

КАРДИОЛОГИЯ

НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

журнал для непрерывного
медицинского образования врачей

Том 7, № 2 (21), 2019

Председатель редакционного совета

Е.В. Шляхто

Главный редактор

Д.В. Дупляков

Журнал включен в Перечень российских рецензируемых научных журналов, которые рекомендованы Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации (ВАК) для публикации результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук

Журнал индексируется в следующих информационно-справочных изданиях и библиографических базах данных: реферативный журнал ВИНИТИ, eLibrary.ru, Ulrich's Periodicals Directory



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

КАРДИОЛОГИЯ

НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

Том 7, № 2 (21), 2019

Главный редактор

Дупляков Дмитрий Викторович, доктор медицинских наук, профессор (Самара, Россия)

Редакторы по направлениям

Артериальная гипертензия

Баранова Елена Ивановна, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Недогода Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор (Волгоград, Россия)

Фундаментальная кардиология

Чернова Анна Александровна, доктор медицинских наук (Красноярск, Россия)

Интервенционная кардиология

Абугов Сергей Александрович, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Ганюков Владимир Иванович, доктор медицинских наук (Кемерово, Россия)

Кардиоонкология

Школьник Игорь Леонидович, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Мелехов Александр Всеволодович, кандидат медицинских наук (Москва, Россия)

Кардионефрология

Боровкова Наталья Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор (Нижний Новгород, Россия)

Мензоров Максим Витальевич, кандидат медицинских наук (Ульяновск, Россия)

Кардионеврология

Остроумова Ольга Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Проблемы гемостаза

Сироткина Ольга Васильевна, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Павлова Татьяна Валентиновна, доктор медицинских наук, профессор (Самара, Россия)

Генетика в кардиологии

Затейщиков Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Заклязьминская Елена Валерьевна, доктор медицинских наук (Москва, Россия)

Шестерня Павел Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор (Красноярск, Россия)

Неотложная кардиология

Явелов Игорь Семенович, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Аверков Олег Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Клинические случаи

Гиляров Михаил Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Новикова Нина Александровна, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Мареев Юрий Вячеславович, кандидат медицинских наук (Москва, Россия)

Медведева Елена Александровна, кандидат медицинских наук (Самара, Россия)

Клинические задачи

Виллелева Светлана Вадимовна, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Журнал издается совместно

с Российским кардиологическим обществом

Председатель редакционного совета

Шляхто Евгений Владимирович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Заместитель главного редактора

Котовская Юлия Викторовна, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Клинические исследования

Беграббекова Юлия Леоновна (Москва, Россия)

Электрофизиология и аритмии

Ардашев Андрей Вячеславович, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Лебедев Дмитрий Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Выговский Александр Борисович, кандидат медицинских наук (Калининград, Россия)

Медицинские изображения

Рыжкова Дарья Викторовна, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Эхокардиография

Алехин Михаил Николаевич, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Суркова Елена Александровна, кандидат медицинских наук (Самара, Россия)

Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний

Концевая Анна Васильевна, доктор медицинских наук (Москва, Россия)

Ротарь Оксана Петровна, кандидат медицинских наук (Санкт-Петербург, Россия)

Клиническая кардиология

Щукин Юрий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор (Самара, Россия)

Кашталап Василий Васильевич, доктор медицинских наук (Кемерово, Россия)

Лямина Надежда Павловна, доктор медицинских наук, профессор (Саратов, Россия)

Олейников Валентин Элиевич, доктор медицинских наук, профессор (Пенза, Россия)

Ишемическая болезнь сердца

Галаявич Альберт Сарварович, доктор медицинских наук, профессор (Казань, Россия)

Сайганов Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук (Санкт-Петербург, Россия)

Коморбидность

Ребров Андрей Петрович, доктор медицинских наук, профессор (Саратов, Россия)

Либис Роман Аронович, доктор медицинских наук, профессор (Оренбург, Россия)

Сердечная недостаточность

Лопатин Юрий Михайлович, доктор медицинских наук, профессор (Волгоград, Россия)

Перепеч Никита Борисович, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Сердечно-сосудистая хирургия

Шнейдер Юрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор (Калининград, Россия)

Хохлунов Сергей Михайлович, доктор медицинских наук, профессор (Самара, Россия)

Женщины и сердечно-сосудистые заболевания

Стрюк Раиса Ивановна, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Профилактическая кардиология

Ахмеджанов Набир Мигдатович, кандидат медицинских наук (Москва, Россия)

Метаболизм

Чумакова Галина Александровна, доктор медицинских наук, профессор (Барнаул, Россия)

