing, diagnosis of stable coronary artery disease.

#### Сведения об авторах:

**Козлов Сергей Геннадьевич** — д.м.н., ст. научный сотрудник отдела проблем атеросклероза НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: bestofall@inbox.ru

**Матвеева Марина Александровна** — к.м.н., мл. научный сотрудник отдела проблем атеросклероза НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

**Алексеева Ирина Александровна** — к.м.н., мл. научный сотрудник отдела проблем атеросклероза НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

#### Контактная информация:

**Чернова Ольга Валерьевна** — аспирантка отдела проблем атеросклероза НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: glazunova-23@mail.ru

Электрокардиографические нагрузочные пробы на тредмиле или велоэргометре остаются одними из наиболее часто применяемых способов диагностики стабильной ишемической болезни сердца (ИБС). Это обусловлено тем, что эти пробы достаточно информативны, доступны, безопасны, а также более просты в исполнении и менее затратны, чем методы визуализации при нагрузке и неинвазивные методы оценки анатомии коронарных артерий. При принятии решения о проведении электрокардиографической нагрузочной пробы у пациентов с симптомами, предполагающими наличие стабильной ИБС, в первую очередь необходимо определить целесообразность проведения пробы на основании величины предстесовой вероятности, которую оценивают с учетом возраста, пола и характера боли в грудной клетке [1, 2]. Наиболее подходящими кандидатами для проведения электрокардиографических нагрузочных проб считают пациентов с промежуточной предстесовой вероятностью. Очень низкая вероятность не требует неинвазивного обследования, направленного на диагностику стабильной ИБС. При наличии очень высокой вероятности следует рассмотреть проведение инвазивной коронароангиографии (КАГ). После принятия решения о проведении пробы необходимо иметь представление о том, каким образом и в какой степени ее результат изменит вероятность наличия предполагаемого заболевания у конкретного больного, — иными словами, какова будет послетестовая вероятность. При одинаковом результате пробы послетестовая вероятность наличия ИБС у разных больных может существенно различаться.

Согласно европейским рекомендациям по лечению стабильной ИБС, все пациенты в возрасте 70 лет и старше (за исключением мужчин с типичной стенокардией) вне зависимости от пола и характера боли в грудной клетке имеют предстесовую вероятность в пределах 15–85%, что предполагает проведение неинвазивного тестирования для установления диагноза стабильной ИБС [1]. Однако сведения, касающиеся информативности электрокардиографических нагрузочных проб в диагностике стабильной ИБС у пациентов старших возрастных категорий, носят ограниченный характер. Подобных пациентов часто исключают из исследований, посвященных оценке информативности электрокардиографических нагрузочных проб в диагностике стабильной ИБС, а экстраполирование по-

лученных в этих исследованиях результатов на пациентов старших возрастных категорий неправомерно. Пациенты старших возрастных категорий имеют большую распространенность ИБС в сравнении с более молодыми пациентами. У пациентов старших возрастных категорий более часто встречаются атипичные проявления заболевания.

Цель настоящего исследования — определение значимости результатов электрокардиографической нагрузочной пробы на тредмиле для диагностики стабильной ИБС у пациентов в возрасте 70 лет и старше.

## Материал и методы

Под наблюдением находились 390 пациентов обоих полов в возрасте 70 лет и старше, последовательно госпитализированных с подозрением на наличие стабильной ИБС в отдел проблем атеросклероза Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, которым в плановом порядке была проведена КАГ. В исследование не включали пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе, подвергшихся ранее коронарной ангиопластике или коронарному шунтированию, с подозрением на острый инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию; с гипертрофической и дилатационной кардиомиопатией, тахисистолической формой фибрилляции или трепетания предсердий, тромбозом ветвей легочной артерии, тяжелыми клапанными пороками сердца, застойной сердечной недостаточностью, анемией 2–3-й степени.

Характер болей в грудной клетке оценивали как типичную стенокардию, атипичную стенокардию и неангинозную боль [3]. Тяжесть стенокардии напряжения оценивали по критериям, предложенным Canadian Cardiovascular Society [4]. В зависимости от результатов КАГ пациенты были разделены на больших, у которых было выявлено стенозирующее (гемодинамически значимое) поражение магистральных коронарных артерий, и пациентов без стенозирующих изменений в коронарных артериях. Количественную оценку поражения коронарных артерий осуществляли визуально и с помощью компьютерной программной установки. Гемодинамически значимыми считали уменьшение диаметра просвета ствола левой коронарной артерии и/или одной из магистральных (передней нисходящей, огибающей, правой) коронарных артерий (МКА) на 50% и

более [5]. В зависимости от пола и характера болей в грудной клетке была оценена частота обнаружения стенозирующего коронарного атеросклероза (СКА).

Проба с физической нагрузкой на тредмиле с использованием модифицированного протокола Брюса [6] была проведена до КАГ 189 пациентам. В исследование не включали пациентов с отклонениями на ЭКГ покоя, препятствующими интерпретации результатов пробы с физической нагрузкой, в том числе с исходной депрессией сегмента  $ST \geq 1$  мм, электрокардиографическими признаками гипертрофии миокарда левого желудочка при исходной депрессии сегмента  $ST < 1$  мм, с полной блокадой левой ножки пучка Гиса, синдромом WPW. Пробы проводили на тредмиле InterTrack («Schiller AG», Швейцария) в утренние часы. В предшествующие пробам 3 ч пациенты не принимали пищу и не курили. Как минимум за 24 ч до проведения проб отменяли бета-адреноблокаторы. Критериями прекращения нагрузки являлись возникновение приступа стенокардии, изменений электрокардиограммы (ЭКГ) ишемического характера, отказ больного продолжать нагрузку из-за усталости мышц ног или чувства нехватки воздуха, достижение субмаксимальной возрастной частоты сердечных сокращений (ЧСС), возникновение серьезных нарушений ритма и проводимости, выраженного подъема артериального давления. Субмаксимальная возрастная ЧСС равнялась 85% от максимальной возрастной ЧСС, которую рассчитывали по формуле  $208 - 0,7/\text{возраст}$  [7]. Выполненную нагрузку оценивали в МЕТ. Пробу расценивали как положительную, отрицательную и не доведенную до диагностических критериев по ЭКГ. Положительной считали пробу в случае возникновения горизонтальной или косонисходящей депрессии сегмента  $ST \geq 0,1$  мВ продолжительностью не менее 0,08 с после точки J. Пробу считали отрицательной при достижении субмаксимальной возрастной ЧСС и отсутствии изменений ЭКГ ишемического характера. В зависимости от результатов пробы и с учетом данных КАГ рассчитывали чувствительность, специфичность, ПЦ+ и ПЦ– результата, предсказующую точность результатов, ОП+ и ОП– результата, а также постлестовую вероятность наличия СКА.

Полученные данные обработаны с использованием программы Statistica 6.0. Собранные в ходе исследования количественные данные представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартного отклонения. Для проверки статистических гипотез о виде распределения использовали критерий Шапиро–Уилка  $W$  (Shapiro–Wilk's  $W$ -test). Для сравнительного анализа данных пациентов обеих групп были использованы методы непараметрической статистики: точный критерий Фишера и критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса — при сравнении качественных признаков,  $U$ -критерия Манна–Уитни — при сравнении количественных признаков. Величину уровня значимости  $p$  принимали равной 0,05.

Чувствительность рассчитывали по формуле: чувствительность =  $ИП/(ИП+ЛО)$ , где ИП — истинно положительный результат пробы, ЛО — ложноотрицательный результат пробы; специфичность — по формуле: специфичность =  $ИО/(ИО+ЛП)$ , где ИО — истинно отрицательный результат пробы, ЛП — ложноположительный результат пробы. ПЦ+ результата рассчитывали по формуле: ПЦ+ результата =  $ИП/(ИП+ЛП)$ ; ПЦ– результата — по формуле: ПЦ– результата =  $ИО/(ИО+ЛО)$ ; предсказующую точность результатов — по формуле: предсказующая точность результатов =  $ИП+ИО/(ИП+ЛП+ИО+ЛО)$ . ОП+ результата рассчитывали по формуле: ОП+ результата =

чувствительность/(1–специфичность); ОП– результата — по формуле: ОП– результата =  $(1 - \text{чувствительность})/\text{специфичность}$ . Постлестовую вероятность рассчитывали по формуле:

$$\text{Постлестовая вероятность} = \frac{(\text{предлестовая вероятность}/[1-\text{предлестовая вероятность}]) \times ОП}{(\text{предлестовая вероятность}/[1-\text{предлестовая вероятность}]) \times ОП + 1}$$

## Результаты

Средний возраст включенных в исследование больных равнялся  $75 \pm 5$  лет. Из них 174 (45%) мужчин, 216 (55%) женщин. Причиной подозрения о наличии стабильной ИБС у 133 (34%) из 390 пациентов явилась типичная стенокардия, у 178 (46%) — атипичная стенокардия, у 79 (20%) пациентов — неангинозная боль или одышка при физической нагрузке и снижение толерантности к ней, которые были расценены как эквивалент стенокардии. На основании результатов КАГ пациентов разделили на две группы. В 1-ю группу вошли 234 (60%) больных, у которых был выявлен гемодинамически значимый стенозирующий атеросклероз коронарных артерий, во 2-ю группу — 156 (40%) пациентов без стенозирующих изменений коронарных артерий. Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в **табл. 1**. Больные со стенозирующим коронарным атеросклерозом чаще являлись мужчинами, чаще имели типичную стенокардию, реже атипичную стенокардию и неангинозную боль. Пациенты обеих групп не отличались по возрасту, наличию артериальной гипертензии, дислипидемии, сахарного диабета, отягощенной наследственности в отношении ИБС, количеству курящих. У пациентов обеих групп одинаково часто встречались изменения на ЭКГ, снятой в покое.

СКА был выявлен у 81 (100%) мужчины и 46 (88%) из 52 женщин с типичной стенокардией, у 44 (68%) из 65 мужчин и у 48 (42%) из 113 женщин с атипичной стенокардией, а также у 4 (14%) из 28 мужчин и у 11 (22%) из 51 женщины с неангинозной болью в грудной клетке (**см. рисунок**). Вероятность обнаружения СКА у мужчин и женщин с атипичной стенокардией и неангинозной болью в грудной клетке равнялась 42% (95% ДИ 36–48%).

Электрокардиографическая проба с дозированной физической нагрузкой на тредмиле проведена 189 (48%) из 390 больных, из них у 34 (18%) больных имела место типичная стенокардия, у 122 (65%) — атипичная стенокардия, у 33 (17%) — неангинозная боль. В связи с тем что частота обнаружения СКА у пациентов с типичной стенокардией (как у мужчин, так и у женщин) была очень высокой (>85%), их в последующем исключили из анализа, так как при такой распространенности СКА у больных с типичной стенокардией проведение у них нагрузочной пробы с диагностической целью является нецелесообразным. Из 155 пациентов с атипичной стенокардией и неангинозной болью, которым проводили пробу, она не была доведена до диагностических критериев по ЭКГ у 83 (54%) больных. У 27 (33%) из 83 пациентов пробу прекратили из-за возникновения чувства нехватки воздуха, у 21 (25%) больного — из-за подъема уровня артериального давления (АД) до 230/120 мм рт.ст., у 13 (16%) — из-за возникновения частой желудочковой экстрасистолии, у 22 (27%) — из-за усталости мышц ног. Из 72 пациентов с атипичной стенокардией и неангинозной болью, у которых проба была доведена до диагностических критериев по ЭКГ, 38 [53% (95% ДИ 41–64%)] больных имели стенозирующее поражение ко-

Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	1-я группа (n=234)	2-я группа (n=156)
Возраст, годы	75±5	76±2
Мужчины/женщины	129 (55%)/105 (45%)*	45 (29%)/111 (71%)
Артериальная гипертензия	234 (100%)	156 (100%)
Дислипидемия	234 (100%)	156 (100%)
Сахарный диабет	51 (22%)	33 (21%)
Курение	66 (28%)	25 (16%)
Отягощенная наследственность	49 (21%)	30 (19%)
Типичная стенокардия	127 (54%)*	6 (4%)
ФК I	0 (0%)	0 (0%)
ФК II	52 (22%)	6 (4%)
ФК III	75 (32%)	0 (0%)
Вероятная стенокардия	92 (39%)*	86 (55%)
Неангинозная боль	15 (6%)*	64 (41%)
ЭКГ покоя		
без изменений	122 (52%)	95 (61%)
наличие изменений	112 (48%)	61 (39%)
изменения ST-T	89 (38%)	39 (25%)
блокада ЛНПГ	8 (3%)	7 (5%)
фибрилляция предсердий	15 (7%)	15 (9%)
Поражение МКА		
1	68 (29%)	—
2	69 (30%)	—
3	97 (41%)	—
Ствол ЛКА	21 (9%)	—

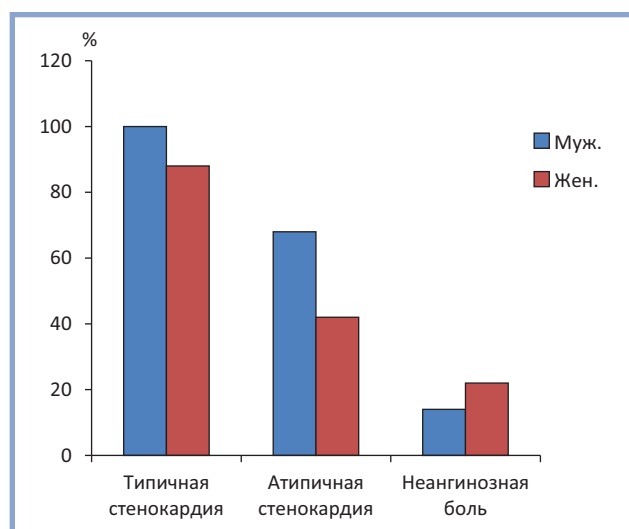
Примечание. ЛКА — левая коронарная артерия; ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса; МКА — магистральная коронарная артерия; ФК — функциональный класс; \* —  $p < 0,001$  по сравнению с пациентами без СКА.

ронарных артерий ( $p > 0,05$  в сравнении со всеми пациентами с атипичной стенокардией и неангинозной болью). Из них у 30 пациентов проба была положительной, у 8 — отрицательной. Чувствительность пробы в диагностике стенозирующего поражения коронарных артерий составила 79% (95% ДИ 68—87%). Из 72 пациентов с атипичной стенокардией и неангинозной болью, у которых проба была доведена до диагностических критериев по ЭКГ, 34 (47%) больных не имели стенозирующего поражения коронарных артерий. У 28 из них проба была отрицательной, у 6 пациентов — положительной. Специфичность пробы в диа-

гностике стенозирующего поражения коронарных артерий составила 82% (95% ДИ 70—91%). ПЦ+ результата пробы равнялась 83% (95% ДИ 71—92%), ПЦ- результата пробы — 78% (95% ДИ 66—86%), предсказуемая точность результатов — 81% (95% ДИ 69—89%). ОП+ результата было равно 4,4 (95% ДИ 2,2—9,9), ОП- результата — 0,3 (95% ДИ 0,1—0,5). Положительный результат пробы увеличивал вероятность наличия СКА с 53 до 83%, а отрицательный результат уменьшал его вероятность до 25%.

## Обсуждение

Во многих исследованиях, когда речь идет о диагностике стабильной ИБС, часто подразумевают диагностику СКА, которым считают уменьшение, по данным КАГ, диаметра просвета ствола левой коронарной артерии и/или одной из магистральных коронарных артерий (передней нисходящей, огибающей, правой) на 50% и более [5]. Исходя из характера жалоб пациента, возраста и пола, можно оценить, насколько велика вероятность наличия подобного поражения коронарных артерий, и на основании этого определить целесообразность проведения дополнительного обследования для установления диагноза. По сути, значение вероятности представляет собой частоту обнаружения заболевания у пациентов с учетом пола и возраста и с определенным характером жалоб. По данным настоящего исследования, частота обнаружения СКА у мужчин и женщин в возрасте 70 лет и старше с типичной стенокардией составила 100 и 88% соответственно. Подобные значения частоты обнаружения превышают установленный в европейских рекомендациях по лечению стабильной ИБС 85% порог, при котором дополнительное диагностическое обследование не оправдано [1]. Наши данные о нецелесо-



Частота обнаружения СКА в зависимости от пола и характера боли в грудной клетке.

образности дополнительного диагностического обследования у мужчин в возрасте 70 лет и старше с типичной стенокардией согласуются с европейскими рекомендациями. В отличие от них проведение дополнительного диагностического обследования у женщин аналогичного возраста с типичной стенокардией также нецелесообразно. Подобное расхождение, возможно, связано с разной встречаемостью СКА у женщин аналогичного возраста в России и в индустриально развитых западноевропейских государствах. По данным настоящего исследования, частота обнаружения СКА у мужчин и женщин с атипичной стенокардией, а также у женщин с неангинозной болью совпадает с частотой его обнаружения, которую можно было предположить, исходя из европейских рекомендаций. В отличие от них частота обнаружения СКА у мужчин с неангинозной болью была гораздо меньше и составила 14% (в европейских рекомендациях вероятность обнаружения равняется 54% у мужчин в возрасте 70–79 лет). Частота обнаружения СКА у мужчин с неангинозной болью, которую можно предположить, исходя из европейских рекомендаций, представляется нам чрезмерно высокой. В отличие от европейских рекомендаций обращает на себя внимание большая, по данным настоящего исследования, частота обнаружения СКА у женщин с неангинозной болью в сравнении с мужчинами. Подобную закономерность мы связываем с более частой встречаемостью атипичной симптоматики стабильной ИБС у женщин в сравнении с мужчинами.

Основными показателями, по которым принято судить о точности диагностических методов, являются чувствительность, специфичность, ПЦ+ и ПЦ– результата, предсказующая точность результатов, а также ОП+ и ОП– результата [8]. По этим показателям наиболее часто оценивают чувствительность и специфичность диагностических проб. Чувствительность пробы отражает тот процент, в котором она будет положительной среди всех пациентов с заболеванием, диагностика которого осуществляется, специфичность — в каком проценте проба будет отрицательной среди всех пациентов, не имеющих заболевания. По данным настоящего исследования, чувствительность электрокардиографической нагрузочной пробы на тредмиле в диагностике стенозирующего коронарного атеросклероза у пациентов старше 70 лет с атипичной стенокардией и неангинозной болью составила 79%, специфичность — 82%. Согласно европейским рекомендациям, чувствительность и специфичность электрокардиографической нагрузочной пробы в диагностике стенозирующего коронарного атеросклероза равны 45–50 и 85–90% соответственно [1]. Более высокие значения чувствительности в настоящем исследовании могут быть объяснены тем, что увеличение чувствительности происходит с увеличением возраста включенных в исследование пациентов [9]. При сравнении различных исследований обращает на себя внимание наличие очень больших различий в значениях чувствительности и специфичности одних и тех же электрокардиографических нагрузочных проб в диагностике СКА у пациентов с подозрением на наличие ИБС. Подобные различия во многом могут быть объяснены различиями в соотношении числа мужчин и женщин, показателей среднего возраста, характером болей в грудной клетке и т.п. [10]. Исследования, в которых бы оценивали чувствительность и специфичность электрокардиографической нагрузочной пробы на тредмиле в диагностике СКА у пациентов старших возрастных категорий, немногочисленны и имеют выраженные методологические ограничения [11, 12].

Представление о чувствительности и специфичности важно при выборе пробы с целью осуществления скрининга заболевания, но мало что дает для оценки вероятности наличия заболевания у конкретного пациента. Зная величину чувствительности, мы можем лишь предположить, в каком проценте случаев проба будет положительной среди пациентов, имеющих заболевание, а зная величину специфичности — в каком проценте случаев проба будет отрицательной у пациентов, не имеющих заболевания. Показателями, позволяющими оценить вероятность наличия заболевания в зависимости от положительного или отрицательного результата пробы, являются ПЦ+ и ПЦ– результата. ПЦ+ результата говорит о том, в каком проценте случаев положительный результат будет истинно положительным, ПЦ– результата — в каком проценте случаев отрицательный результат будет истинно отрицательным. Согласно данным настоящего исследования, ПЦ+ и ПЦ– результата в диагностике СКА у пациентов 70 лет и старше с атипичной стенокардией и неангинозной болью в грудной клетке равнялись 83 и 78% соответственно. Эти показатели очень сильно зависят от встречаемости диагностируемого заболевания среди обследуемых пациентов [13]. Чем чаще заболевание встречается, тем выше ПЦ+ результата и меньше ПЦ– результата. С учетом этого факта ПЦ+ результата в диагностике СКА будет выше у пациентов старших возрастных групп, так как у них в сравнении с более молодыми пациентами чаще обнаруживается поражение коронарных артерий. Подобная закономерность была продемонстрирована в работе J. Levisman и соавт., которые показали увеличение ПЦ+ результата пробы на тредмиле с 36% у женщин в возрасте 35–50 лет до 68% у женщин старше 65 лет [14]. Различная частота встречаемости СКА среди пациентов, включенных в разные исследования, в большинстве случаев делает некорректным сопоставление их результатов в отношении предсказующей ценности.

Принимая решение об использовании диагностического метода, необходимо понимать, насколько его результат может изменить исходное представление о вероятности заболевания, т.е. насколько послетестовая вероятность будет отличаться от предтестовой вероятности. Оценку выраженности и направленности этого изменения наиболее целесообразно проводить посредством определения ОП+ и ОП– результата [6]. ОП+ результата нагрузочной пробы говорит о том, во сколько раз чаще встречается положительный результат у пациентов с диагностируемым заболеванием в сравнении с пациентами без этого заболевания, иными словами, каково соотношение частоты истинно положительных и частоты ложноположительных результатов. Чем больше значение ОП+ результата, тем выше вероятность наличия заболевания. ОП– результата нагрузочной пробы показывает, каково соотношение частоты ложноотрицательных и частоты истинно отрицательных результатов. Чем меньше значение ОП– результата, тем ниже вероятность наличия заболевания. Если ОП равно 1, послетестовая вероятность равна предтестовой. Существует таблица, позволяющая по значениям ОП оценить, насколько значимо повышение или понижение послетестовой вероятности (табл. 2).

Отношения правдоподобия не зависят от встречаемости диагностируемого заболевания. Согласно результатам настоящего исследования, у пациентов старше 70 лет с атипичной стенокардией и неангинозной болью ОП+ результата нагрузочной пробы и ОП– результата нагрузочной пробы равнялись 4,4 и 0,3 соответственно. Как видно из табл. 2, полученное нами значение ОП+ результата

**Таблица 2. Различия между предтестовой и послетестовой вероятностью в зависимости от значений ОП+ и ОП– результата**

Различие	ОП+ результата	ОП– результата
Отсутствует	1	1
Малое	2–5	0,5–0,2
Умеренно выраженное	5–10	0,1–0,2
Выраженное	>10	<0,1

*Примечание.* ОП+ — отношение правдоподобия положительного результата, ОП– — отношение правдоподобия отрицательного результата.

указывает на незначительные различия, а значение ОП– результата — на умеренно выраженные различия между предтестовой и послетестовой вероятностью наличия СКА. Исследования, в которых определялись ОП+ и ОП– результата электрокардиографических нагрузочных проб в диагностике СКА у пациентов старших возрастных групп, отсутствуют. Значения ОП+ и ОП– результата в нашем исследовании близки к значениям аналогичных показателей, которые указаны в обзоре А. Банерjee и соавт. [15]. Согласно представленным в нем данным, ОП+ результата электрокардиографической нагрузочной пробы на тредмиле в диагностике СКА в среднем равно 3,57, ОП– результата — 0,38.

Имея представление о предтестовой вероятности и об ОП+ и ОП– результата, можно рассчитать по формуле или определить с помощью номограммы, предложенной Т. Fagan [16], послетестовую вероятность. В отличие от ОП+ и ОП– результата послетестовая вероятность зависит от частоты встречаемости диагностируемого заболевания. Согласно результатам настоящего исследования, у пациентов старше 70 лет с атипичной стенокардией и неангинозной болью положительный результат пробы увеличивает вероятность наличия СКА с 53 до 83%, а отрицательный результат уменьшает его вероятность до 25%.

## Вывод

Чувствительность электрокардиографической нагрузочной пробы на тредмиле в диагностике СКА у пациентов в возрасте 70 лет и старше с атипичной стенокардией и неангинозной болью составила 79%, специфичность — 83%. Вероятность получения положительного результата пробы у пациентов со СКА в сопоставлении с больными без него равна 4,4:1, отрицательного результата — 1:3,3.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabaté M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ; ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hämäläinen M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Rydén L, Simoons-Sel A, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirir A, Zamorano JL. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:2949–3003. <https://doi.org/10.1093/eurhea/eh296>
- Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, Douglas PS, Foody JM, Gerber TC, Hinderliter AL, King SB 3rd, Kligfield PD, Krumholz HM, Kwong RY, Lim MJ, Linderbaum JA, Mack MJ, Mungner MA, Prager RL, Sabik JF, Shaw LJ, Sikkema JD, Smith CR Jr, Smith SC Jr, Spertus JA, Williams SV; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Physicians; American Association for Thoracic Surgery; Preventive Cardiovascular Nurses Association; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *JACC*. 2012;60:44–164. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.07.012>
- Diamond AG. A clinically relevant classification of chest discomfort. *JACC*. 1983;1:574–575. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(83\)80093-X](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(83)80093-X)
- Campeau L. Grading of angina pectoris. *Circulation*. 1976;54:522–523.
- Rosenthal RL. The 50% coronary stenosis. *Am J Cardiol*. 2015;115:1162–1165. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.01.553>
- Fletcher G, Ades P, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, Coke LA, Fleg JL, Forman DE, Gerber TC, Gulati M, Madan K, Rhodes J, Thompson PD, Williams MA, on behalf of the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Epidemiology and Prevention. Exercise Standards for Testing and Training A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128:873–934. <https://doi.org/10.1161/hc3901.095960>
- Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *JACC*. 2001;37:153–156. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)01054-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)01054-8)
- Guyatt G, Rennie D, Meade MO, Cook DJ. Users' Guides to the Medical Literature: Essentials of Evidence-Based Clinical Practice. Third edition. *McGraw-Hill Education/Medical*. 2015.
- Hlatky MA, Pryor DB, Harrell FE Jr, Califf RM, Mark DB, Rosati RA. Factors affecting sensitivity and specificity of exercise electrocardiography. Multivariable analysis. *Am J Med*. 1984;77:64–71. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(84\)90437-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(84)90437-6)
- Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, Mark DB, McCallister BD, Mooss AN, O'Reilly MG, Winters WL, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *JACC*. 2002;40:1531–1540. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)02164-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02164-2)
- Newman KP, Phillips JH. Graded exercise testing for diagnosis of coronary artery disease in elderly patients. *South Med J*. 1988;81:430–432.
- Gentile R, Vitarelli A, Schillaci O, Laganà B, Gianni C, Rossi-Fanelli F, Fedele F. Diagnostic accuracy and prognostic implications of stress testing for coronary artery disease in the elderly. *Ital Heart J*. 2001;2:539–545.
- Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests 2: Predictive values. *BMJ*. 1994;309:102. <https://doi.org/10.1136/bmj.b3835>
- Levisman JM, Aspry K, Amsterdam EA. Improving the positive predictive value of exercise testing in women for coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2012;110:1619–1622. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.07.027>
- Banerjee A, Newman DR, Van den Bruel A, Heneghan C. Diagnostic accuracy of exercise stress testing for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Int J Clin Pract*. 2012;66:477–492. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2012.02900.x>
- Fagan TJ. Letter: nomogram for Bayes theorem. *N Engl J Med*. 1975;293:257. <https://doi.org/10.1056/NEJM197507312930513>



## Приближение исследований фармакологических ферментов нового поколения к клинической практике

А.В. МАКСИМЕНКО

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Исследования модифицированных ферментных производных значительно расширяют арсенал лечебных средств врача. Биомедицинское изучение показало достоверную эффективность действия модифицированных ферментных производных *in vivo* и перспективность их терапевтического применения. Сформировалось несколько направлений исследований действия модифицированных биокатализаторов против различных поражений, в том числе и кардиологического профиля. Можно выделить исследования производных антитело-лекарство, конструирование полиферментных наноансамблей вне- и внутриклеточного действия, разработку модифицированных ферментов. Эти исследования могут стать успешным прорывом в лечении различных поражений благодаря совместным усилиям работников науки и медицины.

**Ключевые слова:** ферменты, модификация, направленная доставка лекарств, сердечно-сосудистые поражения, окислительный стресс, наноконъюгаты.

## Approximation of new generation pharmacological enzyme researches to clinical practice

A.V. MAKSIMENKO

Institute of the Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov of National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

Significant widening of drug arsenal has been beetled the research and development of modified enzyme derivatives. Biomedical investigation of these means has demonstrated their high efficacy *in vivo* and perspective of therapeutic application. A few groups of modified biocatalyst study were formed against different injuries including cardiological disturbances. It is possible to select the research of antibody-drug derivatives, construction of multienzyme nanoensembles for extra- and intracellular action, sequential investigation of modified enzymes for founded ingoing to medical practice on the base of their targeted delivery to injury centre. The research front of mentioned above studies is fairly wide providing the possibility of success breakthrough along a few directions against different injuries due to cooperative efforts of scientific and medical coworkers.

**Keywords:** enzymes, modification, targeted drug delivery, cardiological injuries, oxidative stress, nanoconjugates.

### Сведения об авторе и контактная информация:

Максименко Александр Васильевич — д.б.н., проф., ведущий научный сотрудник отдела биоинженерных технологий и поддержки научных исследований Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: alex.v.maks@mail.ru; тел.: +7(495)414-6025; факс: +7(499)726-3116

Прогресс медицины подразумевает применение высокотехнологичных средств диагностики, использование передовых методов лечения, разработку новых высокоэффективных лекарственных производных. Прорыв в создании терапевтических препаратов был вызван их молекулярным конструированием на основе белков и других высокомолекулярных соединений.

Рассмотрение белков как свернутых определенным образом цепей макромолекул показало наличие на их поверхности функциональных групп аминокислотных остатков, экспонированных наружу и пригодных для химической модификации с целью получения белковых производных с увеличенной стабильностью для практического использования. Настоящий обзор касается водорастворимых модифицированных белковых средств медицинского назначения.

Создание модифицированных белковых производных было инициировано в рамках концепции направленного транспорта лекарств [1]. Расширение границ этих иссле-

дований привело к формированию междисциплинарного изучения биоконъюгатов для медицинского применения [2–4].

Цель обзора — демонстрация перспективности разработки модифицированных ферментов для терапии нарушений разного генеза, в том числе кардиологического профиля.

### Методы получения биоконъюгатов

Множество модифицированных форм биокатализаторов не могло появиться без разнообразных способов их получения. Первоначально использовалась химическая модификация, затем сайт-направленный мутагенез, их комбинация, формирование терапевтических наносистем, что способствовало накоплению значительного количества модифицированных белковых производных. Среди них со временем сформировалась группа конъюгатов антитело-лекарство. Для этого была разработана технология глико-связывания (GlycoConnect), осуществляемая в две стадии [5]. Первую проводят ферментативным ремоделированием (триммингованием и мечением азидом) N-гликанового

компонента, расположенного по позиции Asp-297 антител (изотип IgG). Вторую стадию последующего связывания лекарственного соединения с преобработанным антителом выполняют химическим методом быстрого присоединения (correr-free click chemistry). Полученные конъюгаты моноклональных антител демонстрируют высокую стабильность и эффективность, обещающие достижение их преимущественного терапевтического индекса. Конъюгированием антител с галактозой получали производные для изучения их применения в регионарной или системной иммунотерапии [6]. Конъюгаты галактоза-антитело не перекрывали две функции антител в дополнение к связыванию антигена, а именно цитотоксичность, опосредованную системой комплемента, и зависимую от антител клеточную цитотоксичность. Конъюгирование овальбумина и лизоцима с галактоманнаном (посредством реакции Мейларда) увеличивало антиоксидантный эффект овальбумина (благодаря повышению его липидной аффинности) и антимикробную активность лизоцима [7]. Значимость сохраняемой компонентами конъюгата активности (после его получения) определяет дальнейшую перспективу продолжения биомедицинского исследования нового белкового производного. Поэтому был предложен подход с реактивацией, потерянной конъюгатом при его приготовлении активности [8]. Сайт-направленным мутагенезом получали мутантную форму пиррофосфатазы с заменой на остаток цистеина консервативного остатка Lys-148, расположенного вблизи активного центра фермента и экспонированного на молекулярной поверхности белка. Введенный остаток цистеина модифицировался п-хлормеркурибензоатом или поли(2-гидроксиэтил-метакрилатом), что вызывало явное снижение или полную потерю активности фермента. Она может быть в разной степени ренатурирована обработкой модифицированного белка восстанавливающими реагентами. Указанная обработка вызывает диссоциацию модификаторов (п-хлормеркурибензоатом или поли(2-гидроксиэтил-метакрилатом)) от фермента с восстановлением его активности. Таким образом, предлагается новая стратегия эффективного контроля белковой активности на разных уровнях сайт-специфического конъюгирования фермента с малыми молекулами и полимерами [8].

Следует отметить, что модификация бычьей панкреатической рибонуклеазы гидрофильным поли[N-(2-гидроксипропил)метакриламидом] позволила получить белковые конъюгаты (с классическим и звездчатым полимером), обладающие выраженной антиопухолевой активностью (на модели меланомы у мышей), реализуемой после 10 внутривенных введений доз 5 или 1 мг/кг (соответственно) [9].

#### **Влияние низко-, высокомолекулярных, наноструктурных модификаторов на свойства ферментов и вопросы продвижения таких производных**

Появление множества модифицированных ферментов лечебного назначения обусловлено многообразием используемых для их получения модификаторов и способов модификации (низко- и высокомолекулярных соединений, связывания ферментов друг с другом, создания наносамблей). При этом перспектива объединения малых молекул и биологических лекарств затруднена необходимостью одновременного рассмотрения как их аналитических параметров, так и регулирующего законодательства для разрабатываемых конъюгатов антитело-лекарство [10]. Обсуждаются параметры идентичности проб производного

для тестирования и контроля качества, эффект действенности конъюгатов, их гетерогенность, допустимость примесей, референсные стандарты, определение разных видов стабильности и др. Развитие технологий конъюгатов антитело-лекарство опирается на использование коротких связывающих (линкерных) молекул, присоединение к антителу от 3 до 7 молекул лекарства, безопасность получения целевых продуктов [11]. Сложность конъюгирования белков с синтетическими наноносителями может упрощаться использованием полиэтиленгликоль (ПЭГ)-функциональных наноструктур, связанных с биспецифическими антителами [12]. Двойная специфичность этих антител к метокси-ПЭГ-эпитомам и мишеням раковой патологии (как рецептор эпидермального фактора роста) приводит к тому, что они лучше накапливаются опухолевыми клетками в сравнении с ненацеленными наноматериалами.

Разнообразные методы модификации ферментов улучшают фармакологические свойства белков (увеличивают время их полужизни в кровотоке, накапливают в очаге поражения, «прививают» полезную сопутствующую лечебному действию активность и др.) и устраняют недостатки (сниженную стабильность *in vivo*, повышенную ингибируемость, заметную иммуногенность и др.). Метоксиполиэтиленгликоль п-нитрофенил-карбонат (с молекулярной массой 5 kDa) был использован для модификации лизоцима с сохранением его значимой остаточной активности (77%), молекулярной структуры, устойчивости к протеолизу и стабильности при 50 °C [13]. Сверхэкспрессия гиалуронансинтазы 3 способствовала ускоренному росту раковой опухоли панкреатической железы с избыточным внеклеточным накоплением гиалуронана [14]. Конъюгат пэгилированной рекомбинантной гиалуронидазы человека ингибировал эти изменения (наблюдалось снижение адгезии эпителиальных клеток) и подавлял опухолевый рост. Для повышения молекулярной гомогенности получаемого продукта (благодаря осуществлению специфического взаимодействия с Gln, представленным обычно одним или двумя остатками в аминокислотной цепи выбранного белка) предлагается метод ферментативного пэгилирования белков трансглутаминазой [15]. Систему направленной доставки цитостатиков получали на основе комбинации Zn-порфирин-циклодекстринового носителя и иммуноглобулинов, образующих супрамолекулярный координационный комплекс [16]. На мышинной модели C32 карциномы человека были показаны его терапевтические преимущества перед эффектом составляющих его компонентов. Новую иммуногенную систему для технологического производства вакцин получали ковалентным присоединением бычьего сывороточного альбумина к поли(N-изопропилакриламид-ко-акриловой кислоте) с использованием водорастворимого карбодиимида [17]. В зависимости от соотношения весовых концентраций альбумина и полимерного носителя образуется два типа конъюгатов: белок в плотном полимерном окружении в структуре частицы конъюгата или частицы конъюгата, имеющие более рыхлую структуру, в которой белок практически экспонирован в растворитель. Ковалентное присоединение низкомолекулярного гепарина к Cu, Zn-супероксиддисмутазе способствовало получению ферментного термостабильного конъюгата с резистентностью к действию низких и высоких значений pH среды и устойчивостью к трипсиновому протеолизу [18]. Для преодоления резистентности к действию рекомбинантной аргининдеминазы при аргинин-ауксотрофическом раке использо-

вали конъюгирование этого фермента с С-концом гепаринсвязывающего гемагглютининового белка адгезии через N-сукцинимидилпиридилдипропионат (SPDP) или рекомбинантным сочетанием компонентов [19]. В результате клеточный захват конъюгатов увеличивался, что восстанавливало эффективность лечения аргининдеиминазой на MCF-7-клетках. Подобные конъюгаты могут выступать как новый класс антиопухолевых ферментов с внутриклеточным механизмом действия, независимым от экспрессии аргининсукцинатсинтазы. Для повышения внутривенной доставки L-аспарагиназы этот фермент ковалентно конъюгировали с жирными кислотами (с длиной цепи C12, C16 и C22) [20]. Конъюгированная аспарагиназа оказалась более резистентной к протеолизу, более стабильной при разных значениях pH и имела пролонгированное время полужизни в сравнении с нативной формой, что перспективно для биомедицинского исследования такого производного.

Интересный метод получения *in vivo* конъюгата альбумина с пептидным ингибитором продемонстрирован после модификации пептида 3-малеимидопропионовоу кислотой [21]. Такая модификация придает пептиду способность взаимодействовать с тиольной группой альбумина посредством малеимида с образованием специфического 1:1 пептид-альбуминового конъюгата. Внутривенно введенный крысам модифицированный пептид оказался конъюгированным *in vivo* с эндогенным альбумином, открывая перспективу апробации указанного способа получения конъюгатов в самом организме с долгодействующим, безопасным и эффективным пептидным ингибитором. Это обещает достоверное снижение стоимости лечения, улучшение воздействия на патологический процесс и повышение качества жизни пациента [21].

Разнообразные методы модификации ферментов (химических и генно-инженерных) позволили получить совокупность модифицированных белковых средств медицинского назначения. Ковалентное связывание ферментов с полимерами или малыми молекулами повышает стабильность [2, 3, 5, 13], время их удержания в кровотоке [14, 15, 17] и направлено против разнообразных патологий. Эффект первого уровня, т.е. определенный на начальных этапах последовательного изучения, проявляется благодаря многоточечному (мультиконтактному) взаимодействию белковой молекулы с модификатором. В результате модификации ферментов высокомолекулярными соединениями происходит протяженная «обшивка» их структуры полимерами, увеличивающая стабильность структуры ферментных производных. По центрам белковой модификации низкомолекулярными соединениями могут развиваться дополнительные взаимодействия, повышающие эффективность лечебного использования таких производных. Направленный мутагенез оптимизирует аминокислотный состав белковой цепи, а воздействие наноструктур способствует дозированному выделению активного начала и приданию терапевтическому производному новых полезных свойств. Достижение этого эффекта не имеет пока универсальных принципов осуществления и проверяется эмпирически. Для выявления общих правил конструирования лечебных ферментных средств применяются методы компьютерного моделирования. Экспериментальная оценка данных модификации ферментов связана с тем, что при этом может происходить как стабилизация биокатализатора, так и инактивация ферментов, вызванная воздействием агентов микроокружения (рис. 1). Расчетным исследованием *in silico* доказано, как структура нативной бычьей тести-

кулярной гиалуронидазы (рис. 2) в результате достижения высокой степени ее модификации полимерным хондроитинсульфатом (посредством многоточечного взаимодействия — рис. 3) стабилизирует модифицированную форму фермента [22], укрепляя его структуру и экранируя от неблагоприятных воздействий ингибитора. Более того, в зависимости от топографии молекулярной структуры белка центры присоединения модификатора подразделяются на несколько уровней доступа для модифицирующего взаимодействия. Получение *in silico* методом гомологичного моделирования 3D-модели бычьей тестикулярной гиалуронидазы позволяет проводить ее расчетный докинг с гликозаминогликановыми лигандами (рис. 4) [23]. Обнаружение при этом перехода обратимого ингибирования биокатализатора в необратимое указывает на наличие в структуре фермента возможных пороговых взаимодействий, выявление которых значимо для направленной регуляции функционирования гиалуронидазы на сосудистой стенке и составления экспериментально проверяемых рекомендаций получения новых модифицированных ферментных средств терапевтического назначения.

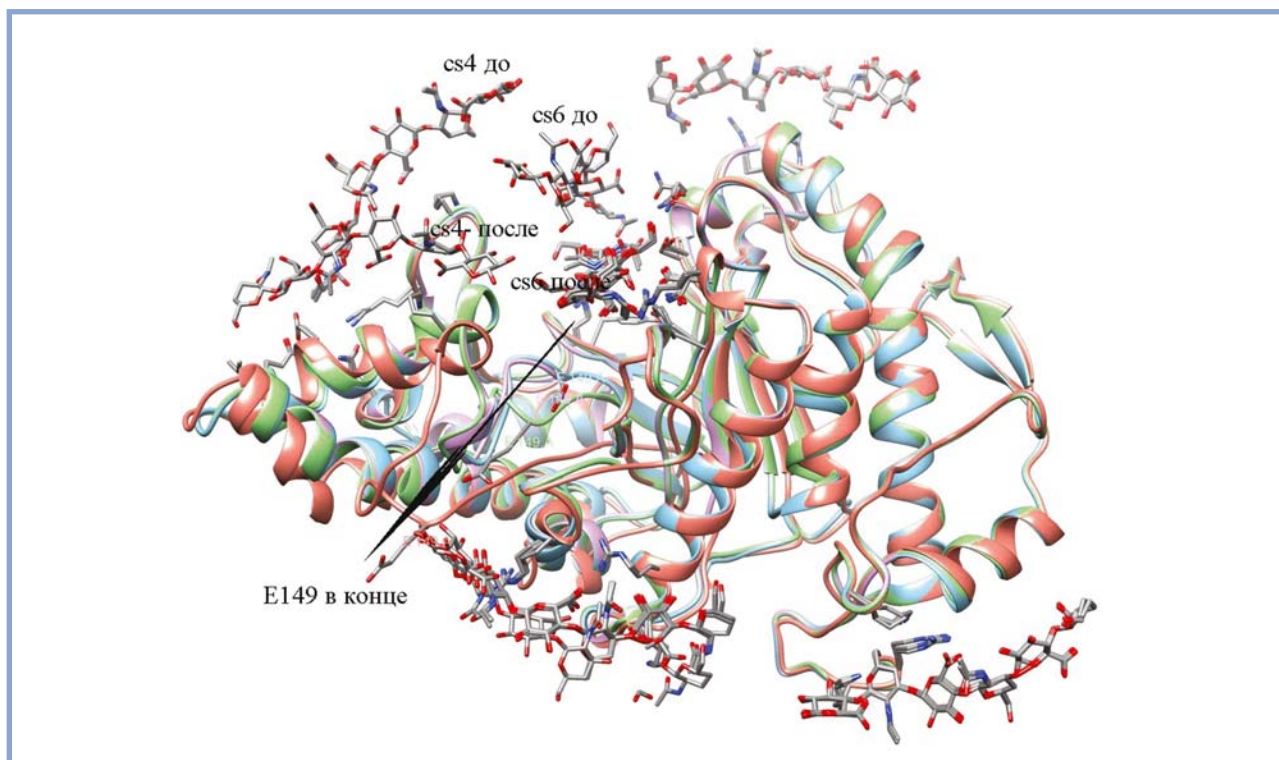
Для снижения потерь ферментативной активности при модификации предлагаются мягкие методы ее проведения, регулирование активности на разных стадиях сайт-специфического конъюгирования [8] и проведение связывания компонентов *in vivo* (в самом организме) [21] с сохранением достоверной фармакологической активности лекарственного начала. Именно остаточная активность определяет перспективность разработки новых модифицированных белковых терапевтических средств.

Таким образом, использование разнообразных модификаторов направлено на сохранение ферментами их каталитически активной структуры для достижения достоверной и высокой лечебной эффективности этих производных. Обилие и широта накопленных результатов такой базы данных модификации ферментов позволяет целенаправленно использовать ее для получения конкретных производных биокатализаторов с тщательным контролем их иммунологических и токсичных свойств в рамках комплексных биофармацевтических разработок.

Возможность ликвидации и блокирования отмеченных выше клинических нарушений разрабатываемыми биохимическими средствами повышает значимость методов вычислительной химии в конструировании новых лекарственных производных высокомолекулярной природы.

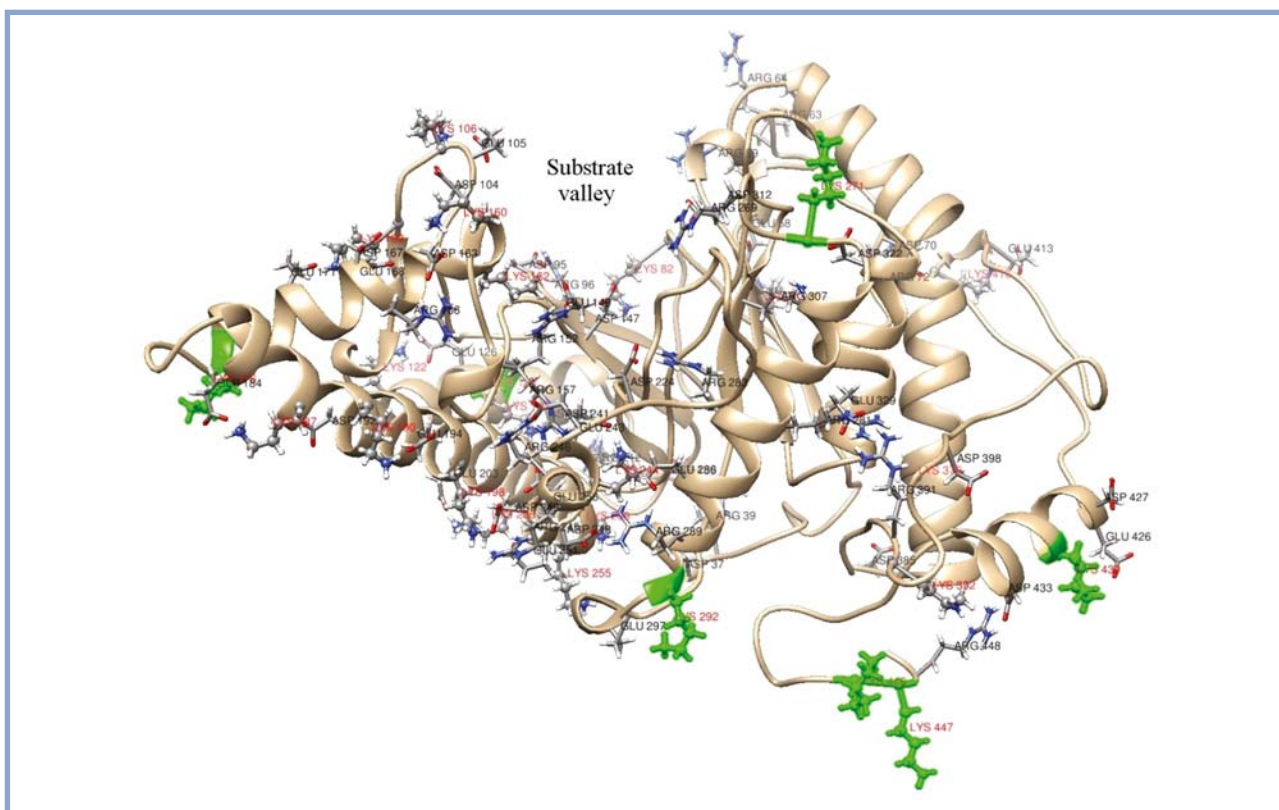
#### **Ферментные производные, противодействующие окислительному стрессу**

Развитие многих патологий инициируется и сопровождается окислительным стрессом. Это обусловило интенсивное исследование и применение антиоксидантов, особенно в кардиологии. Наиболее эффективными являются антиоксидантные ферменты — супероксиддисмутаза (СОД), каталаза (КАТ), глутатионпероксидаза [3, 24]. Обнаружена связь между сосудистым воспалением, дисфункцией эндотелия, риском сердечно-сосудистых нарушений и окислительным стрессом [25]. Отмечаются патофизиологическая роль окислительного стресса при систолической и диастолической сердечной недостаточности [26], действие окислительного стресса как ключевого механизма действия медиатора при гипертензии [27]. Снижение окислительного стресса у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом ST-сегмента на электрокардиограмме (STEMI) способствовало эффективности применяемой терапии [28].



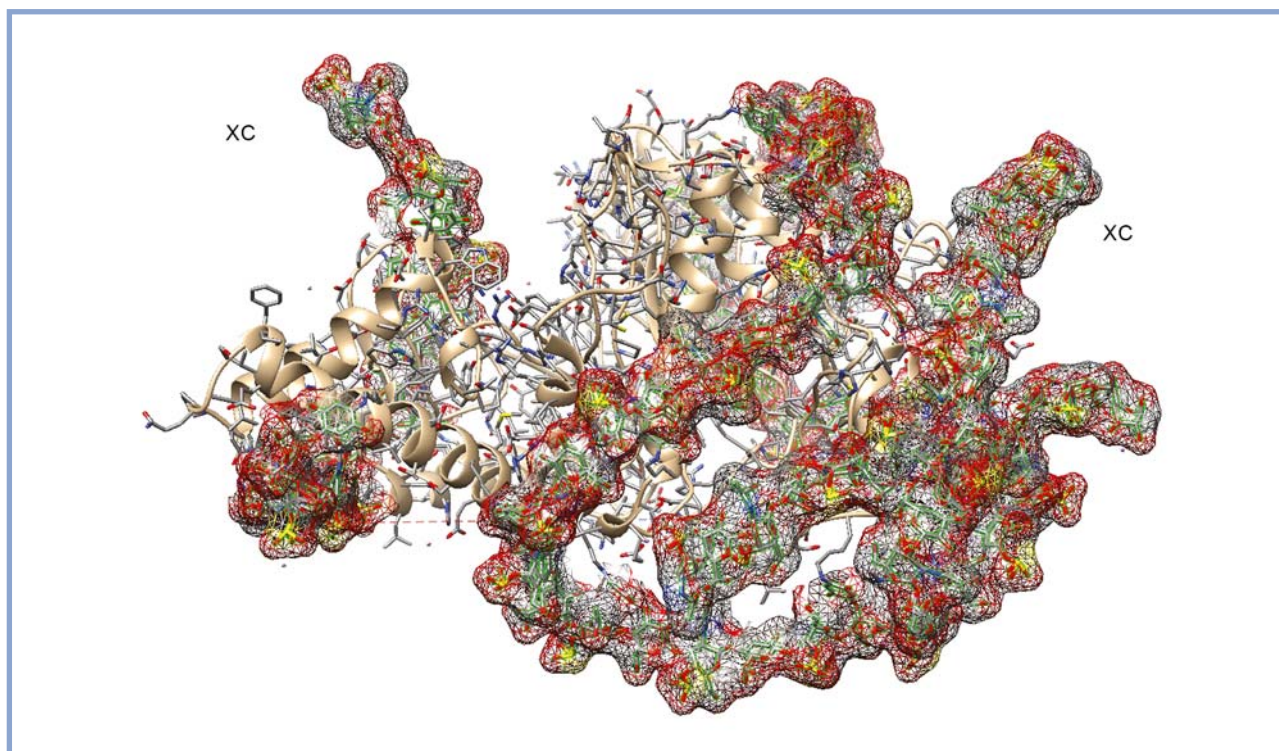
**Рис. 1.** Схематическое представление развития необратимых конформационных изменений молекулы бычьей тестикулярной гиалуронидазы при взаимодействиях с гексахаридами (тримерами) хондроитинсульфата.

Вхождение тримеров хондроитинсульфата (обозначенных как cs4 и cs6) в зону активного центра фермента (на рисунке показано их расположение до и после вхождения) ведет к перемещению ответственных за катализ аминокислотных остатков E149 и D147 на периферию молекулы биокатализатора, деформации его активной структуры и инактивации.



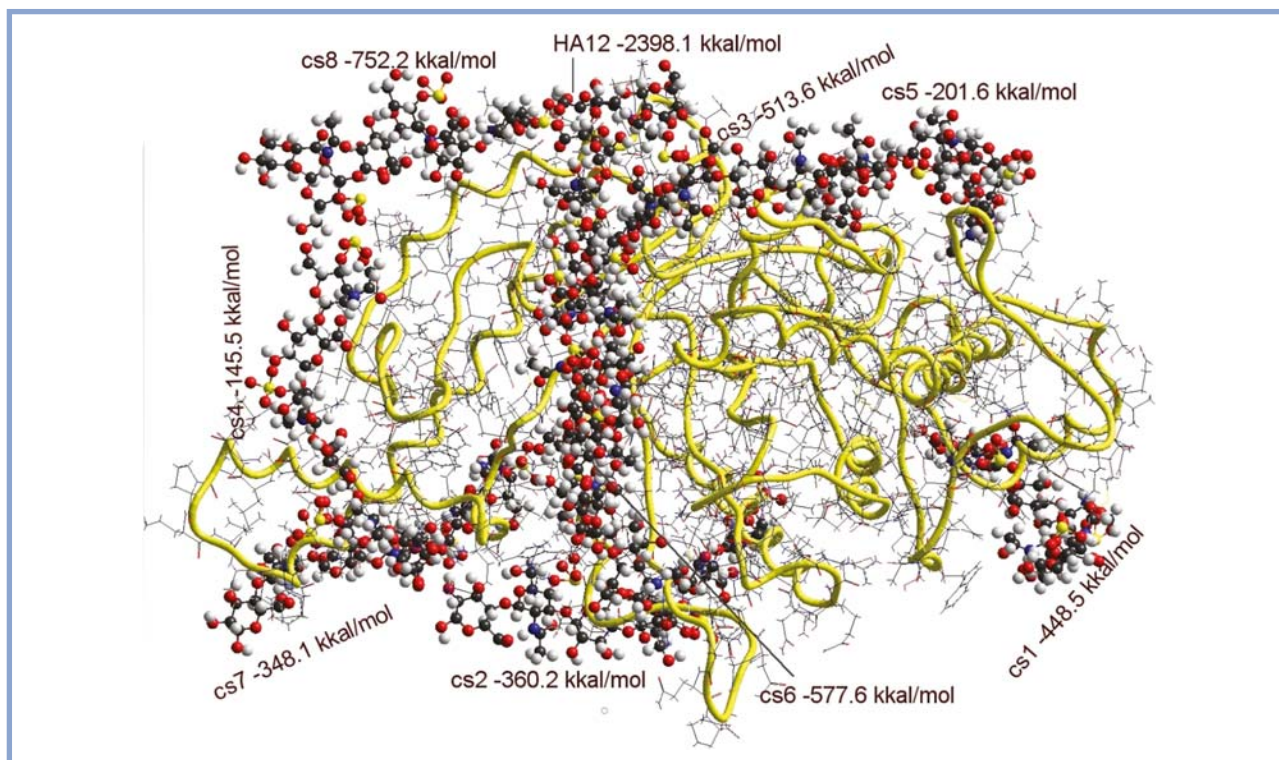
**Рис. 2.** Вид трехмерной структуры нативной бычьей тестикулярной гиалуронидазы.

На 3D-модели фермента показано расположение аминокислотных остатков лизина, аргинина, глутаминовой и аспарагиновой аминокислот. Шесть остатков лизина первого уровня доступа (наиболее доступных для поверхностной модификации фермента) окрашены в зеленый цвет.



**Рис. 3.** Иллюстрация 3D-модели бычьей тестикулярной гиалуронидазы, ковалентно модифицированной двумя цепями хондроитинсульфата (представлен в виде сетчатого образования).

Структура фермента (в ленточном виде и в форме отрезков) стабилизируется и экранируется полимерными формами хондроитинсульфата (указанного на рисунке как XC) от неблагоприятных воздействий. Образование представленного конъюгата достигается глубокой модификацией биокатализатора по его 19 поверхностным остаткам лизина.



**Рис. 4.** Иллюстративное представление восьми центров связывания хондроитинсульфатных лигандов (обозначенных как cs1, cs2, cs3 и т.д.) на молекулярной поверхности 3D-модели бычьей тестикулярной гиалуронидазы.

Ее белковая цепь обозначена желтым цветом с указанием величин свободных энергий связывания лигандов при 0 град К. Додекамерный фрагмент субстрата — гиалуронан (HA12) приведен в центре изображения (главная ось инерции гиалуронана направлена по вертикали), он погружен в область активного центра бычьей тестикулярной гиалуронидазы (ее ось инерции направлена по горизонтали).

Для усиления антиоксидантного эффекта против патологического действия окислительного стресса СОД и КАТ были модифицированы фолиевой кислотой посредством ее активации карбодимидом. В результате увеличилось захват модифицированных ферментов активированными макрофагами и активность биокатализаторов [29]. Повышение термостабильности СОД, ее устойчивости к действию экстремальных рН, трипсинолиза достигалось модификацией фермента низкомолекулярным гепарином [18]. Лечение диабетических крыс конъюгатами СОД с полимерами укрепило антиоксидантный статус животных [30]. Достоверное снижение травматического мозгового поражения у мышей было достигнуто после введения конъюгата каталазы с антителами против молекулы межклеточной адгезии-1 (по сравнению с действием каталазы и антител по отдельности) [31]. Отмеченные подходы нацелены на получение модифицированных форм на основе антиоксидантного биокатализатора одного вида.

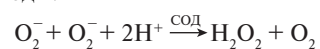
С развитием нанотехнологий для предупреждения и ослабления окислительного стресса стали предлагаться супрамолекулярные ансамбли с разной антиоксидантной активностью [32]. Они служат для доставки антиоксидантных ферментов, проявления эффекта собственной антиоксидантной активности и ограничения пространства антиоксидантных взаимодействий. Комбинации биомолекул в таких ансамблях обеспечивают их мультифункциональность, быстродействие и нацеленность на очаг поражения. Для предупреждения нейродегенеративных заболеваний предлагаются наночастицы с антиоксидантной активностью [33]. Это новый этап развития антиоксидантной терапии для предупреждения и лечения заболеваний, сопровождающихся окислительным стрессом.

Обнаружена КАТ- и СОД-активность антител (IgG) у пациентов с вторично-прогрессирующей формой рассеянного склероза как компенсаторный ответ на снижение активности антиоксидантных ферментов в клетках больных с этим заболеванием нервной системы [34]. Подчеркнем значимость интервала эффективных доз антиоксидантов, поскольку обработка ими (в больших концентрациях) клеточных культур (мезенхимальные стволовые клетки эндометрия человека) на стадии G0/G1 клеточного цикла замедляет инициацию синтеза ДНК и блокирует клетки в поздней G1-фазе цикла без генотоксического эффекта [35]. При антиоксидантной обработке клеток на стадии синтеза ДНК происходит дозозависимое образование разрывов ДНК, замедление стадии синтеза и блокирование клеток в фазе G2/M. Отмеченный генотоксический эффект пролиферирующих клеток позволяет авторам вводить понятие антиоксидантного стресса, когда понижение физиологически обусловленного уровня активных форм кислорода в клетках с увеличенным уровнем антиоксидантов приводит к нарушению системного сигналинга и регуляции жизненно важных процессов.

Для нацеленной доставки СОД и КАТ к эндотелию используется специфический наноноситель PASCET [36]. КАТ, встроенная в PASCET, эффективно защищает эндотелиальные клетки от повреждения пероксидом водорода, смягчает отек легких и уменьшает инфильтрацию лейкоцитов на мышинной модели легочного поражения, вызванного эндотоксином. СОД, связанная с PASCET, смягчает индуцированную цитокинами провоспалительную активацию эндотелия и вызванное эндотоксином воспаление легких. Получение нанозима электростатическим связыванием СОД 1 с катионным блок-сополимером (поли(L-лизин)-

поли(этиленгликоль)) с последующим ковалентным сшиванием комплекса натриевой солью 3,3'-дителиобис(сульфосукцинимидилпропионата) позволило получить производное, более эффективное (в сравнении с нативным ферментом) в снижении проявлений увеита у кроликов [37]. Результаты перспективны для потенциального лечения глазных воспалительных нарушений. Использование наноносителей оказалось продуктивным для повышения эффективности экспериментальной терапии как отдельными видами ферментов, так и их комбинациями.

Сочетанное применение антиоксидантных биокатализаторов более эффективно, чем по отдельности. Это обусловлено большей глубиной антиоксидантного действия комбинации ферментов и получением при этом вполне безопасных продуктов. Сопряженное действие СОД и КАТ ведет к нейтрализации супероксид-радикала и детоксикации пероксида водорода с образованием молекулярного кислорода и воды:



Суммарно:



Конъюгирование СОД с КАТ через гликозаминогликан эндотелиального гликокаликса хондроитинсульфат привело к получению биферментного производного супероксид-дисмутаза-хондроитинсульфат-каталаза (СОД-ХС-КАТ) внеклеточного действия [38]. Полученный конъюгат обладал сопряженной активностью антиоксидантных ферментов СОД и КАТ, связанных друг с другом через ХС, содержание которого в зонах атеросклеротического поражения сосудов заметно увеличивается, способствуя сродству биферментного производного к потенциальным очагам атеросклеротического и воспалительного поражения сосудистой стенки. Надмолекулярная структура СОД-ХС-КАТ определила его в разряд нанообъектов. Физические, химические, биологические свойства нанообъектов приобретают уникальный, а иногда и неожиданный характер, в частности из-за квантово-механического эффекта, вносимого этими структурами. Приобретенная биферментным конъюгатом надмолекулярная структура превращала его в наночастицу, свойства которой зависели от ее молекулярного размера. Производное СОД-ХС-КАТ ингибировало агрегацию тромбоцитов, индуцированную различными по механизму действия агентами (аденозиндифосфатом, серотонином, пептидным агонистом тромбинового рецептора), тогда как нативные СОД и КАТ, свободный ХС таким эффектом не обладали [38]. Вклад в ингибирование тромбоцитарной агрегации вносила и ферментативная активность СОД-ХС-КАТ, и приобретенная им наноструктура. В отношении агрегации тромбоцитов наноконъюгат СОД-ХС-КАТ проявил свойства наночастицы. Отмечалось и высокое антитромботическое действие производного: его эффективность проявлялась в дозах, на два порядка меньших, чем для нативных СОД и КАТ, и на порядок меньших для их модифицированных ХС-форм, введенных как по отдельности, так и в смеси. Важно подчеркнуть, что ковалентное конъюгирование СОД с КАТ обеспечивало одновременное присутствие СОД- и КАТ-активности в очаге поражения, что не достигалось при введении разнообразных смесей ферментных производных [39]. Повышенная выживаемость животных при эндотоксическом шоке у

крыс (индуцированном внутривенным болюсом липополисахарида) наблюдалась при использовании биферментного конъюгата СОД-ХС-КАТ, причем не только при превентивном, но и при лечебном (введение терапевтика после введения липополисахарида) режиме его поступления в организм [40]. Эти результаты существенно расширяли границы потенциального медицинского применения ферментных производных, сходных с конъюгатом СОД-ХС-КАТ.

Интерес к получению многоферментных ансамблей имеет свою историю. Известно приготовление конъюгата трипсина и химотрипсина (в молекулярном соотношении 1:1) посредством их связывания N-сукцинимидилпиридилдитиопронионом [41], что повышало устойчивость производного к трипсинолизу. Сходным образом конъюгировали энлазу с фосфоглицератмутазой [42]. Сшивкой глутаровым альдегидом получали конъюгат СОД-КАТ, проявивший защитное действие против ишемии (реперфузии) на изолированном сердце крысы [43]. Для защиты гемоглобина против воздействия свободных радикалов (при пересадке клеток с кислородной поддержкой посредством применения белкового производного) был получен конъюгат гемоглобина с антиоксидантными ферментами СОД и КАТ благодаря присоединению этих компонентов друг к другу с помощью дикарбоксиметилированного полиэтиленгликоля [44]. Полученный аддукт отличали высокое значение молекулярной массы (около 1000 kDa) и заметная остаточная активность СОД- (70%) и КАТ- (90%) компонентов. Для придания получаемым белковым ансамблям способности проникать в клетки стали использовать технологию генной и белковой инженерии. Созкспрессией соединенных генов удалось получить трехфункциональный белковый конъюгат с активностью Mn-СОД, КАТ и способностью вхождения в клетки [45]. Рекombинантный химерный белок, обладающий пероксидазной и СОД-активностью, проявил кардиопротекторные свойства на изолированном сердце крысы с модельным окислительным стрессом, вызванным пероксидом водорода [46, 47]. Кардиопротекторный эффект подтверждался нормализацией частоты сердечных сокращений, поддержанием контрактильной функции миокарда и предупреждением губительного действия окислительного стресса. Благодаря снижению уровня окисли-

тельного стресса у мышей (индуцированного ионизирующим излучением в летальных дозах 5–10 Гр) посредством внутривенного введения экзогенного пероксиредоксина-6 был продемонстрирован радиопротекторный эффект [48]. Значение фактора изменения дозы составило 1,45. Экзогенные пероксиредоксины обнаружили высокую эффективность защиты клеток костного мозга и быстрого восстановления форменных элементов крови после воздействия ионизирующего излучения. Представленные данные демонстрируют развитие подходов по внеклеточной и внутриклеточной защите от окислительного стресса модифицированными белковыми производными, полученными методами химического и биологического синтеза. Следует подчеркнуть тенденцию к заметному увеличению их молекулярных размеров и включению биокатализаторов в мультиферментные ансамбли.

## Заключение

Исследование и разработка модифицированных производных белков медицинского назначения интенсивно ведутся для облегчения течения и устранения многих нозологий. Заметны достижения в изучении конъюгатов антитело-лекарство и мультиферментных ансамблей. После включения модифицированных биокатализаторов в клиническую практику тромболитической терапии [49], углубления исследований сосудистой стенки [50] заметнее стали успехи в биомедицинской разработке модифицированных ферментных антиоксидантов. Их отличают положительные результаты в коррекции метаболических нарушений кардиологического профиля. Исследования разных групп модифицированных ферментов и белков имеют тенденцию к увеличению молекулярных размеров изучаемых производных и соединению ферментов в мультикомпонентные комплексы и ансамбли.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты 15-04-03584 и 18-015-00056) и Министерства здравоохранения Российской Федерации.*

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чазов Е.И., Смирнов В.Н., Торчилин В.П. Направленный транспорт лекарств: проблемы и перспективы. *Журнал Всесоюзного химического общества им. Д.И. Менделеева*. 1987;XXXII(5):485-487. [Chazov EI, Smirnov VN, Torchilin VP. Drug targeting delivery: problems and perspectives. *Zhurnal D.I. Mendeleev Vsesojuzn chem society*. 1987;XXXII(5):485-487. (In Russ.)].
2. Maksimenko AV, Tischenko EG. New thrombolytic strategy: bolus administration of tPA and urokinase-fibrinogen conjugate. *Journal of Thrombolysis and Thrombolysis*. 1999;7(3):307-312. <https://doi.org/10.1023/A:1008939428688>
3. Maksimenko AV. Experimental antioxidant bioterapy for protection of the vascular wall by modified forms of superoxide dismutase and catalase. *Current Pharmaceutical Design*. 2005;11(16):2007-2016. <https://doi.org/10.2174/1381612054065756>
4. Maksimenko AV. Development and application of targeted therapeutic protein conjugates. *Russian Journal of General Chemistry*. 2014;84(2):357-363. <https://doi.org/10.1134/S1070363214020376>
5. Van Geel R, Wijdeven MA, Heesbeen R, Verkade JM, Wasiel AA, van Berkel SS, van Delft FL. Chemoenzymatic conjugation of toxic payloads to the globally conserved N-glycan of native mAbs provides homogenous and highly efficacious antibody-drug conjugates. *Bioconjugate Chemistry*. 2015;26(11):223-2242. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.5b00224>
6. Ong GL, Ettenson D, Sharkey RM, Marks A, Baumal R, Goldenberg DM, Matters MJ. Galactose-conjugated antibodies in cancer therapy: properties and principles of action. *Cancer Research*. 1991;51(6):1619-1626.
7. Nakamura S, Kato A. Multi-functional biopolymer prepared by covalent attachment of galactomannan to egg-white proteins through naturally occurring Maillard reaction. *Die Nahrung*. 2000;44(3):201-206. [https://doi.org/10.1002/15213803\(20000501\)44:201::AID-FOOD201>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/15213803(20000501)44:201::AID-FOOD201>3.0.CO;2-S)
8. Wang L, Yuan L, Wang H, Liu X, Li X, Chen H. New strategy for reversible modulation of protein activity through site-specific conjugation of small molecule and polymer. *Bioconjugate Chemistry*. 2014;25(7):1252-1260. <https://doi.org/10.1021/bc5000934>
9. Soucek J, Pouchkova P, Gtrohalm J, Plocova D, Hlouskova D, Zadinova M, Ulbrich K. Poly[N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide] conjugates of bovine pancreatic ribonuclease (RNase A) inhibit growth of human melanoma in nude mice. *Journal of Drug Targeting*. 2002;10(3):175-183. <https://doi.org/10.1080/10611860290022606>
10. Harris J, Jacobson F, Jocheim C, Amphlett G, Francissen K, McLeod L. Uniting small-molecule and biologic drug perspectives: analytical characterization and regulatory consideration for antibody-drug conjugates. *Bio-Process International*. 2015;13(8):4-14.

11. Wooge C. Process challenges of antibody-drug conjugates. *BioProcess International*. 2014;12(suppl 3):28-31.
12. Howard CB, Fletcher N, Honston ZH, Fuchs AV, Boase NR, Simpson JD, Raftery LJ, Ruder T, Jones ML, de Bakker CJ, Mahler SM, Thurecht KJ. Overcoming instability of antibody-nanomaterial conjugates: next generation targeted nanomedicines using bispecific antibodies. *Advanced Healthcare Materials*. 2016;5(16):2055-2068. <https://doi.org/10.1002/adhm.201600263>
13. Freitas DS, Abrahao-Neto J. Biochemical and biophysical characterization of lysozyme modified by PEGylation. *International Journal of Pharmaceutics*. 2010;393(1-2):111-117. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.03.036>
14. Kultti A, Zhao C, Singha NC, Zimmerman S, Osgood RJ, Symons R, Jiang P, Li X, Thompson CB, Infante JR, Jacobetz MA, Tuveson DA, Frost GI, Shepard HM, Huang Z. Accumulation of extracellular hyaluronan by hyaluronan synthase 3 promotes tumor growth and modulates the pancreatic cancer microenvironment. *BioMed Research International*. 2014; Article ID 817613. <https://doi.org/10.1115/2014/817613>
15. Mero A, Schiavon M, Veronese FM, Pasut G. A new method to increase selectivity of transglutaminase mediated PEGylation of salmon calcitonin and human growth hormone. *Journal of Controlled Release*. 2011;154(1):27-34. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.04.024>
16. Kejik Z, Briza T, Kralova J, Pouchkova P, Kral A, Martasek P, Kral V. Coordination conjugates of therapeutic proteins with drug carriers: a new approach for versatile advanced drug delivery. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2011;21(18):5514-5520. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.06.101>
17. Dilgimen AS, Mustafaeva Z, Demchenko M, Kaneko T, Osada Y, Mustafaev M. Water-soluble covalent conjugates of bovine serum albumin with anionic poly(N-isopropyl-acrylamide) and their immunogenicity. *Biomaterials*. 2001;22(17):2383-2392. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(00\)00425-7](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(00)00425-7)
18. Zhang HW, Wang FS, Shao W, Zheng XL, Qi JZ, Cao JC, Zhang TM. Characterization and stability investigation of Cu,Zn-superoxide dismutase covalently modified by low molecular weight heparin. *Biochemistry (Moscow)*. 2006;71(suppl 1):96-100. <https://doi.org/10.1134/s0006297906130165>
19. Wu FL, Yeh TH, Chen YL, Chiu YC, Cheng JC, Wei MF, Shen LG. Intracellular delivery of recombinant arginine deiminase (rADI) by heparin-binding hemagglutinin adhesion peptide restores sensitivity in rADI-resistant cancer cells. *Molecular Pharmaceutics*. 2014;11(8):2777-2786. <https://doi.org/10.1021/mp5001372>
20. Ashrafi H, Amini M, Mohammadi-Samani S, Ghasemi Y, Azadi A, Tabanden MR, Kamali-Sarvestani E, Daneshamouz S. Nanostructure L-asparaginase-fatty acid bioconjugate: synthesis, preformulation study and biological assessment. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2013;62:180-187. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2013.08.028>
21. Xie D, Yao C, Wang L, Min W, Xu J, Xiao J, Huang M, Chen M, Liu B, Li X, Jiang H. An albumin-conjugated peptide exhibits potent anti-HIV activity and long in vivo half-life. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2010;54(1):191-196. <https://doi.org/10.1128/AAC.00976-09>
22. Максименко А.В., Турашев А.Д., Бибилашвили Р.Ш. Стратификация центров присоединения хондроитинсульфата к ферменту на 3D-модели бычьей тестикулярной гиалуронидазы и эффективный размер гликозаминогликановой оболочки модифицированного белка. *Биохимия*. 2015;80(3):348-357. [Maksimenko AV, Turashev AD, Bibilashvili RSh. Stratification of chondroitin sulfate binding sites in 3D-model of bovine testicular hyaluronidase and effective size of glycosaminoglycan coat of the modified protein. *Biochemistry (Moscow)*. 2015;80(3):348-357. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1134/S0006297915030049>
23. Максименко А.В., Бибилашвили Р.Ш. Конформационные переходы на 3D-модели бычьей тестикулярной гиалуронидазы при молекулярном докинге с гликозаминогликановыми лигандами. *Биоорганическая химия*. 2018;44(2):147-157. [Maksimenko AV, Bibilashvili RSh. Conformational transitions in 3D-model of bovine testicular hyaluronidase during molecular docking with glycosaminoglycan ligands. *J Bioorgan chemistry*. 2018;44(2):165-172. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1134/S1068162018020048>
24. Maksimenko AV, Vavaev AV. Antioxidant enzymes as potential targets in cardioprotection and treatment of cardiovascular diseases. Enzyme antioxidants: the next stage of pharmacological counterwork to the oxidative stress. *Heart International*. 2012;7(1):14-19. <https://doi.org/10.4081/hi2012.e3>
25. Siti HN, Kamisah Y, Kamsah J. The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease. *Vascular Pharmacology*. 2015;71:40-56. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2015.03.005>
26. Münzel T, Gori T, Keane JF, Jr, Maack C, Daiber A. Pathophysiological role of oxidative stress in systolic and diastolic heart failure and its therapeutic implications. *European Heart Journal*. 2015;36(38):2555-2564. <https://doi.org/10.1093/eurheart/ehv305>
27. Brito R, Castillo G, Gonzalez J, Valls N, Rodrigo R. Oxidative stress in hypertension: mechanisms and therapeutic opportunities. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 2015;123(6):325-335. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1548765>
28. Ekelof S, Jensen SE, Rosenberg J, Gögenur I. Reduced oxidative stress in STEMI patients treated by primary percutaneous coronary intervention and with antioxidant therapy: a systematic review. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2014;28(2):173-181. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.06.054>
29. Lee S, Murthy N. Targeted delivery of catalase and superoxide dismutase to macrophages using folate. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2007;360(1):275-279. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.06.054>
30. Mansuroglu B, Derman S, Yaba A, Kizilbey K. Protective effect of hemically modified SOD on lipid peroxidation and antioxidant status in diabetic rats. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2015;72:79-87. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.07.039>
31. Lutton EM, Razmpour R, Andrews AM, Canella LA, Son YJ, Shuvaev VV, Muzykantov VR, Ramirez SH. Acute administration of catalase targeted to ICAM-1 attenuates neuropathology in experimental traumatic brain injury. *Scientific Reports*. 2017;7(1):3846-3860. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03309-4>
32. Richard PU, Duskey JT, Stolarov S, Spulber M, Palivan CG. New concepts to fight oxidative stress: nanosized three-dimensional supramolecular antioxidant assemblies. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2015;12(9):1527-1545. <https://doi.org/10.1517/17425247.2015.1036738>
33. Sandhir R, Yadav A, Sunkaria A, Singhal N. Nano-antioxidants: an emerging strategy for intervention against neurodegenerative conditions. *Neurochemistry International*. 2015;89:209-226. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2015.08.011>
34. Кротенко Н.М., Смирнова Л.П., Меднова И.А., Синянский Л.Е., Кротенко Н.Р., Иванова С.А. Каталазная и супероксиддисмутазная активность абзимов пациентов с рассеянным склерозом. *Acta Naturae*. 2016;2:180. [Krotenko NM, Smirnova LP, Mednova IA, Sinyanskiy LE, Krotenko NR, Ivanova SA. Catalase and superoxide dismutase activity of abzymes in patients with multiple sclerosis. *Acta Naturae*. 2016;2:180. (In Russ.)]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
35. Люблинская О.Г., Смирнова И.С., Пуговкина Н.А., Корниенко Ю.С., Зенин В.В., Никольский Н.Н. Ответ мезенхимальных стволовых клеток эндометрия человека на антиоксидантный стресс. *Acta Naturae*. 2016;2:51. [Lyubinskaya OG, Smirnova IS, Pugovkina NA, Kornienko YuS, Zenin VV, Nikolsky NN. The response of human endometrial mesenchymal stem cells against antioxidant stress. *Acta Naturae*. 2016;2:51. (In Russ.)]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
36. Hood ED, Chorny M, Greineder CF, Alferiev I, Levy RJ, Muzykantov VR. Endothelial targeting of nanocarriers loaded with antioxidant enzymes for protection against vascular oxidative stress and inflammation. *Biomaterials*. 2014;35(11):3708-3715. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.01.023>
37. Kost OA, Beznos OV, Davydova NG, Manickam DS, Nikolskaya II, Guller AE, Binevski PV, Chesnokova NB, Shekhter AB, Klyachko NL, Kabanov AV. Superoxide dismutase 1 nanozyme for treatment of eye inflammation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016;5194239. <https://doi.org/10.1155/2016/5194239>
38. Максименко А.В., Ваваев А.В., Бурячковская Л.И., Мох В.П., Учитель И.А., Лакомкин В.Л., Капелько В.И., Тищенко Е.Г. Биофармакология ферментных конъюгатов: вазопротекторная активность супрамолекулярного производного супероксиддисмутазы-хондроитинсульфат-каталаза. *Acta Naturae*. 2010;2(4):90-103. [Maksimenko AV, Vavaev AV, Buryachkovskaya LI, Mokh VP, Uchitel IA, Lakomkin VL, Kapelko VI, Tishchenko EG. Biopharmacology of enzyme conjugates: vasoprotective activity of supramolecular superoxide dismutase-chondroitin sulfate-catalase derivative. *Acta Naturae*. 2010;2(4):90-103. (In Russ.)].
39. Maksimenko AV, Golubykh VL, Tishchenko EG. The combination of modified antioxidant enzymes for anti-thrombotic protection of vascular wall: the significant of covalent connection of superoxide dismutase and catalase activities. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2004;56(11):1463-1468. <https://doi.org/10.1211/0022357044544>
40. Maksimenko AV. Widening and elaboration of consecutive research into therapeutic antioxidant enzyme derivatives. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016;2016:3075695. <https://doi.org/10.1155/2016/3075695>
41. Rajput YS, Gupta MN. A conjugate of trypsin and chymotrypsin. *Applied Biochemistry and Biotechnology*. 1987;16:201-210. <https://doi.org/10.1007/BF02798367>



42. Nazarian KB, Siminian SZ, Kazarian BA, Perez P, Climent F. Purification of enolase and phosphoglycerate mutase from human brain and formation of a bienzymatic complex from them. *Biokhimiia*. 1995;60(5):746-753. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7662801>
43. Mao GD, Thomas PD, Lopaschuk GD, Poznansky MJ. Superoxide dismutase (SOD)-catalase conjugates. Role of hydrogen peroxide and the Fenton reaction in SOD toxicity. *The Journal of Biological Chemistry*. 1993;268(1):416-420. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8380162>
44. Nadithe V, Bae YH. Synthesis and characterization of hemoglobin conjugates with antioxidant enzymes via poly(ethylene glycol) cross-linker (Hb-SOD-CAT) for protection from free radical stress. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2010;47(5):603-613. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2010.08.007>
45. Luangwattananun P, Yamoy S, Eiamphungporn W, Sondtawee N, Bülow L, Ayudhya CI, Prachayasittikul V. Engineering of novel tri-functional enzyme with MnSOD, catalase and cell-permeable activities. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2016;85:451-459. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.01.020>
46. Karaduleva EV, Mubarakshina EK, Sharapov MG, Volkova AE, Pimenov OY, Ravin VK, Kokoz YM, Novoselov VI. Cardioprotective effect of modified peroxiredoxins in retrograde perfusion of isolated rat heart under conditions of oxidative stress. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016;160(5):639-642. <https://doi.org/10.1007/s0026893314040128>
47. Шарапов М.Г., Новоселов В.И., Равин В.К. Получение химерного фермента, совмещающего активность супероксиддисмутазы и пероксидазы. *Биохимия*. 2016;81(4):571-579. [Sharapov MG, Novoselov VI, Ravin VK. Construction of a fusion enzyme exhibiting superoxide dismutase and peroxidase activity. *Biochemistry*. 2016;81(4):571-579. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1134/S0006297916040131>
48. Sharapov MG, Novoselov VI, Fesenko EE, Bruskov VI, Gudkov SV. The role of peroxiredoxin 6 in neutralization of X-ray mediated oxidative stress: effects on gene expression, preservation of radiosensitive tissue and postradiation survival of animals. *Free Radical Research*. 2017;51(2):148-166. <https://doi.org/10.1080/10715762.2017.1289377>
49. Максименко А.В. Кардиологические биофармацевтики в концепции направленного транспорта лекарств: практические результаты и исследовательские перспективы. *Acta Naturae*. 2012;4(3):76-86. [Maksimenco AV. Cardiological biopharmaceuticals in the conception of drug targeting delivery: practical results and research perspectives. *Acta Naturae*. 2012;4(3):76-86. (In Russ.)].
50. Максименко А.В. Молекулярные аспекты трансляционной кардиологии в исследованиях сосудистой стенки. *Кардиология*. 2017;57(7):66-79. [Maksimenco AV. Molecular aspects cardiology in vascular wall research. *Kardiologija*. 2017;57(7):66-79. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2017.7.10008>

## Влияние химиотерапии на длину теломеров у больных раком молочной железы, страдающих артериальной гипертензией

Н.А. ДОРОШУК, А.Д. ДОРОШУК, М.В. ВИЦЕНЯ, С.В. ГАВРЮШИНА, Е.В. ОШЕПКОВА, Ф.Т. АГЕЕВ, А.Ю. ПОСТНОВ, И.Е. ЧАЗОВА

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Рак молочной железы (РМЖ) — одно из самых распространенных злокачественных заболеваний у женщин. Противоопухолевая терапия вызывает укорочение теломеров. Малоизученными остаются вопросы влияния противоопухолевой терапии на длину теломеров у женщин с различными молекулярными типами РМЖ и артериальной гипертензией (АГ). **Цель исследования** — изучить влияние противоопухолевой терапии на длину теломеров у женщин с различными молекулярными типами РМЖ и АГ. **Материал и методы.** В исследование включали женщин с различными молекулярными типами РМЖ. Всем больным проведено общеклиническое обследование. Группу сравнения составили практически здоровые женщины. Длину теломерных повторов хромосом определяли методом количественной полимеразно-цепной реакции в реальном времени до и после химиотерапии. **Результаты.** Длина теломерных повторов хромосом у женщин с РМЖ была достоверно снижена ( $p < 0,05$ ) до начала лечения. За время химиотерапии у женщин с наличием АГ достоверно уменьшилась длина теломеров: на  $16,2 \pm 4,5\%$  ( $p < 0,05$ ) — у пациенток с HER2+ РМЖ и на  $12,4 \pm 3,8\%$  ( $p < 0,05$ ) — с тройным негативным РМЖ. У женщин с нормальным уровнем артериального давления достоверного уменьшения длины теломеров не отмечено ( $p = 0,22$ ). **Заключение.** Противоопухолевая терапия вызывает укорочение длины теломеров у женщин с различными молекулярными типами РМЖ с наличием АГ, что может провоцировать развитие и усугубление сердечно-сосудистых заболеваний.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, артериальная гипертензия, укорочение теломеров.

## Effect of chemotherapy on the length of telomeres in patients with breast cancer suffering from arterial hypertension

N.A. DOROSHCHUK, A.D. DOROSHCHUK, M.V. VITSENYA, S.V. GAVRYUSHINA, E.V. OSHCHERKOVA, F.T. AGEEV, A.YU. POSTNOV, I.E. CHAZOVA

Institute of the Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov of National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

**Ключевые слова:** рак молочной железы, артериальная гипертензия, укорочение теломеров.

Breast cancer (BC) is one of the most common malignant neoplasm in women. Antitumor therapy causes telomere shortening. The effects of antitumor therapy on telomere length in women with different molecular types of breast cancer and arterial hypertension (AH) remain poorly studied. **Objective:** to study the effect of antitumor therapy on telomere length in women with different molecular types of breast cancer and hypertension. **Materials and methods:** the study included women with various molecular types of breast cancer. All patients underwent clinical examination. The comparison group consisted of practically healthy women. The length of telomeric repeats of chromosomes was determined by the method of quantitative polymerase chain reaction in real time before and after chemotherapy. **Results:** The length of telomeric chromosome repeats in women with breast cancer was significantly reduced ( $p < 0,05$ ) before the start of treatment. During chemotherapy in women with hypertension, the length of telomeres was significantly reduced: by  $16.2 \pm 4.5\%$  ( $p < 0,05$ ) in patients with HER2 + breast cancer and by  $12.4 \pm 3.8\%$  ( $p < 0,05$ ) — with triple negative breast cancer. In women with a normal level of arterial blood pressure there was no significant decrease in the length of telomeres ( $p = 0,22$ ). **Conclusion:** antitumor therapy causes a shortening of the telomere length in women with different molecular types of breast cancer with the presence of hypertension, which can provoke the development and aggravation of cardiovascular diseases.

**Key words:** breast cancer, arterial hypertension, telomere shortening.

### Сведения об авторах:

**Дорошук Александр Дмитриевич** — к.б.н., научный сотрудник отдела биохимии свободнорадикальных процессов ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: doroshchuk\_n@mail.ru; тел.: +7(495)414-6513

**Виценья Марина Вячеславовна** — к.м.н., научный сотрудник отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: marinsvitsenya@gmail.com; тел.: +7(916)591-3633

**Ошепкова Елена Владимировна** — д.м.н., проф., главный научный сотрудник лаборатории мониторинга программ снижения смертности от ССЗ научно-организационного отдела ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

**Гаврюшина Светлана Валерьевна** — к.м.н., врач-кардиолог консультативно-диагностического отделения НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

**Агеев Фаиль Таипович** — д.м.н., проф., главный научный сотрудник отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

**Постнов Антон Ювенальевич** — д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории патоморфологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: anton-5@mail.ru; тел.: +7(495)414-6811

**Чазова Ирина Евгеньевна** — д.м.н., проф., acad. РАМН, директор НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: info@cardioweb.ru; тел.: +7(495)414-6975

**Контактная информация:**

**Дорошук Наталья Александровна** — к.м.н., врач-генетик кабинета медицинской генетики ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: natador28@mail.ru; тел.: +7(916)279-6381

Рак молочной железы (РМЖ) — одно из самых распространенных злокачественных заболеваний у женщин. По данным Всемирной организации здравоохранения, РМЖ составляет 11,9% всех случаев рака в мире и является причиной 1,6% смертей в год [1]. С 1970-х гг. достижения в области технологий скрининга и лечения привели к значительному снижению смертности от РМЖ [2]. Известно, что своевременная неоадьювантная и адьювантная терапия (химиотерапия (ХТ), таргетная терапия, гормонотерапия, лучевая терапия) снижает риск смерти на 50%. В случае ранней диагностики РМЖ вероятность выздоровления превышает 90%. Успехи в лечении РМЖ позволяют улучшить выживаемость, но связанная с противоопухолевой терапией кардиотоксичность остается серьезной проблемой. Сердечно-сосудистые осложнения не только ограничивают использование высокоэффективных методов лечения, но и негативно влияют на качество и продолжительность жизни больных. Несмотря на усилия кардиоонкологии — нового направления медицины, охватывающего широкий спектр проблем патогенеза, диагностики, профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии [3], механизмы их развития и прогрессирования до конца не изучены. Активно ведутся исследования, направленные на выявление предикторов возникновения кардиотоксических эффектов, что позволит найти эффективные подходы к недопущению их развития.

Теломеры — это ДНК-белковые структуры, находящиеся на линейных концах хромосом, содержащие многократно повторяющуюся шестинуклеотидную последовательность ДНК (TTAGGG) [4]. Теломеры обеспечивают целостность генома во время репликации. При достижении длины теломеров критических значений происходит апоптоз клетки [4]. Известно, что у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями длина теломеров короче, чем у сопоставимых по возрасту здоровых лиц [5, 6]. Ранее нами было показано влияние окислительного стресса на изменение длины теломеров у лиц с различным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и больных ишемической болезнью сердца [7]. Доказано, что короткие теломеры связаны с повышенным риском развития онкологических заболеваний [8]. В ряде исследований продемонстрировано уменьшение длины теломеров в процессе ХТ [9].

Цель данной работы — исследование влияния противоопухолевой терапии на длину теломеров у женщин с различными молекулярными типами РМЖ и артериальной гипертензией (АГ).

**Материал и методы**

В исследовании приняли участие 83 женщины с тройным негативным и 55 женщин с HER2 позитивным (HER2+) РМЖ в возрасте от 26 до 75 лет. АГ страдали 20 (24%) женщин с тройным негативным и 22 (40%) женщины с HER2+ РМЖ (см. таблицу). До начала ХТ провели общеклиническое обследование всех больных. Кровь для измерения длины теломеров в лейкоцитах брали у всех больных до начала ХТ, а также после проведения в течение 12 нед 8 курсов ХТ доксорубицином, цисплатином и паклитакселом у больных тройным негативным РМЖ ( $n=59$ ) и через 12 нед еженедельного введения трастузумаба и паклитаксела у больных HER2+ РМЖ ( $n=51$ ).

Так как с возрастом длина теломерных повторов в хромосомах уменьшается [10], проводилось сравнительное исследование длины теломеров у больных РМЖ до начала противоопухолевой терапии и у практически здоровых лиц (142 женщины) соответствующего возраста.

ДНК из цельной крови выделяли с использованием набора для выделения ДНК ДНК-Экстран-1 (ЗАО «Синтол» Россия). Длину теломерных повторов хромосом определяли методом количественной полимеразно-цепной реакции в реальном времени [11]. Амплификацию в реальном времени проводили на анализаторе нуклеиновых кислот BIO-RAD CFX 96 Real-Time System (Syngapore). Исследование каждого образца повторяли 3 раза. Расчет относительной длины теломеров по сравнению с альбумином производился на основании формулы:  $2^{(-\Delta Ct)}$ ,  $\Delta Ct = Ct_{\text{теломеров}} - Ct_{\text{альбумина}}$ . Результаты представлены как процент к калибратору. В качестве калибратора использовали случайную ДНК.

**Статистическая обработка данных**

Статистическую обработку результатов проводили в программе SPSS 21.0 («SPSS Inc.», США). При сравнении групп по количественному признаку использовали параметрический  $t$ -критерий Стьюдента, по качественному —

**Клиническая характеристика больных**

Параметр	HER2+ РМЖ	Тройной негативный РМЖ
Количество, $n$	55	83
Возраст, лет ( $M \pm SD$ )	52 ± 6,2	46,6 ± 6,2
Артериальная гипертензия, $n$ (%)	22 (40)	20 (24)
Дислипидемия, $n$ (%)	38 (69)	46 (55,4)
Курение, $n$ (%)	9 (16,4)	14 (16,8)
Ожирение, $n$ (%)	15 (27,3)	16 (19,2)

Примечание. РМЖ — рак молочной железы.

критерий  $\chi^2$  и точный критерий Фишера. Параметры, имеющие нормальное распределение признака, представлены в виде среднего значения и доверительного интервала (Mean; 95% CI). Статистически значимыми считали значения  $p < 0,05$ .

## Результаты

У больных РМЖ до начала лечения длина теломеров была снижена в среднем на  $19,4 \pm 3,6\%$  ( $p < 0,001$ ) по сравнению со здоровыми женщинами соответствующего возраста (рис. 1). Не было выявлено различий в длине теломеров у женщин с различными типами РМЖ: в группе тройного негативного —  $78,0 \pm 2,8$ , HER2+  $79,7 \pm 3$  относительных единиц (о.е.).

Длина теломеров у больных РМЖ до начала ХТ не зависела от наличия АГ: в общей группе у больных с АГ —  $81,1 \pm 3,6$  о.е., без АГ —  $78 \pm 3,5$  о.е. ( $p = 0,3$ ). Данные закономерности сохранялись в группах с различными типами РМЖ. Так, в группе с HER2+ РМЖ длина теломеров у женщин с АГ составила  $77,3 \pm 8,3$  о.е., без АГ —  $81,5 \pm 9,1$  о.е. ( $p = 0,08$ ), а в группе тройного негативного —  $78,5 \pm 5,4$  о.е и  $78,0 \pm 7,9$  о.е ( $p = 0,95$ ) соответственно.

В процессе ХТ отмечено укорочение длины теломеров в обеих группах. В группе женщин с тройным негативным РМЖ произошло укорочение теломеров на  $8,3 \pm 2,8\%$  ( $p = 0,04$ ), в группе HER2+ РМЖ — на  $7,1 \pm 3,0\%$  ( $p = 0,05$ ) (рис. 2, а).

На изменение длины теломеров в процессе ХТ повлияло наличие АГ. У 39 пациенток, страдающих АГ, за время ХТ длина теломеров сократилась на  $12,5 \pm 3,8\%$  ( $p < 0,05$ ). У женщин с нормальным уровнем артериального давления достоверного уменьшения длины теломеров не отмечено ( $p = 0,22$ ). Данная закономерность показательна как для женщин с HER2+, у которых уменьшение относительной длины теломеров при наличии АГ составило  $16,2 \pm 4,5\%$  ( $p < 0,05$ ) (рис. 2, б), так и для пациенток с тройным нега-

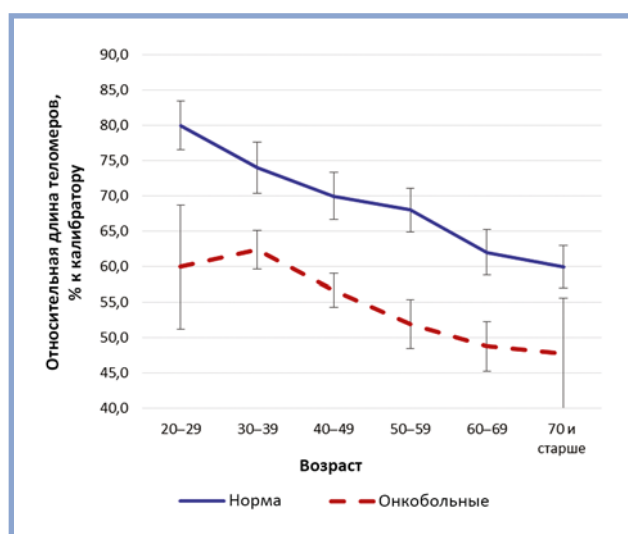


Рис. 1. Длина теломеров в различных возрастных группах у здоровых женщин (синяя кривая) и женщин с различными типами РМЖ до начала химиотерапии (красная кривая).

РМЖ — рак молочной железы.

тивным РМЖ — уменьшение на  $12,4 \pm 3,8\%$  при наличии АГ ( $p < 0,05$ ) (рис. 2, в).

## Обсуждение

Теломеры обеспечивают стабильную репликацию клеток, предохраняют хромосомы от слияния, а также участвуют в концевой недорепликации ДНК [4]. Во время деления клетки длина теломерных концов хромосомом сокращается на 30—200 пар оснований [10]. При укорочении хромосомом до определенного размера индуцируются процессы клеточного старения [11]. Различные заболевания невоспалительного генеза сопровождаются укорочением длины теломерных повторов хромосом [12]. Это характерно, например, для сахарного диабета 2-го типа [13], заболеваний сердечно-сосудистой системы [7], злокачественных новообразований [14], в частности РМЖ [15]. В нашем исследовании продемонстрировано относительное укорочение длины теломеров у больных РМЖ еще до начала противоопухолевого лечения по сравнению с сопоставимыми по возрасту здоровыми женщинами. Это согласуется с данными других авторов, свидетельствующими о том, что короткие теломеры являются фактором риска развития онкологических заболеваний, в том числе РМЖ [16].

Ранее описывалось уменьшение длины теломеров в процессе проведения ХТ у больных РМЖ [17], что, вероятно, связано с прямым повреждающим действием препаратов как на опухолевые, так и на гемопоэтические клетки [18]. Однако в некоторых работах не наблюдалось значимого изменения длины теломеров при ХТ [18]. В нашем исследовании укорочение теломеров отмечалось в процессе противоопухолевой терапии независимо от ее режима, обусловленного молекулярным типом РМЖ. Важным фактором, влияющим на уменьшение длины теломеров на фоне ХТ, явилось наличие АГ: статистически значимое укорочение теломеров произошло лишь в группе женщин, страдающих АГ. Ранее в исследовании R. M'kacheh и соавт. было показано значительное укорочение теломерных повторов хромосомом после проведения лучевой терапии у пациентов с лимфомой Ходжкина только при наличии АГ [19].

Развитие злокачественного новообразования сопровождается интенсификацией свободнорадикальных процессов [20] за счет усиления продукции активных форм кислорода [21] и снижения активности супероксиддисмутазы в опухолевых клетках. Активные формы кислорода являются наиболее важными естественными мутагенными факторами в организме, вызывающими генетическую нестабильность в клетках. Многочисленные биохимические реакции, в которых метаболизируется кислород, приводят к образованию вторичных продуктов свободнорадикального окисления, вызывающих окислительную деструкцию ДНК [22]. Помимо этого, развитие окислительного стресса индуцируют цитотоксические препараты, применяемые для лечения злокачественных новообразований. Специфическая противоопухолевая терапия может стать триггером, запускающим механизмы окислительной деструкции ДНК [23], что связано с блокировкой репликации ДНК большинством цитостатиков и вызывает повреждение ДНК [24]. В свою очередь АГ характеризуется как повышенным образованием активных форм кислорода [25, 26], так и снижением активности антиоксидантных ферментов, в результате чего инициируется развитие

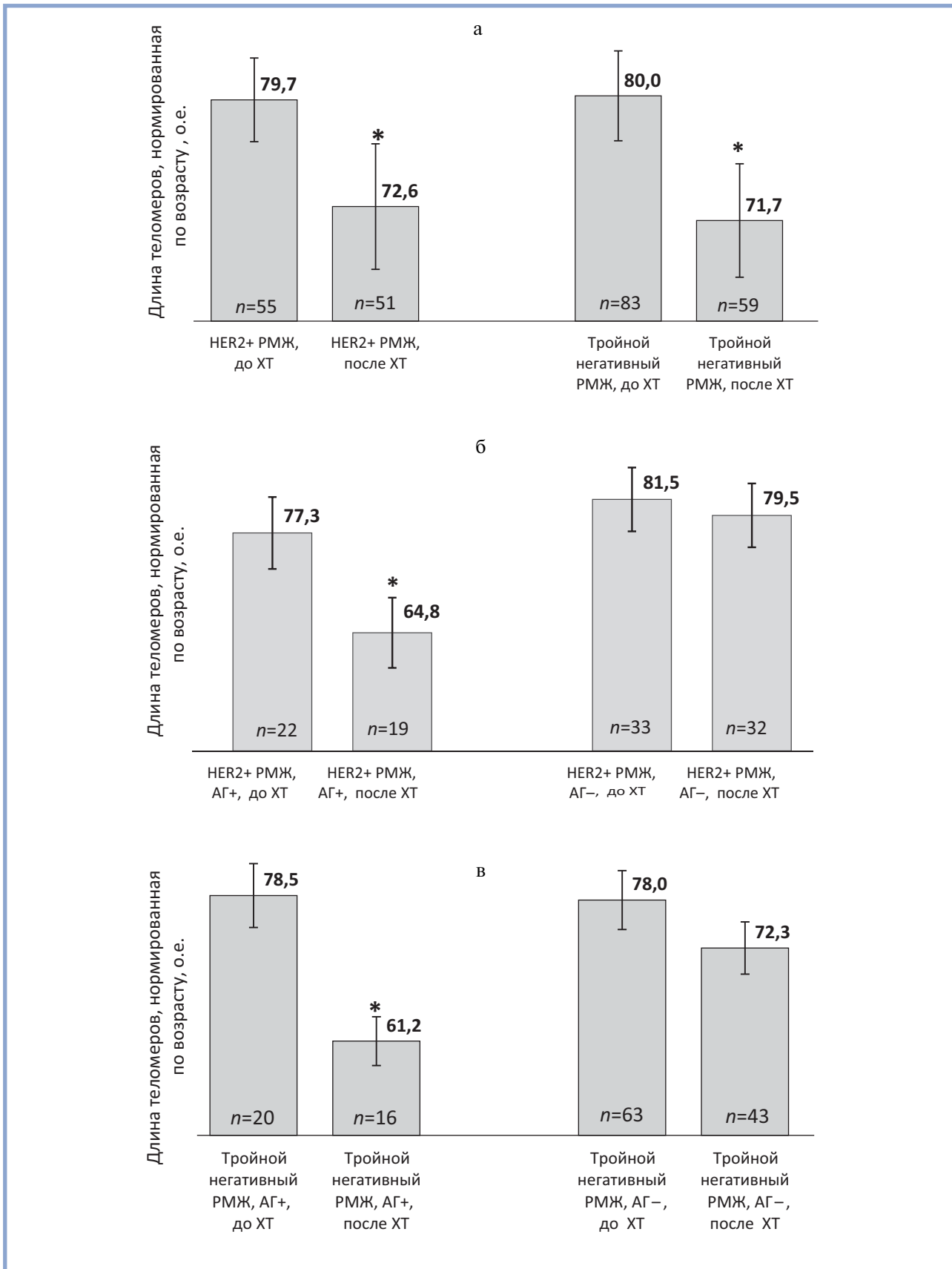


Рис. 2. Изменение длины теломеров,  $p < 0,05$ .

а — на фоне химиотерапии у женщин с HER2+ и тройным негативным РМЖ; б — в процессе ХТ у больных HER2+ РМЖ в зависимости от наличия АГ; в — в процессе ХТ у больных тройным негативным РМЖ в зависимости от наличия АГ.

окислительного стресса [20, 26]. Вероятно, специфическая противоопухолевая терапия у пациенток с АГ, помимо прямого повреждающего действия на гемопоэтические клетки, также ускоряет процессы окислительной

деструкции ДНК за счет интенсификации свободнорадикальных процессов, приводя к укорочению теломеров.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Глобальную битву с раком не выиграть с помощью одного лишь лечения. Всемирная организация здравоохранения. 2014. Ссылка активна на 08.08.18. [The global battle with cancer can not be won with the help of treatment alone. World health organization 2014. Accessed 08.08.18. (In Russ.)]. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/cancer-report-20140203/ru/>
2. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, Mandelblatt JS, Yakovlev AY, Habbema JD, Feuer EJ. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2005;353(17):1784-1792. <https://orcid.org/10.1056/NEJMoa050518>
3. Stellitano A, Fedele R, Barilla S, Iaria A, Rao CM, Martino M. Chemotherapy and cardiotoxicity in hematologic malignancies. *Current Cancer Drug Targets*. 2017;17(4):311-324. <https://orcid.org/10.2174/1568009617666161121141607>
4. Armanios M. Telomeres and age-related disease: how telomere biology informs clinical paradigms. *The Journal of Clinical Investigation*. 2013;123(3):996-1002. <https://orcid.org/10.1172/JCI166370>
5. Yeh JK, Wang CY. Telomeres and telomerase in cardiovascular diseases. *Genes (Basel)*. 2016;7(9):E58. <https://orcid.org/10.3390/genes7090058>
6. Fyhrquist F, Saijonmaa O, Strandberg T. The roles of senescence and telomere shortening in cardiovascular disease. *Nature reviews. Cardiology*. 2013;10(5):274-283. <https://orcid.org/10.1038/nrcardio.2013.30>
7. Дорошук Н.А., Тихазе А.К., Ланкин В.З., Медникова Т.К., Постнов А.Ю., Кухарчук В.В. Влияние окислительного стресса на длину теломерных повторов в хромосомах лейкоцитов крови лиц с различным риском сердечно-сосудистой смерти и больных ИБС. *Кардиологический вестник*. 2017;1:32-36. [Doroshchuk NA, Tikhaze AK, Lankin VZ, Konovalova GG, Mednikova TK, Postnov AY, Kucharchuk VV. The influence of oxidative stress on the length of telomeric repeats in chromosomes of white blood cells in patients with different risk of cardiovascular death and patient with coronary artery disease. *Kardiologicheskij vestnik*. 2017;1:32-36. (In Russ.)].
8. Duggan C, Risques R, Alfano C, Prunkard D, Imayama I, Holte S, Baumgartner K, Baumgartner R, Bernstein L, Ballard-Barbash R, Rabinovitch P, McTiernan A. Change in peripheral blood leukocyte telomere length and mortality in breast cancer survivors. *Journal of the National Cancer Institute*. 2014;106(4):dju035. <https://orcid.org/10.1093/jnci/dju035>
9. Sanoff HK, Deal AM, Krishnamurthy J, Torrice C, Dillon P, Sorrentino J, Ibrahim JG, Jolly TA, Williams G, Carey LA, Drobish A, Gordon BB, Alston S, Hurria A, Kleinhans K, Rudolph KL, Sharpless NE, Muss HB. Effect of cytotoxic chemotherapy on markers of molecular age in patients with breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2014;106(4):dju057. <https://orcid.org/10.1093/jnci/dju057>
10. Aubert G, Hills M, Lansdorp PM. Telomere length measurement: Caveats and a critical assessment of the available technologies and tools. *Mutation Research*. 2012;730(1-2):59-67. <https://orcid.org/10.1016/j.mrfmmm.2011.04.003>
11. Chatterjee S. Telomeres in health and disease. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. 2017;21(1):87-91. [https://orcid.org/10.4103/jomfp.JOMFP\\_39\\_16](https://orcid.org/10.4103/jomfp.JOMFP_39_16)
12. Armanios M. Telomeres and age-related disease: How telomere biology informs clinical paradigms. *The Journal of Clinical Investigation*. 2013;123:996-1002. <https://orcid.org/10.1172/JCI166370>
13. Дорошук Н.А., Ланкин В.З., Тихазе А.К., Одиноква О.А., Конавалова Г.Г., Постнов А.Ю. Окислительный стресс и укорочение теломеров в лейкоцитах крови больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиологический вестник*. 2016;2:56-60. [Doroshchuk NA, Lankin VZ, Tikhaze AK, Odnokova OA, Konovalova GG, Postnov AY. Oxidative stress and telomere shortening in leukocytes of the blood of patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Kardiologicheskij vestnik*. 2016;2:56-60. (In Russ.)].
14. Qu S, Wen W, Shu X-O, Chow W-H, Xiang Y-B, Wu J, Ji B-T, Rothman N, Yang G, Cai Q, Gao YT, Zheng W. Association of leukocyte telomere length with breast cancer risk: nested case-control findings from the Shanghai Women's Health Study. *American Journal of Epidemiology*. 2013;177(7):617-624. <https://orcid.org/10.1093/aje/kws291>
15. Shen J, Gammon MD, Terry MB, Wang Q, Bradshaw P, Teitelbaum SL, Neugut AI, Santella RM. Telomere length, oxidative damage, antioxidants and breast cancer risk. *International Journal of Cancer*. 2009;124(7):1637-1643. <https://orcid.org/10.1002/ijc.24105>
16. Willeit P, Willeit J, Mayr A, Weger S, Oberhollenzer F, Brandstätter A, Kronenberg F, Kiechl S. Telomere length and risk of incident cancer and cancer mortality. *Journal of the American Medical Association*. 2010;304(1):69-75. <https://orcid.org/10.1001/jama.2010.897>
17. Benitez-Buelga C, Sanchez-Barroso L, Gallardo M, Apellániz-Ruiz M, Inglada-Pérez L, Yanowski K, Carrillo J, Garcia-Estevéz L, Calvo I, Perona R, Urioste M, Osorio A, Blasco MA, Rodriguez-Antona C, Benitez J. Impact of chemotherapy on telomere length in sporadic and familial breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2015;149(2):385-394. <https://orcid.org/10.1007/s10549-014-3246-6>
18. Diker-Cohen T, Uziel O, Szyper-Kravitz M, Shapira H, Natur A, Lahav M. The effect of chemotherapy on telomere dynamics: clinical results and possible mechanisms. *Leukemia & Lymphoma*. 2013;54(9):2023-2029. <https://orcid.org/10.3109/10428194.2012.757765>
19. M'kacher R, Girinsky T, Colicchio B, Ricoul M, Dieterlen A, Jeandier E, Heidingsfelder L, Cuceu C, Shim G, Frenzel M, Lenain A, Morat L, Bourhis J, Hempel WM, Koscielny S, Paul JF, Carde P, Sabatier L. Telomere shortening: a new prognostic factor for cardiovascular disease post-radiation exposure. *Radiation Protection Dosimetry*. 2015;164(1-2):134-137. <https://orcid.org/10.1093/rpd/ncu296>
20. Ho E, Karimi Galougahi K, Liu CC, Bhandi R, Figtree GA. Biological markers of oxidative stress: applications to cardiovascular research and practice. *Redox Biology*. 2013;1:483-491. <https://orcid.org/10.1016/j.redox.2013.07.006>
21. Postnov YV, Orlov SN, Budnikov YY, Doroshchuk AD, Postnov AY. Mitochondrial energy conversion disturbance with decrease in ATP production as a source of systemic arterial hypertension. *Pathophysiology*. 2007;14(3-4):195-204. <https://orcid.org/10.1016/j.pathophys.2007.09.002>
22. Andrisic L, Dudzik D, Barbas C, Milkovic L, Grune T, Zarkovic N. Short overview on metabolomics approach to study pathophysiology of oxidative stress in cancer. *Redox Biology*. 2017;14:47-58. <https://orcid.org/10.1016/j.redox.2017.08.009>
23. Sosa V, Moliné T, Somoza R, Paciucci R, Kondoh H, LLeonart ME. Oxidative stress and cancer: an overview. *Ageing Research Reviews*. 2013;12(1):376-390. <https://orcid.org/10.1016/j.arr.2012.10.004>
24. Klaunig JE, Kamendulis LM, Hocevar BA. Oxidative stress and oxidative damage in carcinogenesis. *Toxicologic Pathology*. 2010;38(1):96-109. <https://orcid.org/10.1177/0192623309356453>
25. Fyhrquist F, Saijonmaa O, Strandberg T. Association of leukocyte telomere length with breast cancer risk: nested case-control findings from the Shanghai Women's Health Study. *American Journal of Epidemiology*. 2013;178(4):662-663. <https://orcid.org/10.1093/aje/kws291>
26. Lankin VZ, Tikhaze AK. Role of oxidative stress in the genesis of atherosclerosis and diabetes mellitus: a personal look back on 50 years of research. *Current Aging Science*. 2017;10(1):18-25. <https://orcid.org/10.2174/1874609809666160926142640>

**Реклама на стр. 55**

**Реклама на стр. 56**



<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20181304157>

## Острый коронарный синдром у пациентов, перенесших операцию коронарного шунтирования: современное состояние вопроса

Р.С. ТАРАСОВ, К.В. БАКОВСКИЙ

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

В обзорной статье изложено современное представление о проблеме возникновения острого коронарного синдрома у пациентов, перенесших операцию коронарного шунтирования, факторах риска его развития, методах повторной реваскуляризации миокарда.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, коронарное шунтирование, повторное коронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство.

### Acute coronary syndrome for patients with prior coronary artery bypass grafting: current state of the matter

R.S. TARASOV, K.V. BAKOVSKY

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

The review describes current vision about acute coronary syndrome's problem in patients with prior coronary artery bypass grafting, risk factors for its development, methods of repeated myocardial revascularization.

**Keywords:** acute coronary syndrome, coronary artery bypass grafting, repeat coronary artery bypass grafting, percutaneous coronary intervention.

#### Контактная информация:

**Тарасов Роман Сергеевич** — д.м.н., заведующий лабораторией реконструктивной хирургии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, 650002, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-3882-709X>; e-mail: roman.tarasov@mail.ru; тел.: +7(923)526-0446

**Баковский Кирилл Владиславович** — аспирант ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», <https://orcid.org/0000-0001-8428-4140>; e-mail: bakokv@gmail.com; тел.: +7(923)521-0715

### Введение

В настоящее время коронарное шунтирование (КШ) продолжает оставаться приоритетным методом реваскуляризации миокарда у пациентов с многососудистым поражением. Благодаря современным технологиям, совершенствованию хирургической техники и расширению показаний к этим вмешательствам у более тяжелого контингента больных число операций с каждым годом непрерывно растет, а количество осложнений снижается. Однако частота развития острого коронарного синдрома (ОКС) после КШ на протяжении долгого времени продолжала оставаться на определенном уровне, составляя 3–8% в год [1]. Сейчас же, по результатам некоторых исследований, этот показатель может достигать 11,8% [2] и даже 18% [3]. В результате общее число таких пациентов значительно возросло.

Пациент, поступающий в клинику с ОКС и имеющий в анамнезе КШ, при выборе оптимальной стратегии лечения всегда требует особого подхода. Помимо оценки клинического статуса, стратификации риска и определения сроков коронарнoангиошунтографии, при выполнении последней необходимо оценить динамику состояния коронарного русла и состояние кондуитов. Кроме того, следу-

ет определить целесообразность и метод повторной реваскуляризации миокарда.

Несмотря на то что исследования по изучению клинического статуса, методов лечения и госпитальных исходов данной группы ведутся достаточно давно, все еще остается ряд вопросов, не нашедших окончательных ответов; современные международные рекомендации не содержат достаточного объема информации об этом.

Таким образом, целью данной статьи явилось отражение современного состояния вопроса о механизмах манифестации ОКС в когорте пациентов, имевших КШ в анамнезе, и о методах лечения данного состояния.

### Факторы риска и механизмы развития

Ретроспективное исследование пациентов Средне-го Востока с ОКС, ранее перенесших КШ, включившее 16 750 человек (20-летний регистр), изучало клинические характеристики, госпитальный период и его исходы по сравнению с группой пациентов без КШ в анамнезе. Установлено, что пациенты с КШ в анамнезе были значительно старше ( $60 \pm 11$  лет против  $53 \pm 12$  лет;  $p=0,001$ ), более склонны к артериальной гипертензии — АГ (60,6% против 40,4%;  $p=0,001$ ), сахарному диабету (СД) 2-го типа (59,9% против 40,8%;  $p=0,001$ ), дислипидемии (26,7% против 21,0%;

© Р.С. Тарасов, К.В. Баковский, 2018

$p=0,001$ ), а также имели большую склонность к наличию застойной сердечной недостаточности (14,6% против 7,6%;  $p=0,001$ ), хронической почечной недостаточности (8,1% против 3,1%;  $p=0,001$ ) и постинфарктного кардиосклероза — ПИКС (43,3% против 15,5%;  $p=0,001$ ) [4]. Подобные результаты были получены в ряде других исследований [5, 6].

Также ранее было показано, что риск развития кардиальных осложнений в отдаленном послеоперационном периоде сохраняется в результате прогрессирования атеросклероза в нативном русле и/или поражения шунтов [7–9].

Известно, что наиболее частой причиной повторной реваскуляризации являются поражения аутовенозных шунтов [10], а основная масса неблагоприятных событий после КШ ассоциируется с их субтотальными (75–99%) стенозами [11]. Несмотря на это, большие подкожные вены (БПВ) голени продолжают оставаться кондуктом выбора для значительного количества операций КШ [12]. По времени манифестации дисфункцию венозных шунтов можно разделить на три группы: раннюю, отсроченную и позднюю.

Ранняя дисфункция развивается в сроки от 0 до 30 дней. В этот период облитерируется 15–18% шунтов [13–15]. Наиболее частой причиной является острый тромбоз, который может происходить в результате ошибок в технике забора кондукта, формирования анастомоза или при отсутствии адекватного тока крови [16, 17]. Отсроченная дисфункция развивается в сроки от 30 дней до 1 года. Согласно статистике, в этот период перестает функционировать 15–30% шунтов [18]. Причиной этого является повреждение эндотелия вен в условиях артериальной гемодинамики, к которой вены не приспособлены. В результате происходит пролиферация гладкомышечных клеток (ГМК), ведущая к гиперплазии неоинтимы [17, 19, 20]. Другим механизмом облитерации венозных кондуктов является очаговая лейкоцитарная инфильтрация эндотелия вен, что также способствует потере их просвета [21]. Поздняя дисфункция развивается через 1 год и более после операции. Причиной этого является атеросклероз, которым через 1 год после имплантации поражена значительная часть венозных шунтов [16, 18], развивающийся при отсутствии сосудистых компенсаторных механизмов, которые имеются в нативных артериях [22].

Следует отметить, что 2–5% БПВ голени являются исходно непригодными для шунтирования, а еще 12% имеют патологические изменения, приводящие к снижению кровотока практически вдвое по сравнению с исходно неизменными БПВ [23].

В отличие от венозных процент проходимости артериальных шунтов в отдаленном периоде существенно выше [24, 25]. Артериальные шунты менее подвержены атеросклеротическому поражению [26]; например, во внутренней грудной артерии (ВГА) оно может отсутствовать даже спустя более 20 лет после КШ [24, 27]. Артериальные кондукты меньше травмируются и меньше подвергаются ишемическому воздействию, так как на этапе забора они не удаляются из кровотока [28].

Негативным аспектом, характеризующим аутоартериальные кондукты, является то, что они в большей степени, чем венозные, подвержены спазму. В одном из исследований было выделено 2 типа факторов, влияющих на его образование: факторы первого типа, способные вызывать сильное неконтролируемое сужение сосуда при сохраненном эндотелии, и факторы второго типа, вызывающие спазтику сосуда при повреждении интимы [29]. Кроме того, работа аутоартериальных кондуктов в отличие от аутовенозных в наибольшей степени зависит от выраженности

конкурентного кровотока, а также скорости потока крови по шунту. В связи с этим не рекомендуется использовать в качестве кондукта лучевую или желудочно-сальниковую артерию для нативного сосуда со стенозом менее 90% [30]. Основным же фактором, приводящим к деградации шунтов ВГА в отдаленном периоде, является фиброинтимальная гиперплазия, которая может приводить к сужению шунта на всем протяжении.

Очевидно, что, помимо дисфункции различных кондуктов, причиной возврата стенокардии и манифестации клиники ОКС может быть также прогрессирование атеросклероза в нативном коронарном русле. Особенность процесса атерогенеза в кондуктах по сравнению с нативными артериями в том, что в нативных артериях этот процесс развивается гораздо медленнее и имеет значимые морфологические отличия [31–34]. Также стоит отметить тот факт, что процесс атерогенеза в дистальном коронарном русле протекает значительно медленнее при использовании аутоартериальных кондуктов. Такая особенность связана со способностью артериальных шунтов в отличие от БПВ секретировать вазоактивные вещества, вызывающие вазодилатацию нативных артерий, снижающие вероятность тромбоза, гиперплазии интимы и клеточной миграции в ходе воспаления [35–38].

Таким образом, основными факторами риска развития ОКС у пациентов, которые ранее перенесли КШ, являются возраст старше 60 лет, наличие в анамнезе ПИКС, АГ, СД, дислипидемии и хронической почечной дисфункции. Открытыми вопросами для данной когорты пациентов остаются динамика общего статуса пациентов в период между сроками госпитализации по поводу плановой операции и клиники ОКС, сроки манифестации и вид ОКС после КШ, состояние коронарного русла, динамика прогрессирования коронарного атеросклероза в нативном русле, в шунтах и анастомозах, а также определение основного звена в механизме возникновения острой ишемии сердца после КШ.

## Выбор метода повторной реваскуляризации

В мировой литературе содержится крайне мало информации, касающейся алгоритма выбора стратегии реваскуляризации для пациентов с ОКС, которым ранее было выполнено КШ. В рекомендациях Европейского общества кардиологов по реваскуляризации миокарда 2014 г. указано, что чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) при технической возможности является оптимальным методом для повторной реваскуляризации по сравнению с КШ (класс IIa, уровень доказательности C), за исключением случая, когда имеется непроходимость кондукта левой ВГА к передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) сердца; в этом случае повторное КШ более предпочтительно (класс IIa, уровень доказательности B). Также утверждается, что выполнение ЧКВ на ранее шунтированной нативной артерии более предпочтительно, чем проведение данной процедуры на аутовенозных кондуктах (класс IIa, уровень доказательности C). Однако если такая процедура все же проводится, вместо металлических стентов необходимо использовать стенты с лекарственным покрытием (класс I, уровень доказательности A) с обязательным применением средств дистальной защиты от эмболизации (класс I, уровень доказательности B). Повторное же КШ рекомендовано пациентам с множественными поражениями или окклюзиями шунтов, низкой фрак-

щей выброса, множественными окклюзиями коронарных артерий или отсутствием артериальных шунтов, а также при технической невозможности выполнения ЧКВ [39].

Согласно последним представлениям, ОКС имеет 2 основных формы проявления: ОКС с подъемом сегмента *ST* (ОКСп*ST*) и ОКС без подъема сегмента *ST* (ОКСбп*ST*). Такое деление ОКС носит крайне принципиальный характер в связи с серьезными различиями в стратегии лечения больных с данной патологией.

Согласно рекомендациям 2017 г. Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с инфарктом миокарда, сопровождающимся подъемом сегмента *ST* (ИМп*ST*), стандартом лечения является неотложное выполнение первичного ЧКВ (ПЧКВ) со стентированием инфаркт-зависимой артерии (ИЗА) при помощи стентов с лекарственным покрытием (класс I, уровень доказательности C). Вмешательство на инфаркт-независимых артериях может быть выполнено как во время первичного ЧКВ, так и в любой другой момент времени в рамках настоящей госпитализации (класс IIА). При этом рутинная тромбэкстракция и отсроченное стентирование противопоказаны (класс III) [40].

О применении стратегии первичного ЧКВ, а также госпитальных и отдаленных результатах лечения в группе пациентов с ОКСп*ST* после КШ в мировой литературе имеются противоречивые сведения. В исследовании P. Garg и соавт., включавшем 47 пациентов с ОКСп*ST* с КШ в анамнезе, не было выявлено значимых различий в показателях внутрибольничной (2% против 4%,  $p=0,23$ ), 30-дневной (соотношение шансов 0,54, 95% ДИ 0,17–1,73,  $p=0,301$ ) и однолетней смертности (соотношение шансов 0,77, 95% ДИ 0,31–1,87,  $p=0,56$ ) [41]. В ряде других исследований также не выявлено значимых отличий в сравнении больных с КШ и без КШ в анамнезе [42, 43]. В то же время другие исследования продемонстрировали наиболее высокие значимые показатели 90-дневной (соотношение шансов 1,9, ДИ 95% 1,08–3,33;  $p=0,025$ ) и госпитальной (6,5% против 2,2%;  $p=0,012$ ) смертности в группе с предшествующим КШ [44, 45]. При этом во всех вышеупомянутых исследованиях указано, что все пациенты с ОКСп*ST*, которым ранее было выполнено КШ, имели значительно худший кровоток по шкале TIMI после ЧКВ и более слабый эффект острой реперфузии.

Неоднозначные и единичные сведения в мировой литературе содержатся относительно результатов ПЧКВ на нативной ИЗА и ИЗА, представленной кондуитом. В исследовании P. Garg и соавт. отмечается, что нативные артерии и кондуиты бывают ИЗА с одинаковой частотой (22 и 25 соответственно). О влиянии на частоту смертности и другие значимые неблагоприятные события стентирования нативной артерии и кондуита не сообщается [41]. В исследовании J. Iqbal и соавт. ИЗА в 44% являлась нативная артерия и в 56% — кондуит. При этом авторы сообщают, что в группе пациентов с предшествующим КШ госпитальные результаты после ПЧКВ нативной артерии и ПЧКВ кондуитов не имели значимых различий (6,0% против 4,7%;  $p=0,18$ ) [43]. Напротив, результаты исследования E. Brilakis и соавт. сообщают, что у пациентов, которым ранее было выполнено КШ, нативная артерия как ИЗА встречалась намного чаще кондуитов (62,5 и 37,5% соответственно), а частота развития крупных неблагоприятных кардиоваскулярных событий была значительно более высокой у пациентов, которым ПЧКВ было выполнено на ИЗА, представленной кондуитами (соотношение шансов 1,22, ДИ 95% 1,12–1,32;  $p<0,001$ ) [46].

Сведений о результатах применения повторного КШ в качестве метода реваскуляризации миокарда у пациентов с ОКСп*ST*, развившимся после первичного КШ, в доступной литературе практически не содержится. Очевидно, это связано с тем, что такие случаи возникают крайне редко и нет возможности сформировать регистр для получения адекватных статистических результатов.

ОКСбп*ST* объединяет в себе нестабильную стенокардию (НС) и ИМ без подъема сегмента *ST* (ИМбп*ST*). Данная форма ОКС является наиболее часто встречающейся [47–51], имеет наименее благоприятный отдаленный прогноз [52], чем ОКСп*ST*, и принципиально отличную стратегию лечения. Стратегия лечения пациентов с ОКСбп*ST* полностью основывается на стратификации риска, которая выполняется на основании оценки реакции тропонинов, динамики ЭКГ-изменений, расчета риска по шкалам TIMI и/или GRACE и комплексной оценки клинической картины заболевания. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с ОКСбп*ST* 2015 г., выделяют 4 уровня риска: очень высокий, высокий, промежуточный и низкий. В зависимости от рассчитанного риска для каждого пациента устанавливаются определенные сроки выполнения коронароангиографии (КАГ). Так, для пациентов очень высокого риска показано экстренное вмешательство в сроки до 2 ч, при высоком риске — до 1 сут, при промежуточном риске — до 1–3 сут. При низком же риске вместо КАГ показано выполнение неинвазивных тестов для определения наличия ишемии [53]. Способ и сроки реваскуляризации при ОКСбп*ST* являются нерешенными вопросами современной кардиологии. В настоящее время решение принимается на основании локальных протоколов кардиокоманды с учетом степени риска ОКСбп*ST*, количества пораженных сосудов и возможности определения симптом-зависимого стеноза.

В ретроспективном исследовании C. Held и соавт., включавшем 10 469 пациентов до 80 лет с ОКСбп*ST* после КШ, установлено, что реваскуляризация в течение 14 дней от начала госпитализации связана с заметным снижением смертности в течение 1 года (соотношение шансов 0,67, ДИ 95% 0,56–0,81;  $p<0,001$ ) [54].

Напротив, M. Asgar Ul Haq и соавт. в своем ретроспективном исследовании, включавшем 117 пациентов, сообщают, что стратегия ранней консервативной терапии может быть более приемлема, чем ЧКВ, особенно у пациентов без ангинозных болей и с невысокими баллами по шкале GRACE [55].

В случае выбора КШ как метода повторной реваскуляризации хирургам для минимизации рисков необходимо решить ряд вопросов: безопасный доступ, мобилизация тканей ввиду спаечного процесса, поиск пораженных артерий и кондуитов и выбор нового кондуита для шунтирования.

Исследований, посвященных сравнению результатов повторного КШ и ЧКВ, крайне мало, однако полученные результаты оказались сходными [56–59]. Примером может служить большое ретроспективное наблюдательное исследование, в котором изучали реестр Кливлендской клиники, включавший в себя 2191 пациента с предшествующим КШ, которые подвергались многососудистой реваскуляризации в период 1995–2000 г.; были изучены результаты повторных вмешательств [57]. В группу повторного КШ вошли 1487 пациентов, а в группу ЧКВ — 704 пациента. Не было получено достоверной разницы в уровне частоты 30-дневной смертности между повторным КШ и ЧКВ

(2,8 и 1,7%), но, как и ожидалось, частота периоперационного Q-образующего ИМ была достоверно выше после повторного КШ (1,4 и 0,3%). В течение 5 лет наблюдения частота общей выживаемости была сходной при повторном КШ и ЧКВ (79,5 и 75,3%). После усреднения ЧКВ ассоциировалось с незначительным увеличением риска смертности (отношение рисков 1,47, 95% ДИ 0,94–2,28).

Таким образом, на сегодняшний день в клинической практике при выборе метода повторной реваскуляризации миокарда ЧКВ отдается предпочтение. Однако наличие исследований, показавших сопоставимые отдаленные результаты ЧКВ и повторного КШ, позволяет считать вопрос о приоритетном методе лечения открытым. КШ не является методом выбора повторной реваскуляризации, поскольку его выполнение связано с серьезными техническими сложностями и высоким риском развития интра- и периоперационных осложнений. Для пациентов с ОКСпСТ, которым ранее было выполнено КШ, приоритетным методом реваскуляризации миокарда, как и для пациентов, поступающих с ОКСпСТ *de novo*, является ПЧКВ со стентированием ИЗА независимо от того, будет ли последняя кондуитом или нативной артерией. Открытыми и неизученными остаются вопросы о госпитальных и отдаленных результатах лечения при стратегии первичного ЧКВ, сравнении результатов ПЧКВ нативных артерий с ПЧКВ кондуитов, а также о результатах лечения при стратегии повторного КШ. Для

выборки пациентов с ОКСбпСТ после КШ в современной научной литературе практически не содержится информации о сроках выполнения КАГ и результатах различных стратегий лечения. Несмотря на то что ОКСбпСТ является наиболее частой формой проявления ОКС, данная когорта пациентов не была представлена в крупных исследованиях, а результаты единичных нерандомизированных исследований содержат противоречивые сведения.

## Заключение

Пациенты с ОКС, ранее перенесшие операцию КШ, представляют собой отдельную когорту с рядом нерешенных вопросов, касающихся этиологии, патогенеза, а также методов лечения. Предполагается, что улучшение техники выполнения КШ с приоритетом тотальной артериальной реваскуляризации, применение интраоперационных методов визуализации, совершенствование медикаментозного сопровождения приведет к снижению частоты возникновения ОКС в раннем и отдаленном послеоперационном периодах. Сохраняется острая необходимость в создании алгоритмов для выбора оптимальных способов реваскуляризации миокарда в данной группе пациентов.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Fitzgibbon GM, Kafka HP, Leach AJ, Keon WJ, Hooper GD, et al. NRM Investigators. Coronary bypass graft fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5,065 grafts related to survival and reoperation in 1,388 patients during 25 years. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:616-626.
- Van der Heijden LC, Kok MM, Zocca P, Sen H, et al. Long-Term Outcome of Consecutive Patients With Previous Coronary Bypass Surgery, Treated With Newer-Generation Drug-Eluting Stents. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(3): pii: e007212.
- Nikolsky E, Mehran R, Ohman EM, Bertrand ME, Lincoff AM, et al. Outcomes of patients with acute coronary syndromes and prior coronary artery bypass grafting: analysis from the ACUTY trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55:190-1777.
- Al-Aqeedi R, Asaad N, Al-Qahtani A, et al. Acute coronary syndrome in patients with prior coronary artery bypass surgery: observations from a 20-year registry in a middle-eastern country. *PLoS ONE*. 2012;7:e40571.
- Nikolsky E, McLaurin BT, Cox DA, Manoukian SV, Xu K, Mehran R, Stone GW. Outcomes of patients with prior coronary artery bypass grafting and acute coronary syndromes: analysis from the ACUTY (acute catheterization and urgent intervention triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2012;5:919-926. <https://journals.plos.org/plosone/article/authors?id=10.1371/journal.pone.0040571>
- Alanbaei M, Alsheikh-Ali AA, Aleinati T, Zubaid M, Ridha M, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with acute coronary syndrome and prior coronary artery bypass grafting in a large middle eastern cohort. *Open Cardiovasc Med J*. 2011;5:196-202.
- Hong MK, Mehran R, Dangas G, et al. Are we making progress with percutaneous saphenous vein graft treatment? A comparison of 1990 to 1994 and 1995 to 1998 results. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:150-154.
- Morrison DA, Sethi G, Sacks J, et al. Percutaneous coronary intervention versus repeat bypass surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia: AWESOME randomized trial and registry experience with post-CABG patients. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1951-1954.
- Webb LA, Dixon SR, Safian RD, O'Neill WW. Usefulness of embolic protection devices during saphenous vein graft intervention in a non-selected population. *J Interv Cardiol*. 2005;18(2):73-75.
- Abdel-Karim AR, Da Silva M, Lichtenwalter C. Prevalence and outcomes of intermediate saphenous vein graft lesions: findings from the stenting of saphenous vein grafts randomized-controlled trial. *Int J Cardiol*. 2013;168(3): 2468-2473.
- Halabi AR, Alexander JH, Shaw LK, et al. Relation of early saphenous vein graft failure to outcomes following coronary artery bypass surgery. *Am J Cardiol*. 2005;96:1254-1259.
- Bryan AJ, Angelini GD. The biology of saphenous vein graft occlusion: etiology and strategies for prevention. *Curr Opin Cardiol*. 1994;9:641-649.
- Bourassa MG, Campeau L, Lesperance J, Grondin CM. Changes in grafts and coronary arteries after saphenous vein aortocoronary bypass surgery: results at repeat angiography. *Circulation*. 1982;65:90-97.
- Rosenfeldt FL, He GW, Buxton BF, Angus JA. Pharmacology of coronary artery bypass grafts. *Ann Thorac Surg*. 1999;67:878-888.
- Tsui JC, Dashwood MR. Recent strategies to reduce vein graft occlusion: a need to limit the effect of vascular damage. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002; 23:202-208.
- Barboriak JJ, Pintar K, Van Horn DL, Batayias GE, Kornis ME. Pathologic findings in the aortocoronary vein grafts. A scanning electron microscope study. *Atherosclerosis*. 1978; 29:69-80.
- Waksman R, Koifman E. Embolic protection device for saphenous vein graft intervention: too early to take off the seat belt. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015; 8(3):e002371.
- Domanski MJ, Borkow CB, Campeau L, et al. Prognostic factors for atherosclerosis progression in saphenous vein grafts: the postcoronary artery bypass graft (Post-CABG) trial. Post-CABG Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1877-1883.
- Nwasokwa ON. Coronary artery bypass graft disease. *Ann Intern Med*. 1995; 123:528-545.
- Zavalloni D, Rossi ML, Scatturin M, et al. Drug-eluting stents for the percutaneous treatment of the anastomosis of the left internal mammary graft to left anterior descending artery. *Coron Artery Dis*. 2007;18:495-500.
- Zhou Q, Liao JK. Statins and cardiovascular diseases: from cholesterol lowering to pleiotropy. *Curr Pharm Des*. 2009;15:467-478.
- Hermiller JB, Tenaglia AN, Kisslo KB, et al. In vivo validation of compensatory enlargement of atherosclerotic coronary arteries. *Am J Cardiol*. 1993; 71:665-668.
- Panetta TF, Marin ML, Veith FJ, et al. Unsuspected preexisting saphenous vein disease: an unrecognized cause of vein bypass failure. *J Vasc Surg*. 1992; 15:102-110.
- Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, et al. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med*. 1986;314:1-6.

25. Muneretto C, Negri A, Manfredi J, et al. Safety and usefulness of composite grafts for total arterial myocardial revascularization: a prospective randomized evaluation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125:826-835.
26. Van Son JA, Smedts F, Vincent JG, van Lier HJ, Kubat K. Comparative anatomic studies of various arterial conduits for myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;99:703-707.
27. Barner HB, Barnett MG. Fifteen- to twenty-one-year angiographic assessment of internal thoracic artery as a bypass conduit. *Ann Thorac Surg.* 1994; 57:1526-1528.
28. Merrilees MJ, Sheppard AJ, Robinson MC. Structural features of saphenous vein and internal thoracic artery endothelium: correlates with susceptibility and resistance to graft atherosclerosis. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1988;29:639-646.
29. He GW, Yang CQ, Starr A. Overview of the nature of vasoconstriction in arterial grafts for coronary operations. *Ann Thorac Surg.* 1995;59:676-683.
30. Desai ND, Cohen EA, Naylor CD, Fremes SE. A randomized comparison of radialartery and saphenous-vein coronary bypass grafts. *N Engl J Med.* 2004;351:2302-2309.
31. Mario Gaudino, Charalambos Antoniades, Umberto Benedetto, Saswata Deb, Antonino Di Franco Circulation. *Mechanisms, Consequences, and Prevention of Coronary Graft Failure.* Circulation. 2017;136:1749-1764. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027597>
32. Алякян Б.Г., Бузиашвили Ю.И., Стаферов А.В. и др. Эндоваскулярные методы лечения у больных ИБС с поражением основного ствола левой коронарной артерии. 7-й Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов. *Бюллетень НИИССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.* 2001;199-199. [Alekyan B. G. Endovaskulyarnyye metody lecheniya u bolnykh IBS s porazheniem osnovnogo stvola levooy koronarnoy arterii / B. G. Alekyan, Yu. I. Buziashvili, A. V. Ctaferov [et al.] // *Byulleten NTsSSH im. A. N. Bakuleva RAMN.* 7-y Vserossiyskiy s'ezd serdechno-sosudistykh hirurgov. 2001; 199-199].
33. Беленков Ю.Н., Акчурин Р.С., Савченко А.П., Ширяев А.А. и др. Рентгеноморфологическая характеристика поражения шунтов у больных ИБС после операции аортокоронарного шунтирования. *Кардиология.* 2001;1:4-10. [Belenkov Yu. N. Rentgenomorfologicheskaya harakteristika porazheniya shuntov u bolnykh IBS posle operatsii aortokoronarnogo shuntirovaniya / Yu. N. Belenkov, R. S. Akchurin, A. P. Savchenko, A. A. Shiryaev [et al.] // *Kardiologiya.* 2001; 1:4-10].
34. Бузиашвили Ю.И., Хананашвили Е.М., Бурдули Н.М. и др. Диастолическая функция левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца без инфаркта миокарда в анамнезе до и после операции аортокоронарного шунтирования. *Кардиология.* 2001;12:62-66. [Buziashvili Yu. I. Diastolicheskaya funktsiya levogo zheludochka u bolnykh ishemichekoy boleznyu serdtsa bez infarkta miokarda v anamneze do i posle operatsii aortokoronarnogo shuntirovaniya / Yu. I. Buziashvili, E. M. Hananashvili, N. M. Burduli [i dr.] // *Kardiologiya.* 2001; 12:62-66].
35. Nishioka H, Kitamura S, Kameda Y, Taniguchi S, Kawata T, Mizuguchi K. Difference in acetylcholine-induced nitric oxide release of arterial and venous grafts in patients after coronary bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;116(3):454-459.
36. Prasad A, Zalos G, Mincemoyer R, Schenke WH, Quyyumi AA. *Nitric oxide activity in arterial and venous bypass grafts* [Abstract]. In: Proceedings of the 47<sup>th</sup> Annual Scientific Session (1191-10). American College of Cardiology. 1998.
37. Tarr FI, Sasvári M, Tarr M, Rácz R. Evidence of nitric oxide produced by the internal mammary artery graft in venous drainage of the recipient coronary artery. *Ann Thorac Surg.* 2005;80(5):1728-1731.
38. Endlich PW, Aires RD, Gonçalves RL, Costa ED, de Paula Arantes Ângelo J, Alves LF, da Silva RF, Rezende BA, Cortes SF, Lemos VS. Neuronal nitric oxide synthase-derived hydrogen peroxide effect in grafts used in human coronary bypass surgery. *Clin Sci (Lond).* 2017;131(10):1015-1026. <https://doi.org/10.1042/CS20160642>
39. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2014;35(37):2541-2619.
40. Ibanez B, James S, Ag S, et al. Acute Myocardial Infarction in patients presenting with ST-segment elevation (Management of) ESC Clinical Practice Guidelines 2017. *Eur Heart J.* 2017;1-66. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
41. Garg P, Kamaruddin H, Iqbal J, Wheeldon N. Outcomes of primary percutaneous coronary intervention for patients with previous coronary artery bypass grafting presenting with ST-segment elevation myocardial infarction. *Open Cardiovasc Med J.* 2015;9:99-104.
42. Nikolsky E, Mehran R, Yu J, et al. Comparison of outcomes of patients with ST-segment elevation myocardial infarction with versus without previous coronary artery bypass grafting (from the Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction [HORIZONS-AMI] trial). *Am J Cardiol.* 2013;111(10):1377-1386.
43. Javaid Iqbal, Chun Shing Kwok, Evangelos Kontopantelis, et al. Outcomes following primary percutaneous coronary intervention in patients with previous coronary artery bypass surgery. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016; 9:e003151.
44. Welsh RC, Granger CB, Westerhout CM, et al. Prior coronary artery bypass graft patients with st-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010; 3(3):343-351.
45. Bench TJ, Parikh PB, Jeremias A, et al. The impact of previous revascularization on clinical outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol.* 2013;25(4):166-169.
46. Brilakis ES, Rao SV, Banerjee S, Goldman S, Shunk KA, Holmes DR Jr., Honeycutt E, Roe MT. Percutaneous coronary intervention in native arteries versus bypass grafts in prior coronary artery bypass grafting patients: a report from the National Cardiovascular Data Registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4:844-850. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2011.03.018>
47. Алякян Б.Г., Абросимов А.В. Современное состояние рентгенэндоваскулярного лечения острого коронарного синдрома и перспективы его развития в Российской Федерации. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2013;1:5-9. [B. G. Alekyan, A. V. Abrosimov. The current situation and future of the percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrom in Russian Federation. *Complex problems of cardiovascular system.* 2013; 1: 5-9].
48. Грацианский Н.А. Национальные рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема ST на ЭКГ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2006;5(1):411-440. [Gratsiansky N.A. Natsionalnyie rekomendatsii po lecheniyu ostrogo koronarnogo sindroma bez stoykogo pod'ema ST na EKG. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika (Prilozhenie).* 2006; 5 (1): 411-40].
49. Концевая А.В., Калинина А.М., Колтунов И.Е., Оганов Р.Г. Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в Российской Федерации. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2011; 7(2):158-166. [A.V. Kontsevaya, A.M. Kalinina, I.E. Koltunov, R.G. Oganov. Socio-economic damage by acute coronary syndrome in Russian Federation. *Rational Pharmacother. Card.* 2011; 7 (2):158-66].
50. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics — 2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;127:6-245.
51. Грацианский Н.А., Эрлих А.Д. Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара. *Кардиология.* 2009;7:4-12. [N.A. Gratsiansky, A.D. Erlich. The RECORD Acute Coronary Syndromes Registry. Patients and treatment in hospitals. *Kardiologiya.* 2009; 7: 4-12].
52. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J.* 2005;26(1):18-26.
53. Patrono C, Collet J-P, Mueller C, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2015. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>
54. Held C, Tornvall P, Stenstrand U. Effects of revascularization within 14 days of hospital admission due to acute coronary syndrome on 1-year mortality in patients with previous coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J.* 2007;28:316-325.
55. Asrar UI Haq M, Rudd N, Mian M, et al. Predictors and outcomes of early coronary angiography in patients with prior coronary artery bypass surgery presenting with non-ST elevation myocardial infarction. *Open Heart.* 2014; 1:e000059.
56. Morrison DA, Sethi G, Sacks J, et al. Percutaneous coronary intervention versus repeat bypass surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia: AWESOME randomized trial and registry experience with post-CABG patients. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1951-1954.
57. Brenner SJ, Lytle BW, Casserly IP, Ellis SG, Topol EJ, Lauer MS. Predictors of revascularization method and long-term outcome of percutaneous coronary intervention or repeat coronary bypass surgery in patients with multivessel coronary disease and previous coronary bypass surgery. *Eur Heart J.* 2006;27:413-418.
58. Cole JH, Jones EL, Craver JM, et al. Outcomes of repeat revascularization in diabetic patients with prior coronary surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40:1968-1975.
59. Harskamp RE, Beijl MA, Damman P, et al. Clinical outcome after surgical or percutaneous revascularization in coronary bypass graft failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2012.

# Молекулярные маркеры диагностики сердечной недостаточности

О.О. МИХЕЕВА<sup>1</sup>, С.П. ДОМОГАТСКИЙ<sup>2</sup>, Е.Е. ЕФРЕМОВ<sup>2</sup>, Р.С. ЕСИПОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН, Москва, Россия; <sup>2</sup>Институт экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Современные подходы к диагностике сердечной недостаточности основываются на инструментальных методах оценки состояния пациентов. Наиболее информативным для стратификации рисков сердечно-сосудистой смертности или повторной госпитализации является комплексный анализ измерения концентраций специфических молекулярных маркеров: пептидов и белков, сопутствующих развитию болезни. В обзоре приведены характеристики и рассмотрены данные оценки клинической значимости определения уровня основных маркеров, используемых для диагностики сердечной недостаточности. Отмечается, что по отдельности ни один из них не обладает достаточным значением степени корреляции с развитием клинических проявлений и наилучший результат достигается при сочетанном использовании биомаркеров.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, диагностика, прогноз, биомаркеры, мультимаркерный подход.

## Molecular markers for diagnostics of cardiac failure

О.О. MIKHEEVA<sup>1</sup>, S.P. DOMOGATSKY<sup>2</sup>, E.E. EFREMOV<sup>2</sup>, R.S. ESIPOV<sup>1</sup>

<sup>1</sup>M.M. Shemyakin — Yu.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of RAS, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Institute of Experimental Cardiology of National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Modern approaches to diagnose cardiac failure are based on instrumental methods capable to evaluate a patient's condition. The most informative mean for stratification of cardiovascular mortality risks or probability of repeated hospitalization is the comprehensive analysis of measured concentrations of the specific molecular markers — peptides or proteins, associated with the disease progress. The review contains a list of their parameters and the data on the evaluation of the clinical significance of determination of the major markers levels that are used for cardiac failure diagnostics. It is noted that not a single one of the mentioned markers possesses a sufficient degree of correlation with the manifestation of clinical symptoms, whereas the best prediction can be received during a combined use of these biomarkers.

**Keywords:** cardiac failure, diagnostics, prognosis, biomarkers, multiparameter approach.

### Контактная информация:

**Михеева Ольга Олеговна** — аспирант ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН; e-mail: olga.mikheeva.92@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1721-5134>

**Домогатский Сергей Петрович** — к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунохимии НИИ экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: spdomo@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6527-2440>

**Ефремов Евгений Евгеньевич** — к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунохимии НИИ экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: eugene.efremov2017@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7756-7027>

**Есипов Роман Станиславович** — к.х.н., ст. научный сотрудник ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН; e-mail: esipov@ibch.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3231-5838>

## Введение

Сердечная недостаточность (СН) остается важной проблемой здравоохранения, так как сопряжена с высокой частотой госпитализаций, смертностью и высокими затратами, несмотря на достигнутые успехи в лечении и диагностике данного заболевания. СН встречается у 1–2% взрослого населения [1, 2]. Основными факторами, способствующими развитию СН, являются атеросклеротическое поражение коронарных артерий, артериальная гипертензия, сахарный диабет, генетическая предрасположенность к заболеванию, ожирение и хронические заболевания легких [3]. Первые и наиболее важные изменения миокарда, возникающие вследствие повышения постнагрузки или объемной перегрузки сердца, включают гипертрофию кардио-

миоцитов, ускоренный цикл апоптоза—регенерации клеток и ремоделирование миокарда. Повреждение миокарда запускает несколько сигнальных путей на молекулярном уровне, что приводит к адаптивным реакциям. Из-за активации нейрогормональных каскадов выделяются вазоактивные компоненты (ангиотензин II, эндотелин-1 или вазопрессин). Последующая вазоконстрикция увеличивает внутриклеточную концентрацию кальция в кардиомиоцитах посредством индукции образования циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Чрезмерная концентрация кальция в клетке и повышенная сократительная способность миокарда способствуют нарушениям ритма сердца, в крайних случаях приводящих к внезапной смерти [4]. Переход миоцитов к апоптозу в строго регулируемом сбалансированном клеточном цикле [5] вызывает сначала рассеянную, а позднее диффузную потерю кардиомиоцитов [6]. Эти про-

цессы приводят к уменьшению сократительной функции миокарда желудочков и в конечном счете к развитию СН.

Последние десятилетия отмечены значительными достижениями в области диагностики СН благодаря появлению кардиомаркеров. При высокой распространенности сопутствующих заболеваний, связанных с СН, комплексный подход, использующий определение большого количества кардиомаркеров, перспективен в прогнозировании смертности, стратификации риска и сокращении повторных госпитализаций [7–9].

## Биомаркеры кардиомиоцитов

Натрийуретические пептиды, которые включают мозговой натрийуретический пептид В-типа (BNP) и N-концевой фрагмент его прогормона (NT-proBNP), а также предсердный натрийуретический пептид (ANP), адrenomедуллин и срединный фрагмент прогормона (MR-proANP), в настоящее время являются наиболее широко используемыми маркерами СН. Эти прогормоны высвобождаются при гемодинамическом стрессе и преобразуются в биологически активные натрийуретические пептиды, которые могут противодействовать стрессу, вызывая вазодилатацию, натрийурез и диурез [10]. BNP продуцируется миоцитами при стрессе из pro-BNP путем его распада [11]. После высвобождения BNP связывается с NP-рецептором А, вызывая сигнальный каскад, который инициирует натрийурез, диурез, артериальную вазодилатацию, ингибирование роста сердечных и сосудистых миоцитов. BNP имеет период полураспада 20 мин [12] и выводится из кровообращения посредством эндоцитоза, почечной фильтрации или пассивной экскреции. Диагностическая значимость BNP была продемонстрирована в нескольких исследованиях, в связи с чем данный биомаркер является наиболее широко используемым при диагностике острой СН [13]. NT-proBNP образуется путем расщепления его предшественника pro-BNP, который претерпевает распад при действии двух конвертаз: фурина [14] и корина [15]. NT-proBNP образуется в наибольшей концентрации в левом желудочке, но также обнаруживается в определенном количестве в правом предсердии и правом желудочке. NT-proBNP имеет период полувыведения 60–90 мин и выводится из организма почками [16].

ANP не нашел широкого применения в качестве маркера СН из-за быстрого клиренса, однако его срединный фрагмент (MR-proANP) был идентифицирован как надежный маркер СН [17], так как он деградирует и выводится из кровотока с меньшей скоростью.

Адреномедуллин (ADM) представляет собой 52-аминокислотный пептид. Его уровень повышается из-за повышенной объемной перегрузки и опосредуется вазоактивными гормонами [18]. Однако из-за быстрого выведения из кровотока и короткого периода полураспада (22 мин) использование ADM в качестве обычного биомаркера нецелесообразно [19]. MR-proADM, срединный сегмент предшественника pro-ADM, высвобождается в эквивалентных концентрациях в виде адреномедуллина и, следовательно, является более удобным в использовании ввиду его более длительного периода полураспада [18].

Для использования в диагностике натрийуретические пептиды получают в клетках *E. coli* в составе гибридного белка. В качестве аффинной метки используют последовательность гистидинов на N-конце [20].

## BNP

Первоначально BNP получали из экстракта мозговой ткани свиньи, поэтому он называется «мозговой натрийуретический пептид» [21]. Впоследствии BNP был обнаружен в гораздо больших концентрациях в сердечных тканях [22]. PreproBNP состоит из 134 аминокислот, 26 из которых представляют собой сигнальную последовательность, за которой следует proBNP из 108 аминокислот. Концентрация BNP в плазме крови колеблется в зависимости от заболевания. Наиболее значимое увеличение BNP наблюдается при выраженной дилатации камер сердца [23]. Такие факторы, как возраст, индекс массы тела (ИМТ), функция почек, могут влиять на уровень натрийуретических гормонов, приводя к значениям «серой зоны», поэтому точность интерпретации результатов имеет решающее значение. Для BNP значения «серой зоны» составляют 100–400 пг/мл [24]. У пациентов с ИМТ >35 кг/м<sup>2</sup> быстрое выведение натрийуретических пептидов происходит из-за клиренса рецепторов в адипоцитах, что приводит к снижению уровня BNP в плазме крови [25]. У данной категории пациентов можно использовать более низкие значения BNP (<50 пг/мл) для исключения СН [24].

## NT-proBNP

Уровень NT-proBNP повышается вместе с другими натрийуретическими пептидами при СН. В последние годы количественный анализ уровня NT-proBNP широко используется для диагностики СН. При обследовании 221 пациента, предъявляющих жалобы на одышку, регистрировали значимую корреляцию между уровнем NT-proBNP и стадией СН ( $p < 0,0005$ ) [26]. При анализе уровня NT-proBNP СН была зафиксирована в 24,4%, легочная недостаточность — в 47,5% и в 23,5% случаев наблюдали сочетание сердечной и легочной недостаточности [26]. В некоторых исследованиях было показано, что NT-proBNP превосходит другие натрийуретические пептиды в диагностической точности. Уровни NT-proBNP при госпитализации и выписке у пациентов с хронической СН из группы высокого риска после декомпенсации обладали прогностической значимостью в отношении смертности [27]. Таким образом, NT-proBNP обладает наибольшей ценностью при диагностике и прогнозировании СН по сравнению с другими натрийуретическими пептидами [28].

## Натрийуретический пептид типа А

Диагностическая значимость MR-proANP по сравнению с BNP недавно была продемонстрирована в исследовании Biomarkers in ACute Heart Failure (BACH) [29]. При диагностике острой СН у пациентов с одышкой уровень MR-proANP был не ниже уровня BNP. Объединение MR-proANP и BNP увеличило диагностическую точность с 73,6 до 76,6%. В областях, где BNP и NT-proBNP могут быть менее информативными (ожирение, пожилой возраст, хроническая болезнь почек), MR-proANP увеличивает диагностическую значимость совместно с другими кардиомаркерами [29]. В исследовании «Malmö Diet and Cancer Study» было проанализировано прогностическое значение MR-proANP и пяти других кардиомаркеров в развитии СН или фибрилляции предсердий. Из 5187 участников у 112 было зарегистрировано развитие СН, у 284 развилась фибрилляция предсердий в течение 14 лет наблюдения. MR-proANP, а также С-реактивный белок (CRP) и NT-proBNP были предикторами развития СН независимо от факторов ри-

ска или других маркеров [30]. При сравнении NT-proBNP и MR-proANP в выборке из 525 пациентов с хронической СН всех классов NYHA установлено, что MR-proANP положительно коррелирует с NT-proBNP, возрастом, фракцией выброса и креатинином и является прогностическим предиктором смертности [31]. Таким образом, MR-proBNP в спорных случаях имеет как диагностическую, так и прогностическую ценность при лечении пациентов с СН. При правильном использовании MR-proANP в спорных случаях может помочь в стратификации риска, особенно в сочетании с BNP и другими биомаркерами.

#### Адреномедуллин

В исследовании VASCH была оценена прогностическая значимость MR-proADM у пациентов с острой СН [29]. Результаты исследования продемонстрировали, что MR-proADM ( $\geq 120$  пмоль/л) оказался не хуже, чем BNP ( $\geq 100$  пг/мл), для диагностики острой СН (разница в точности 0,9%). MR-proADM обладает дополнительными преимуществами в случае сложности в интерпретации BNP. I. Kfir и соавт., изучавшие прогностический потенциал MR-proADM у пациентов с СН, продемонстрировали, что при повышении уровня MR-proADM в 3 раза выше риск смертности [32]. Многочисленные исследования, проведенные за последние десятилетия, расширили знания о роли адреномедулина в прогнозировании острой и хронической СН. MR-proADM является надежным маркером для прогнозирования смертности у пациентов с СН, имеются также данные, указывающие на его превосходство над натрийуретическими пептидами в определенных клинических ситуациях.

### Маркеры ремоделирования миоцитов

#### ST2

ST2, воспалительный цитокин, член семейства рецепторов интерлейкина (IL-1), как оказалось, обладает прогностической значимостью для определения смертности и возникновения СН у пациентов с острым инфарктом миокарда [33]. Считается, что ST2 участвует в модификации иммунологических процессов, опосредуемых T-хелперами лимфоцитов [34]. Интерлейкин-33 (IL-33), гормон, который защищает от гипертрофии левого желудочка и фиброза миокарда [33], недавно был идентифицирован как лиганд для ST2. Взаимодействие между IL-33 и ST2L необходимо для защитного действия IL-33, что указывает на негативное воздействие sST2. Поскольку sST2 не содержит как трансмембранных, так и внутриклеточных доменов, он связывается с IL-33, нейтрализуя его без последующей активации сигнального пути. Таким образом, sST2 действует как рецептор, ограничивая доступность IL-33 для связывания и активации защитного эффекта ST2L [33]. Результаты исследования PRIDE показали, что у пациентов с одышкой уровень ST2 был значительно выше при наличии острой СН по сравнению с теми, у кого не наблюдали диастолической дисфункции левого желудочка [35]. Более высокие концентрации ST2 отмечены у пациентов с острой декомпенсированной СН и сниженной систолической функцией левого желудочка, чем у пациентов с «несистолической» СН. Было продемонстрировано, что ST2 по меньшей мере является предиктором смертности, так же как и NT-proBNP [35]. Кардимаркер sST2 для диагностики кумов получают в составе гибридного белка sST2-EGFP.

Экспрессию гибридного гена осуществляют с помощью модифицированных мезенхимальных стволовых клеток. Был получен гликозилированный sST2, полностью идентичный природному белку [36].

#### Ростовой фактор дифференцировки-15

Ростовой фактор дифференцировки-15 (GDF-15) является членом суперсемейства трансформирующего фактора роста бета-цитокинов и признан маркером СН [37]. GDF-15 экспрессируется в основном в печени [38]. GDF-15 проявляет кардиопротективные свойства путем ингибирования апоптоза, гипертрофии и патологического ремоделирования. Сверхэкспрессия GDF-15 также происходит при других заболеваниях и состояниях, таких как некоторые виды рака, беременность, атеросклероз. У пациентов, перенесших инфаркт миокарда, GDF-15 коррелирует с NT-proBNP, и вместе они указывают на высокий риск смерти или СН. Более высокие уровни GDF-15 у пациентов при поступлении ассоциировались с более высокими показателями смертности в течение 1 года. У пациентов с уровнем GDF-15  $> 1800$  нг/л уровень смертности составлял 14%. Более высокие уровни GDF-15 были связаны с особенностями СН и биомаркерами нейрогормональной активации, воспалением, повреждением миоцитов и дисфункцией почек. У пациентов на ранних стадиях СН GDF-15 был повышен по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев, постепенно увеличивался в связи с прогрессированием болезни и коррелировал с эхокардиографическими показателями [39]. GDF-15 можно использовать для идентификации пациентов, у которых наблюдается СН с сохраненной фракцией выброса. GDF-15 также может помочь дифференцировать пациентов с нормальной диастолической функцией и пациентов с бессимптомной диастолической дисфункцией левого желудочка. В целом GDF-15 является ценным как прогностическим, так и диагностическим маркером СН, хотя отсутствие специфичности делает невозможным его применение в качестве одиночного кардимаркера для диагностики СН. GDF-15 следует использовать в сочетании с другими клиническими факторами и показателями для получения более конкретной информации о течении болезни [40].

GDF-15 получают, применяя систему экспрессии *E. coli*. Однако при использовании этой системы экспрессии образуется неактивная мономерная форма белка GDF-15. К. Unsicker и К. Krieglstein удалось путем ренатурации получить активную димерную форму данного маркера [41].

#### Галектин-3

Галектин-3, секретируемый активированными макрофагами, вызывает фиброз миокарда путем активации пролиферации сердечных фибробластов и необратимого сшивания коллагена I в миоцитах [42]. В недавних исследованиях роли галектина-3 при СН продемонстрирована потенциальная клиническая ценность данного маркера в качестве прогностического показателя [43]. Наиболее изучена его роль в регуляции воспаления, иммунном ответе и онкологических заболеваниях, также галектин-3 выступает в качестве индикатора ремоделирования миокарда и фиброза. В исследовании PROVE IT-TIMI 22 более высокие уровни галектина-3 у госпитализированных пациентов наблюдали при наличии СН [44]. У пациентов с III и IV классами СН по NYHA уровень галектина-3 был выше, чем у пациентов с СН II класса. Было обнаружено,



что галектин-3 коррелирует с цитокинами CRP, интерлейкином-6 (IL-6) и сосудистым эндотелиальным фактором роста (VEGF). Экспрессия галектина-3 повышается, по-видимому, непосредственно при возникновении заболевания.

### Маркеры повреждения миоцитов

У пациентов с острой СН преобладающей причиной ее развития является ишемия [45]. При сравнении высокочувствительного сTnI и NT-proBNP с сердечными тропонинами с использованием традиционного метода у 258 пациентов с застойной СН высокочувствительный тропонин ( $>0,03$  нг/мл,  $p=0,016$ ) и NT-proBNP ( $>627$  пг/мл,  $p=0,0063$ ) были единственными независимыми прогностическими маркерами. При многофакторном анализе уровня высокочувствительного сTnI и NT-proBNP при прогнозировании смертности у пациентов отношение риска составляло 5,74 ( $p<0,0001$ ). Высокочувствительный анализ, безусловно, улучшил диагностические возможности при обследовании пациентов с острой СН. В исследовании, проведенном Y. Xue и соавт. у 144 пациентов с острой СН, было показано, что уровень тропонина I  $>23,25$  нг/мл является повышенным [46]. В нескольких исследованиях была подтверждена важность измерения высокочувствительных сердечных тропонинов, которые были обнаружены в сыворотке крови у пациентов с хронической СН. Диагностическая значимость сердечного тропонина T (сTnT) при обнаружении повреждения миокарда была продемонстрирована в работе W. Miller и соавт. [47] у пациентов с бессимптомной СН III и IV функционального класса. Результаты показали, что у пациентов с неизменно повышенным уровнем тропонина ( $>0,01$  нг/мл) даже при отсутствии клинических симптомов наблюдается повышенный риск смерти. Таким образом, измерение уровня тропонина либо его комбинаций с другими сердечными маркерами, такими как sST2 и NT-proBNP, может обеспечить дополнительную прогностическую информацию у пациентов с СН для дальнейшего планирования лечения.

### NGAL

Еще недавно при оценке больных с заболеваниями сердца не уделялось должного внимания нарушению функции почек. Точно так же не придавалось существенного значения и состоянию сердца у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН). Однако к настоящему времени убедительно доказано, что продолжительность жизни больных с ХПН в значительной степени определяется состоянием сердечно-сосудистой системы. Лишь недавно было установлено, что даже начальная стадия ХПН является значительным фактором сердечно-сосудистого риска. Поэтому, по заключению экспертов, оценку состояния почек необходимо включать в обследование кардиологических больных. Наиболее распространенным маркером ХПН является neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). NGAL представляет собой белок семейства липокалина, который состоит из 178 аминокислот, с молекулярной массой 25 кДа. Он экспрессируется нейтрофилами и эпителиальными клетками [48]. Есть доказательства того, что NGAL является одним из первых маркеров почечной недостаточности, что подтверждено на животных мо-

делях, и его уровень повышается в моче и крови людей вскоре после острой почечной недостаточности (ОПН). NGAL привлек внимание в качестве структурного биомаркера для диагностики ОПН и прогнозирования клинических исходов. Также уровень NGAL в сыворотке и моче изучали при хронической и острой СН. Обнаружено, что больные с хронической СН имеют значительно более высокий уровень NGAL в моче и сыворотке крови [49]. В исследовании OPTIMAAL в группе из 236 пациентов с острой СН на фоне инфаркта миокарда уровень сывороточного NGAL был повышен [50]. Пациенты с более высоким уровнем NGAL имели более высокий риск развития неблагоприятного исхода по сравнению с пациентами, у которых этот уровень был более низким (134 против 84 нг/мл,  $p<0,001$ ), а пациенты с повышенным уровнем как NGAL, так и BNP имели еще более высокий риск развития неблагоприятного исхода. Эти результаты показывают, что использование обоих маркеров может служить мощным инструментом в стратификации риска для пациентов с острой СН [51].

### Прокальцитонин

При наличии у пациента пневмонии постановка диагноза СН может быть затруднительна [52]. Прокальцитонин (PCT) является предшественником кальцитонина в сыворотке крови, и было определено, что его уровень повышен при инфекциях, вызванных как грамположительными, так и грамотрицательными бактериями [52]. Исследования показывают, что уровень PCT значимо коррелирует с тяжестью инфекционного процесса. Результаты недавнего проведенного исследования VACH [53] продемонстрировали диагностическую значимость PCT у 1641 пациента с одышкой. Было обнаружено, что PCT коррелировал с 90-дневной смертностью пациентов с СН. При разделении пациентов на группы, основанные на уровнях PCT, были выявлены различные тенденции. При уровне PCT  $>0,21$  нг/мл пациенты без приема антибиотикотерапии имели более низкую выживаемость. Лица с PCT  $<0,05$  нг/мл имели повышенный уровень смертности на фоне приема антибактериальной терапии. В этом исследовании показано, что PCT может быть ценным диагностическим маркером недифференцированной одышки.

### Заключение

Диагностика СН с помощью кардиомаркеров наряду с физическими методами все чаще используется для точности установления тяжести диагноза, поскольку традиционные способы оценки СН могут быть ограничены из-за субъективной интерпретации, временного ограничения и иногда инвазивного характера применяемой методологии. Количество потенциальных биомаркеров, которые могут облегчить диагностику пациентов с СН и предоставить достоверную информацию о тяжести и прогнозе заболевания, экспоненциально возрастает каждый год. Поэтому при отборе потенциальных кандидатов в кардиомаркеры необходимо учитывать многие факторы и их влияние на патофизиологические процессы в организме для определения четкого профиля риска у пациентов с СН.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Edit Tanai, and Stefan Frantz. Pathophysiology of Heart Failure. *Comprehensive Physiology*. 2016;6.
2. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007; 93:1137-1146. <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.025270>
3. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. *The Framingham study*. 1979;JAMA241:2035-2038.
4. Bers DM. Altered cardiac myocyte Ca regulation in heart failure. *Physiology*. 2006;21:380-387. <https://doi.org/10.1152/physiol.00019.2006>
5. Van Empel VP, De Windt LJ. Myocyte hypertrophy and apoptosis: A balancing act. *Cardiovasc Res*. 2004;63:487-499. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2004.02.013>
6. Van Empel VP, Bertrand AT, Hofstra L, Crijns HJ, Doevendans PA, De Windt LJ. Myocyte apoptosis in heart failure. *Cardiovasc Res*. 2005;67:21-29. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.04.012>
7. Протасов В.Н., Скворцов А.А., Кошкина Д.Е., Нарусов О.Ю., Терешенко С.Н. Использование современных биомаркеров в стратификации риска пациентов с сердечной недостаточностью. *Кардиологический вестник*. 2014;4:100-107. [Protasov VN, Skvortsov AA, Koshkina DE, Narusov OYu, Tereshchenko SN. Use of new biomarkers in risk stratification of patients with heart failure. *Kardiologicheskij vestnik*. 2014;4:100-107. (In Russ.)].
8. Кошкина Д.Е., Скворцов А.А., Протасов В.Н., Нарусов О.Ю., Терешенко С.Н. Роль маркеров органного повреждения у больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2015;55(1):70-76. [Koshkina DE, Skvortsov AA, Protasov VN, Narusov OYu, Tereshchenko SN. The Role of Markers of Organ Damage in Patients With Chronic Heart Failure. *Kardiologiya*. 2015;55(1):70-76. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/cardio.2015.1.70-76>
9. Протасов В.Н., Скворцов А.А., Нарусов О.Ю., Кошкина Д.Е., Ткачев Г.А., Горюнова Т.В., Масенко В.П., Терешенко С.Н. Изменение концентрации растворимого ST2-рецептора за время госпитализации и прогноз больных декомпенсированной сердечной недостаточностью. *Сердечная недостаточность*. 2017;18(4):279-289. [Protasov VN, Skvortsov AA, Narusov OYu, Koshkina DE, Tkachev GA, Goryunova TV, Masenko VP, Tereshchenko SN. Suppression of tumorigenicity 2 significance in patients with heart failure decompensation. *Heart Failure*. 2017;18(4):279-289. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/RHFJ.2017.4.2370>
10. Nakao K, Ogawa Y, Suga S, et al. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. II: Natriuretic peptide receptors. *J Hypertens*. 1992;10:1111-1114. <https://doi.org/10.1097/00004872-199210000-00002>
11. Jortani SA, Prabhu SD, Valdes R, Jr. Strategies for developing biomarkers of HF. *Clin Chem*. 2004;50:265-278. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2003.027557>
12. Saremi A, Gopal D, Maisel AS. Brain natriuretic peptide-guided therapy in the inpatient management of decompensated HF. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012;10:191-203. <https://doi.org/10.1586/erc.11.188>
13. Xu-Cai YO, Wu Q. Molecular forms of natriuretic peptides in HF and their implications. *Heart*. 2009;96:6:419-424. <https://doi.org/10.1136/hrt.2008.164145>
14. McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med*. 2003;4:72-80.
15. Semenov AG, Tamm NN, Seferian KR, et al. Processing of Pro-B-Type Natriuretic Peptide Furin and Corin as Candidate Convertases. *Clin Chem*. 2010;56:1166-1176. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.143883>
16. Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, et al. Diagnostic accuracy of B-type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in the emergency diagnosis of HF. *Heart*. 2005;91:606-612. <https://doi.org/10.1136/hrt.2004.037762>
17. Moertl D, Berger R, Struck J, et al. Comparison of midregional pro-atrial and B-type natriuretic peptides in chronic HF: influencing factors, detection of left ventricular systolic dysfunction, and prediction of death. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1783-1790. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.01.057>
18. Jougasaki M, Grantham JA, Redfield MM, et al. Regulation of cardiac adrenomedullin in HF. *Peptides*. 2001;22:1841-1850. [https://doi.org/10.1016/s0196-9781\(01\)00527-7](https://doi.org/10.1016/s0196-9781(01)00527-7)
19. Meeran K, O'Shea D, Upton PD, et al. Circulating adrenomedullin does not regulate systemic blood pressure but increases plasma prolactin after intravenous infusion in humans: a pharmacokinetic study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:1:95-100. <https://doi.org/10.1210/jc.82.1.95>
20. Muhammad Tarmizi Soleh, Jared Yong Yang Foo. A rapid and cost-effective method of producing recombinant proBNP and NT-proBNP variants in *Escherichia coli* for immunoassay of heart failure. *Biotechnology Letters*. 2014;36:1:133-140. <https://doi.org/10.1007/s10529-013-1341-0>
21. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*. 1988;332:6159:78-81. <https://doi.org/10.1038/332078a0>
22. Mukoyama M, Nakao K, Saito Y, Ogawa Y, Hosoda K, Suga S, Shirakami G, Jougasaki M, Imura H. Increased human brain natriuretic peptide in congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1990;323:757-758. <https://doi.org/10.1172/jci115146>
23. Cowie MR, Jourdain P, Maisel AS, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J*. 2003;24:1710-1718. [https://doi.org/10.1016/s0195-668x\(03\)00476-7](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(03)00476-7)
24. Maisel A, Muller C, Adams K Jr, et al. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail*. 2008;10:824-839. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2008.07.014>
25. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, et al. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Study. *Am Heart J*. 2006;151:999-1005. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.10.011>
26. Van der Burg-de Graauw N, Cobbaert CM, Middelhoff CJ, et al. The additive value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing at the ED in patients with acute dyspnea. *Eur J Intern Med*. 2009;20:301-306. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2008.09.022>
27. Скворцов А.А., Кошкина Д.Е., Нарусов О.Ю., Протасов В.Н., Масенко В.П., Терешенко С.Н. Терапия под контролем NT-концевого предшественника натрийуретического пептида у больных хронической сердечной недостаточностью из группы высокого риска после декомпенсации. Основные результаты. *Кардиология*. 2016;56:7:25-38. [Skvortsov AA, Koshkina DE, Narusov OYu, Protasov VN, Masenko VP, Tereshchenko SN. Therapy of high risk patients after decompensation of heart failure under NT-proBNP Control. Main Results. *Kardiologiya*. 2016;56:7:25-38. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/cardio.2016.7.25-38>
28. Waldo SW, Beede J, Isakson S, et al. Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels in Acute Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1874-1882. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.12.051>
29. Maisel A, Mueller C, Nowak R, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute HF) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2062-2076. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.02.025>
30. Smith JG, Newton-Cheh C, Almgren P, et al. Assessment of conventional cardiovascular risk factors and multiple biomarkers for the prediction of incident HF and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1712-1719. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.05.049>
31. Von Haehling S, Jankowska EA, Morgenthaler NG, et al. Comparison of midregional pro-atrial natriuretic peptide with N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in predicting survival in patients with chronic HF. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1973-1980. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.08.012>
32. Klip IT, Voors AA, Anker SD, et al. Prognostic value of mid-regional proadrenomedullin in patients with HF after an acute myocardial infarction. *Heart*. 2011;97:892-898. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.210948>
33. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, et al. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest*. 2007;117:1538-1549. <https://doi.org/10.1172/jci30634>
34. Weinberg EO, Shimpo M, De Keulenaer GW, et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation*. 2002;106:2961-2966. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000038705.69871.d9>
35. Januzzi JL, Peacock WF, Maisel AS, et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:607-613. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.05.014>
36. Josep Maria Aran Perramon. *Genetically modified mesenchymal stem cells expressing sST2 for the treatment of airway immune inflammatory and lung disease*. US patent 9339518B2. November 24, 2011. <https://patents.google.com/patent/us9339518/un>
37. Ago T, Sadoshima J. GDF-15, a cardioprotective TGF- $\beta$  superfamily protein. *AHA Journals*. 2011. <https://doi.org/10.1161/01.res.0000207919.83894.9d>
38. Hsiao EC, Koniaris LG, Zimmers-Koniaris T, et al. Characterization of growth-differentiation factor 15, a transforming growth factor beta superfamily member induced following liver injury. *Mol Cell Biol*. 2000;20:3742-3751. <https://doi.org/10.1128/mcb.20.10.3742-3751.2000>
39. Wang F, Guo Y, Yu H, et al. Growth differentiation factor 15 in different stages of HF: potential screening implications. *Biomarkers*. 2010;15:671-676. <https://doi.org/10.3109/1354750x.2010.510580>

40. Dinh W, Futh R, Lankisch M, et al. Growth-differentiation factor-15: a novel biomarker in patients with diastolic dysfunction? *Sociedade Brasileira de Cardiologia*. 2011. <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2011005000058>
41. Unsicker K, Kriegelstein K. *Neuroprotective properties of GDF-15, a novel member of the TGF- $\beta$  superfamily*. Patent WO2000070051A1. 2000-11-23.
42. McCullough PA, Olobatoke A, Vanhecke TE. Galectin-3: a novel blood test for the evaluation and management of patients with HF. *Rev Cardiovasc Med*. 2011;12:200-210. <https://doi.org/10.1007/s11886-010-0101-1>
43. Лакомкин С.В., Скворцов А.А., Горюнова Т.В., Масенко В.П., Терещенко С.Н. Галектин-3 — новый маркер диагностики и прогноза хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2012;52(3):67-72. [Lakomkin SV, Skvortsov AA, Goryunova TV, Masenko VP, Tereshchenko SN. Galectin-3 — a New Biomarker for Diagnostics and Outcome of Chronic Heart Failure. *Kardiologiya*. 2012;52(3):67-72. (In Russ.)].
44. Grandin EW, Jarolim P, Murphy SA, et al. Galectin-3 and the development of HF after acute coronary syndrome: pilot experience from PROVE IT-TIMI 22. *Clin Chem*. 2012;58:267-273. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.174359>
45. Daubert MA, Jeremias A. The utility of troponin measurement to detect myocardial infarction: review of the current findings. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;6:691-699. <https://doi.org/10.2147/vhrm.s5306>
46. Xue Y, Clopton P, Peacock W, et al. Serial changes in high-sensitive troponin I predict outcome in patients with decompensated HF. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:37-42. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq210>
47. Miller WL, Hartman KA, Burritt MF, et al. Profiles of serial changes in cardiac troponin T concentrations and outcome in ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1715-1721. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.07.025>
48. Friedl A, Stoesz SP, Buckley P, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in normal and neoplastic human tissues. Cell type-specific pattern of expression. *Histochem J*. 1999;31:433-441. <https://doi.org/10.1023/a:1003708808934>
49. Aghel A, Shrestha K, Mullens W, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in predicting worsening renal function in acute decompensated HF. *J Card Fail*. 2010;16:49-54. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2009.07.003>
50. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal trial in myocardial infarction with angiotensin II antagonist losartan. *Lancet*. 2002;360:752-760. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)09895-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)09895-1)
51. Maisel AS, Mueller C, Fitzgerald R, et al. Prognostic utility of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with acute HF: the NGAL Evaluation Along with B-type Natriuretic Peptide in acutely decompensated HF (GALLANT) trial. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:846-851. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr087>
52. Macfarlane JT, Colville A, Guion A, et al. Prospective study of aetiology and outcome of adult lower-respiratory tract infections in the community. *Lancet*. 1993;341:511-514. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)90275-1](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)90275-1)
53. Maisel A, Neath SX, Landsberg J, et al. Use of procalcitonin for the diagnosis of pneumonia in patients presenting with a chief complaint of dyspnoea: results from the BACH (Biomarkers in Acute HF) trial. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:278-286. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr177>

## Сергей Константинович Терновой

### К 70-летию со дня рождения

13 октября 2018 г. отметил свой 70-летний юбилей академик РАН, заслуженный деятель науки РФ Сергей Константинович Терновой, выдающийся российский врач, талантливый ученый, основатель рентгеновской томографии в СССР и России.

Сергей Константинович родился в Одессе, в 1972 г. окончил лечебный факультет Одесского медицинского института, в 1975 г. — аспирантуру на кафедре рентгенологии. Начал свою трудовую деятельность ассистентом, а затем доцентом этой кафедры.

С 1978 г. работал в ЦКБ IV Главного управления при Министерстве здравоохранения СССР в должности старшего врача, в этом же году возглавил отделение компьютерной томографии — первое отделение компьютерной томографии в Советском Союзе. Под руководством и при непосредственном участии академика Тернового началось внедрение в клиническую практику абсолютно нового диагностического метода. Все работы начинались практически «с нуля»: специальная литература отсутствовала, не существовало методик исследования и подготовки пациентов, отсутствовало понятие нормы. Впервые в нашей стране создавались методики исследования различных органов, были определены показатели нормальной анатомии, описаны признаки различных заболеваний, выполнены и защищены первые научные исследования в этом направлении. В результате совместной научной деятельности С.К. Тернового и сотрудников Института медико-биологических проблем АМН СССР и NASA был разработан метод количественной денситометрии для изучения процессов потери костной ткани у космонавтов при длительных орбитальных полетах. Результатом этого уникального исследования стало создание фантома для костной денситометрии, что сегодня является неотъемлемой частью современного томографа.

В 1983 г. С.К. Терновой впервые в России начал работать над созданием отечественного магнитно-резонансного томографа. В результате этих исследований в НИИ клинической кардиологии Всесоюзного кардиологического научного центра была создана первая в СССР лаборатория по изучению магнитно-резонансной томографии (1984 г.), из которой в дальнейшем вырос отдел томографии, который возглавил С.К. Терновой.

В 1987 г. Сергей Константинович с коллективом авторов был удостоен Государственной премии СССР за цикл работ «Новые методы диагностики и интенсивной терапии при заболеваниях системы крови», выполненных под руководством акад. РАМН А.И. Воробьева. В 2011 г. за цикл тру-



дов «Лучевая диагностика социально значимых заболеваний» он был удостоен премии Правительства Российской Федерации. В 1999 г. С.К. Терновой был избран действительным членом Российской академии медицинских наук, в 2014 г. — действительным членом Российской академии наук.

Важное и любимое дело академика Тернового — это просвещение. С 1996 г. Сергей Константинович возглавляет кафедру лучевой диагностики и лучевой терапии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

Круг научных интересов академика С.К. Тернового очень широк и разнообразен. Значительная часть его научных трудов посвящена применению современных методов лучевой диагностики в кардиологии. Выполненные под его руководством научные исследования позволили применить в нашей стране такую эффективную методику раннего выявления коронарного атеросклероза, как определение кальциевого индекса с помощью РКТ; была показана эффективность использования РКТ для оценки коронарных артерий. Работы, выполненные под руководством проф. С.К. Тернового, убедительно продемонстрировали возможность применения для диагностики заболеваний сердца такого современного метода лучевой диагностики, как магнитно-резонансная томография. Отдел томографии, возглавляемый академиком Терновым, ежегодно выполняет около 2000 исследований сердца с помощью МРТ.

Сергей Константинович — член Российского общества кардиологов, в течение нескольких лет является сопредседателем рабочей группы программного комитета Российского национального конгресса кардиологов «Визуализация в кардиологии, ультразвуковые и томографические технологии».

Благодаря высокому научному профессионализму, мастерству Сергей Константинович Терновой по праву пользуется влиянием и уважением в научном и медицинском мире, достойно представляет отечественную лучевую диагностику на международном уровне. Академик С.К. Терновой — член Европейского общества кардиологов, Европейского общества кардиорадиологов, Общества радиологов Северной Америки (RSNA). Под его руководством подготовлено и защищено 13 докторских и 20 кандидатских диссертаций. Академик С.К. Терновой — автор более 400 научных трудов, имеет высокие индексы научного цитирования в отечественных и международных базах РИНЦ, WoS, Scopus.

С.К. Терновой удостоен звания «Заслуженный деятель науки РФ».

---

Сергей Константинович — автор монографий, которые очень востребованы и высоко ценятся как в научной среде, так и среди врачей-практиков. Это книги серии «Национальные руководства по лучевой диагностике», в которых освещены все аспекты клинического применения лучевой диагностики, учебники для студентов медицинских вузов серии «Лучевая диагностика и терапия». В 2018 г. вышла его монография «Томография сердца».

Сергей Константинович создал первый в нашей стране электронный журнал по лучевой диагностике REJR, является его главным редактором. Он также президент журнала «Лучевая диагностика и терапия», первый заместитель главного редактора журнала «Вестник рентгенологии

и радиологии», член редакционной коллегии нашего журнала «Кардиологический вестник». Под его руководством и при его непосредственном участии с большим успехом ежегодно проходит Национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология», который является сегодня крупнейшим научным и учебным событием в лучевой диагностике в нашей стране.

*Коллектив Национального медицинского исследовательского центра кардиологии Минздрава России и редколлегия журнала «Кардиологический вестник» тепло и искренне поздравляют глубокоуважаемого Сергея Константиновича Тернового с юбилеем, от всей души желают ему долгих лет здоровой и творческой жизни во имя здоровья граждан России!*

## Валерий Павлович Масенко

### К 80-летию со дня рождения



1 ноября 2018 г. исполнилось 80 лет главному научному сотруднику, руководителю отдела нейрогуморальных и иммунологических исследований НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Валерию Павловичу Масенко.

После окончания в 1963 г. лечебного факультета Пермского государственного медицинского института и последующего обучения в ординатуре по специальности «рентгенология и радиология» Валерий Павлович был назначен руководителем отдела радиоизотопных методов исследования только что созданной при институте Центральной научно-исследовательской лаборатории. С этого момента целью его профессиональной деятельности становится внедрение данных методов в научную и практическую деятельность института. Спектр решаемых проблем был очень широк и включал изучение радоновых и бром-йодных ванн, диагностику утопления, исследование транспорта низкомолекулярных веществ при кожных заболеваниях, нарушениях костного обмена, зрения и т.д. Все эти новаторские исследования были встречены профессионалами с большим интересом.

Еще студентом Валерий Павлович заинтересовался вопросами ранней диагностики последствий острого радиационного поражения организма и возможностью биологической защиты от него. Результаты почти пятилетних исследований позволили успешно защитить кандидатскую диссертацию, посвященную особенностям возникновения, развития и лечения воспалительных процессов, возникающих на фоне острой лучевой болезни.

С 1972 г. Валерий Павлович работает на кафедре медицинской радиологии Центрального института усовершенствования врачей, при которой организует и курирует цикл обучения курсантов основам применения радиоизотопных методов в эксперименте. Наряду с преподавательской работой Валерий Павлович участвует в исследовании острого лимфоидного лейкоза у детей, разработке автоматических систем для измерения радиоизотопных излучений в исследованиях *in vitro*, в исследовании водного обмена в условиях невесомости, проводимом Институтом медико-биологических проблем РАН, и в ряде других исследований.

Открытие метода радиоиммунного анализа (РИА), обладавшего непревзойденной на тот момент чувствительностью и специфичностью при определении наличия и концентрации различных веществ в организме, привлекло внимание Валерия Павловича. Оценив аналитические возможности данного метода, он становится одним из пионеров внедрения РИА в клинику. Для этого добивается вклю-

чения в программу всех циклов усовершенствования, проводимых на кафедре медицинской радиологии, курса по теории и практике применения РИА.

С 1977 г. Валерий Павлович — старший научный сотрудник лаборатории клинической биохимии и клинко-диагностических исследований, затем — лаборатории клинической иммунологии Всесоюзный кардиологический научный центр АМН СССР. И здесь приоритетом для него остается широкое внедрение РИА и других радиоизотопных методов в повседневную практику кли-

нических отделов. Круг интересов Валерия Павловича многогранен и диктуется научными задачами клинических отделов института. Это прежде всего всестороннее изучение состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и ее роли при различных заболеваниях. Впервые в стране совместно с сотрудниками отдела гипертонии был разработан комплекс анализов, включающий в себя все компоненты РААС, позволяющий оценить ее функциональное состояние, проведены исследования суточного ритма РААС при сердечной недостаточности и гипертонии, плазмаферезе и гемосорбции, при злокачественном течении гипертонии, применении каптоприла, при первичной легочной гипертонии (в том числе высокогорной).

Сфера интересов профессора В.П. Масенко включала исследование функции тромбоцитов, а также механизмов воспаления у пациентов с различной патологией. Впервые (при его участии совместно с проф. С.П. Голицыным) в отечественную клиническую практику внедрены гормональные исследования функции щитовидной железы, разработан метод выявления субклинических форм гипотиреоза, позволивший установить, что в половине случаев резистентность к противоаритмической терапии фибрилляции предсердий обусловлена субклиническими формами нарушения функции щитовидной железы.

Результаты исследования патогенетических аспектов сердечной недостаточности на базе отдела, возглавляемого проф. Н.М. Мухарлямовым, легли в основу докторской диссертации, которую Валерий Павлович успешно защитил в 1992 г.

В настоящее время среди научных интересов Валерия Павловича — изучение кардиального энергетического метаболизма как значимой составляющей развития сердечной недостаточности, роли рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR); исследование гипертрофических и регенеративных кардиальных процессов при дилатационной кардиомиопатии, ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности, а также поиск под-

---

ходов к клиническому использованию прогениторных резидентных кардиомиоцитов для клеточной терапии при данных видах патологии.

Профессионализм, широта кругозора, доброжелательность — это лишь некоторые качества Валерия Павловича, позволяющие ему успешно сотрудничать с различными отделами и лабораториями НМИЦ кардиологии.

Научная деятельность профессора В.П. Масенко представлена в 290 трудах и более чем в 10 патентах.

Валерий Павлович вносит огромный вклад в подготовку высококвалифицированных кадров. Под его руководством защищено более 10 докторских и кандидатских диссертаций.

*Коллектив Национального медицинского исследовательского центра кардиологии Минздрава России желает Вам крепкого здоровья, неиссякаемой жизненной энергии, благополучия и новых успехов на поприще науки!*

---

# КАЛЕНДАРЬ ПРОВЕДЕНИЯ НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

## ФЕВРАЛЬ 2019

### **ШКОЛА «ВЕДЕНИЕ БОЛЬНОГО ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ»**

Нижний Новгород, Россия  
2 февраля

### **ШКОЛА «НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ»**

Ульяновск, Россия  
5 февраля

### **38-Й ЕЖЕГОДНЫЙ КОНГРЕСС БЕЛЬГИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА**

Брюссель, Бельгия  
7—8 февраля

### **ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ШКОЛА-СЕМИНАР «ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ И ЕЕ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ»**

Липецк, Россия  
7 февраля

### **КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ «ПРАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ»**

Нижний Новгород, Россия  
8—9 февраля

### **ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ШКОЛА-СЕМИНАР «ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ И ЕЕ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ»**

Йошкар-Ола, Россия  
14 февраля

### **23-Й МЕЖДУНАРОДНЫЙ КУРС ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «CARDIOLOGY UPDATE 2019»**

Давос, Швейцария  
16—20 февраля

### **30-Й ЕВРОПЕЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ЗАБОЛЕВАНИЯМ СЕРДЦА И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

Амстердам, Нидерланды  
18—19 февраля

### **6-Я МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ПРЕГИПЕРТЕНЗИИ, АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, МЕТАБОЛИЧЕСКИМ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ**

Вильнюс, Литва  
28 февраля — 3 марта

## МАРТ 2019

### **ШКОЛА «СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: ОТ МОНОТЕРАПИИ ДО КОМБИНИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ»**

Саратов, Россия  
2 марта

### **ACUTE CARDIOVASCULAR CARE 2019 — КОНГРЕСС ПО НЕОТЛОЖНОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПОМОЩИ**

Малага, Испания  
2—4 марта

### **ШКОЛА «НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ»**

Набережные Челны, Россия  
16 марта

### **ЕНРА 2019 — КОНГРЕСС ЕВРОПЕЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА**

Лиссабон, Португалия  
17—19 марта

### **НЕДЕЛИ ЗДОРОВОГО СЕРДЦА 25—30 МАРТА 2019 Г.**

Нижний Новгород, Россия  
28—29 марта



# ПРАВИЛА

## ПОДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ЖУРНАЛЕ «КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК»

Полную версию правил для авторов с примерами оформления списка литературы можно найти по адресу:  
<https://www.cochrane.ru/>

Журнал «Кардиологический вестник» входит в Перечень ведущих российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, а также в международные информационные системы и базы данных, в соответствии с требованиями которых авторы должны соблюдать следующие правила.

**1. Редакционная этика и конфликт интересов.** Оригинальная статья должна иметь визу руководителя и сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа.

**Статья должна быть подписана всеми авторами.** Нельзя направлять в редакцию работы, опубликованные или ранее направленные для публикации в иных изданиях.

При представлении рукописи авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу.

При наличии спонсоров авторы должны указать их роль в определении структуры исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, а также принятии решения опубликовать полученные результаты. Если источники финансирования не участвовали в подобных действиях, это также следует отметить в прилагаемом бланке направления.

**Информированное согласие.** Запрещается публиковать любую информацию, позволяющую идентифицировать больного (указывать его имя, инициалы, номера историй болезни на фотографиях при составлении письменных описаний и родословных), за исключением тех случаев, когда она представляет большую научную ценность и больной (его родители или опекуны) дал (дали) на это информированное письменное согласие. При получении согласия об этом следует сообщать в публикуемой статье.

**Права человека и животных.** Если в статье имеется описание экспериментов на человеке, необходимо указать, соответствовали ли они этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке (входящего в состав учреждения, в котором выполнялась работа, или регионального) или Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г.

При изложении экспериментов на животных следует указать, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

**Автор несет ответственность за правильность библиографических данных.**

**2. Редакция оставляет за собой право** сокращать и редактировать принятые работы. Датой регистрации статьи считается время поступления окончательного (перерабо-

танного в соответствии с замечаниями редколлегии или рецензента) варианта статьи.

**3. Плата за публикацию рукописей не взимается.**

**4. Отправка статей** осуществляется через сайт электронной редакции <https://www.cochrane.ru>. Для отправки статьи через электронную редакцию требуется подготовить следующие файлы:

— весь текстовый материал статьи (рисунки и таблицы с подписями, сведения о каждом авторе, участие авторов) одним файлом в формате Microsoft Word (файл doc, docx, rtf);

— рисунки отдельными файлами (все рисунки одной архивной папкой zip или rar);

— отсканированную форму направления с визой руководителя (файл pdf).

Перед отправкой статьи, в связи с необходимостью сбора полных и корректных метаданных:

1) **Обязательно** указывать идентификатор **ORCID** для автора, который подает статью, и желательно — для каждого автора статьи.

2) Верификация англоязычных названий учреждений. Для корректности предоставляемых сведений рекомендуем авторам проверять англоязычное написание названия учреждения на сайте <https://grid.ac>

**5. Требования к рисункам.** Иллюстрации в тексте должны быть пронумерованы и иметь подрисуночные подписи. В тексте на рисунки должны быть ссылки. Нумерация рисунков сквозная. Рисунки прикладываются отдельными файлами в формате TIFF, JPEG или PNG. Иллюстрации, созданные или обработанные средствами Microsoft Office (в программах WORD, POWER POINT), прикладываются файлом соответствующего формата (файлы doc, docx, ppt). Каждый файл назван по номеру рисунка (например: Рис. 1, Рис. 2а, Рис. 2б и т.д.). Для отправки через систему электронной редакции все файлы рисунков объединяются в одну архивную папку **zip** или **rar**.

Кроме этого, подписи к рисункам и фотографиям группируются вместе в конце статьи. Каждый рисунок должен иметь общий заголовок и расшифровку всех сокращений. Недопустимо нанесение средствами MS WORD каких-либо элементов поверх вставленного в файл рукописи рисунка (стрелки, подписи) ввиду большого риска их потери на этапах редактирования и верстки. В подпи-

сях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения, приводятся пояснения по каждой кривой. В подписях к микрофотографиям указываются метод окраски и увеличение. Все иллюстрации должны быть высокого качества. Фотографии должны иметь достаточное разрешение (>300 dpi), а цифровые и буквенные обозначения должны хорошо читаться при том размере, в котором иллюстрация будет напечатана в журнале. Если в рукописи приводятся рисунки, ранее опубликованные в других изданиях (даже если их элементы переведены с иностранного на русский язык), автор обязан предоставить в редакцию разрешение правообладателя на публикацию данного изображения в журнале «Кардиологический вестник», в противном случае это будет считаться плагиатом.

**6. Требования к тексту статьи.** Статья должна быть напечатана шрифтом Times New Roman, размер шрифта 14, с 1,5 интервалом между строками, все поля, кроме левого, шириной 2 см, левое поле — 3 см. Все страницы должны быть пронумерованы. Автоматический перенос слов использовать нельзя.

**Объем** статей не должен превышать 18 страниц (включая иллюстрации, таблицы, резюме и список литературы), рецензий и информационных сообщений — 3 страниц.

**Титульный лист** должен содержать: 1) название статьи; 2) инициалы и фамилии авторов; 3) полное наименование учреждения, в котором работает автор, в именительном падеже с обязательным указанием статуса организации (аббревиатура перед названием) и ведомственной принадлежности; 4) полный адрес учреждения, город, почтовый индекс, страну; 5) колонтитул (сокращенный заголовок) для помещения вверху страниц в журнале.

Данный блок информации должен быть представлен как на русском, так и на английском языке. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях или по системе BSI (British Standards Institution). На отдельной странице указываются дополнительные сведения о каждом авторе, необходимые для обработки журнала в Российском индексе научного цитирования: Ф.И.О. полностью на русском языке и в транслитерации, e-mail, почтовый адрес организации для контактов с авторами статьи (можно один на всех авторов). Для **корреспонденции** указать координаты ответственного автора (звание, должность, место работы, адрес электронной почты; номер мобильного телефона для редакции).

Дальнейший **план построения** оригинальных статей должен быть следующим: 1) резюме (250—300 слов, на русском и английском языках); 2) ключевые слова (3—10 слов, на русском и английском языках); 3) краткое введение, отражающее состояние вопроса к моменту написания статьи; 4) цель настоящего исследования; 5) материал и методы; 6) результаты; 7) обсуждение; 8) выводы по пунктам или заключение; 9) список литературы. Рукопись может сопровождать словарь терминов (неясных, способных вызвать у читателя затруднения при прочтении).

*Помимо общепринятых сокращений единиц измерения, физических, химических и математических величин и терминов (например, ДНК), допускаются аббревиатуры словосочетаний, часто повторяющихся в тексте. Все вводимые автором буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть расшифрованы в тексте при их первом упоминании. Не допускаются сокращения простых слов, даже если они часто повторяются. Дозы лекарственных средств, единицы измере-*

*ния и другие численные величины должны быть указаны в системе СИ.*

**7. Оформление таблиц:** необходимо обозначить номер таблицы и ее название. Сокращения слов в таблицах не допускаются. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте и обязательно должны быть обработаны статистически. Таблицы можно давать в тексте, не вынося на отдельные страницы.

**8. Библиографические списки** составляются с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals). Оформление библиографии как российских, так и зарубежных источников должно быть основано на Ванкуверском стиле в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>). **В оригинальных статьях допускается цитировать не более 30 источников, в обзорах литературы — не более 60, в лекциях и других материалах — до 15.** Библиография должна содержать, помимо основополагающих работ, публикации за последние 5 лет.

В списке литературы все работы перечисляются в порядке их цитирования. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрой в квадратных скобках.

Ссылки на неопубликованные работы не допускаются. В библиографическом описании каждого источника должны быть представлены ВСЕ АВТОРЫ. Недопустимо сокращать название статьи.

**По новым правилам, учитывающим требования таких международных систем цитирования, как Web of Science и Scopus, библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и соответственно должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом).** Англоязычная часть библиографического описания ссылки должна находиться непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках ([...]). В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают doi статьи, если таковой имеется. В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации.

Все ссылки на журнальные публикации должны содержать DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Проверять наличие DOI статьи следует на сайте <http://search.crossref.org/> или <https://www.citethisforme.com>.

**Единственно правильное оформление ссылки doi:** <https://doi.org/10.5468/ogs.2016.59.1.1>

**Правила подготовки библиографических описаний (References) русскоязычных источников для выгрузки в международные индексы цитирования**

*Журнальные статьи:* Открыть квадратные скобки и далее: Фамилии и инициалы всех авторов в транслитерации (транслитерация — передача русского слова буквами латинского алфавита), а название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Далее следует название русскоязычного журнала в транслитерации в стандарте BSI (автоматически транслитерация в стандарте BSI производится на странице <http://ru.translit.net/?account=bsi>), далее следуют выходные данные — год, том, номер, страницы. В круглые скобки помещают язык публикации (In Russ.). В конце библиографического описания за квадратными скобками помещают DOI статьи, если таковой имеется.

---

**Не следует ссылаться на журнальные статьи, публикации которых не содержат перевода названия на английский язык.**

**Пример:**

Статьи:

1. Медведев Б.И., Сяндюкова Е.Г., Сашенков С.Л. Плацентарная экспрессия эритропоэтина при преэклампсии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;15(1):4-8. [Medvedev BI, Syundyukova EG, Sashenkov SL. Placental expression of erythropoietin in preeclampsia. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2015;15(1):4-8. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/rosakush20151514-8>

Книги:

1. Гиляревский С.Р. *Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению*. М.: Медиа Сфера; 2008. [Gilyarevskii SR. *Miokardity: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu*. М.: Media Sfera; 2008. (In Russ.)].

Часть книги:

1. *Инфекции, передаваемые половым путем*. Под ред. Аковбяна В.А., Прохоренкова В.И., Соколовского Е.В. М.: Медиа Сфера; 2007:11-33. [Infektsii, peredavaemye polovym putem. Pod red. Akovbyana VA, Prokhorenkova VI, Sokolovskogo EV. М.: Media Sfera; 2007:11-33. (In Russ.)].

# Договор публичной оферты\*

г. Москва

## 1. ПРЕДМЕТ ДОГОВОРА

1.1. Данный договор является договором публичной оферты. Если **Лицензиар** (автор) предоставляет **Лицензиату** (издатель) свое произведение для публикации любым из возможных способов, т.е. в рукописной/печатной/электронной версии, Лицензиар автоматически принимает условия данного договора.

1.2. По настоящему договору **Лицензиар** предоставляет **Лицензиату** **неисключительные права** на использование своего произведения в обусловленных договором пределах и на определенный договором срок.

1.3. **Лицензиар** гарантирует, что он обладает исключительными авторскими правами на передаваемое **Лицензиату** произведение.

## 2. ПРАВА И ОБЯЗАННОСТИ СТОРОН

2.1. **Лицензиар** предоставляет **Лицензиату** на срок до десяти лет следующие права:

2.1.1. Право на воспроизведение произведения (опубликование, обнародование, дублирование, тиражирование или иное размножение произведения) без ограничения тиража экземпляров. При этом каждый экземпляр произведения должен содержать имя **автора** произведения;

2.1.2. Право на распространение произведения любым способом;

2.1.3. Право на переработку произведения (создание на его основе нового, творчески самостоятельного произведения) и право на внесение в произведение изменений, не представляющих собой его переработку;

2.1.4. Право на публичное использование и демонстрацию произведения в информационных, рекламных и прочих целях;

2.1.5. Право на доведение до всеобщего сведения;

2.1.6. Право частично или полностью переуступить на договорных условиях полученные по настоящему договору права третьим лицам без выплаты **Лицензиару** вознаграждения, а также право на перевод на иностранные языки с размещением в иностранных изданиях.

2.2. **Лицензиар** гарантирует, что произведение, права на использование которого переданы **Лицензиату** по настоящему договору, является оригинальным произведением.

2.3. **Лицензиар** гарантирует, что данное произведение ником ранее официально (т.е. по формально заключенному договору) не передавалось для воспроизведения и иного использования. Если произведение уже было опубликовано, Лицензиар должен уведомить об этом Лицензиата.

2.4. **Лицензиар** передает права **Лицензиату** по настоящему договору на основе неисключительной лицензии.

2.5. **Лицензиат** обязуется соблюдать предусмотренные действующим законодательством авторские права, права **Лицензиара**, а также осуществлять их защиту и принимать все возможные меры для предупреждения нарушения авторских прав третьими лицами.

2.6. Территория, на которой допускается использование прав на произведение, не ограничена.

## 3. ОТВЕТСТВЕННОСТЬ СТОРОН

3.1. **Лицензиар** и **Лицензиат** несут в соответствии с действующим законодательством РФ имущественную и иную юридическую ответственность за неисполнение или ненадлежащее исполнение своих обязательств по настоящему договору.

3.2. Сторона, ненадлежащим образом исполнившая или не исполнившая свои обязанности по настоящему договору, обязана возместить убытки, причиненные другой стороне, включая упущенную выгоду.

## 4. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

4.1. Все споры и разногласия сторон, вытекающие из условий настоящего договора, подлежат урегулированию путем переговоров, а в случае их безрезультатности, указанные споры подлежат разрешению в суде в соответствии с действующим законодательством РФ.

4.2. Расторжение настоящего договора возможно в любое время по обоюдному согласию сторон с обязательным подписанием сторонами соответствующего соглашения об этом.

4.3. Расторжение настоящего договора в одностороннем порядке возможно в случаях, предусмотренных действующим законодательством, либо по решению суда.

4.4. Во всем, что не предусмотрено настоящим договором, стороны руководствуются нормами действующего законодательства РФ.

---

\*Для журналов, выпускаемых издательством «Медиа Сфера», а именно: 1. Архив патологии; 2. Вестник оториноларингологии; 3. Вестник офтальмологии; 4. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры; 5. Доказательная гастроэнтерология; 6. Доказательная кардиология; 7. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко; 8. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова; 9. Кардиологический вестник; 10. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия; 11. Клиническая дерматология и венерология; 12. Лабораторная служба; 13. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена; 14. Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал) 15. Проблемы репродукции; 16. Проблемы эндокринологии; 17. Профилактическая медицина; 18. Российская ринология; 19. Российская стоматология; 20. Российский вестник акушера-гинеколога; 21. Стоматология; 22. Судебно-медицинская экспертиза; 23. Флебология; 24. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова; 25. Эндоскопическая хирургия.