Сестринское дело в кардиологии

Шнейдер Валентина Александровна (Калининград, Россия)

Атеросклероз

Ежов Марат Владиславович, доктор медицинских наук (Москва, Россия)
Сусеков Андрей Владимирович, доктор медицинских наук (Москва, Россия)

Некоронарогенные заболевания

Благова Ольга Владимировна, доктор медицинских наук (Москва, Россия)
Моисеева Ольга Михайловна, доктор медицинских наук (Санкт-Петербург, Россия)

Тромбоземболия легочной артерии

Андреев Денис Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)
Леонтьев Станислав Геннадьевич, доктор медицинских наук (Москва, Россия)

Синкопальные состояния

Певзнер Александр Викторович, доктор медицинских наук (Москва, Россия)
Головина Галина Алексеевна, кандидат медицинских наук (Тольятти, Россия)

Качество медицинской помощи в кардиологии

Эрлих Алексей Дмитриевич, доктор медицинских наук (Москва, Россия)
Посненкова Ольга Михайловна, кандидат медицинских наук (Саратов, Россия)
Киселев Антон Робертович, доктор медицинских наук (Саратов, Россия)

Редакционный совет

Барбараш Ольга Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор (Кемерово, Россия)
Бубнова Марина Геннадьевна, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)
Васюк Юрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)
Гендлин Геннадий Ефимович, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)
Гиляревский Сергей Руджерович, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)
Гринштейн Юрий Исаевич, доктор медицинских наук, профессор (Красноярск, Россия)
Драпкина Оксана Михайловна, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Канорский Сергей Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор (Краснодар, Россия)
Кобалава Жанна Давидовна, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)
Козиолова Наталья Андреевна, доктор медицинских наук, профессор (Пермь, Россия)
Конради Александра Олеговна, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Котовская Юлия Викторовна, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)
Лебедев Петр Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор (Самара, Россия)
Мареев Вячеслав Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)
Матюшин Геннадий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор (Красноярск, Россия)
Мацкеплишвили Симон Теймуразович, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)
Маянская Светлана Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор (Казань, Россия)
Напалков Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)
Недошивин Александр Олегович, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Панченко Елизавета Павловна, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)
Решетько Ольга Вилорвна, доктор медицинских наук, профессор (Саратов, Россия)
Тарловская Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор (Нижний Новгород, Россия)
Хасанов Нияз Рустемович, доктор медицинских наук, профессор (Казань, Россия)
Чесникова Анна Ивановна, доктор медицинских наук, профессор (Ростов-на-Дону, Россия)
Шальнова Светлана Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)
Шварц Юрий Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор (Саратов, Россия)
Шубик Юрий Викторович, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Шутов Александр Михайлович, доктор медицинских наук, профессор (Ульяновск, Россия)
Якушин Сергей Степанович, доктор медицинских наук, профессор (Рязань, Россия)
Яхонтов Давид Александрович, доктор медицинских наук, профессор (Новосибирск, Россия)

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИ № ФС77-49985 от 24.05.2012

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.

Никакая часть издания не может быть воспроизведена без согласия редакции. При перепечатке публикаций с согласия редакции ссылка на журнал «Кардиология: новости, мнения, обучение» обязательна.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Ответственность за содержание рекламных материалов несут рекламодатели.

Журнал распространяется бесплатно по базе данных Российского кардиологического общества. Для остальных подписчиков: подписной индекс 93585 (объединенный каталог «Пресса России»).

Сайт журнала: <http://cardio-nmo.geotar.ru>

Издатель

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»
115035, г. Москва, ул. Садовническая, д. 11, стр. 12
Телефон: (495) 921-39-07, www.geotar.ru

Все права защищены.

© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2019.

Медицинский редактор Ефимова Ольга, myahar@geotar.ru

Верстка Мореева Т.М.

Корректор Макеева Е.И.

Выпускающий редактор Исаева Анна, isaeva@geotar.ru

Подписано в печать 11.06.2019

Тираж 5000 экземпляров.

Формат 60×90 1/8.

Печать офсетная. Печ. л. 13.

Отпечатано в АО «Первая Образцовая типография».

Филиал «Чеховский Печатный Двор».

142300, Московская область, г. Чехов,

ул. Полиграфистов, д. 1.

Заказ №

CARDIOLOGY

news • opinions • training

Volume 7, Issue 2 (21), 2019

Editor-in-Chief

Duplyakov Dmitriy V., MD, Professor (Samara, Russia)

Associate Editors

Arterial hypertension

Baranova Elena I., MD, Professor (St. Petersburg, Russia)

Nedogoda Sergey V., MD, Professor (Volgograd, Russia)

Fundamental cardiology

Chernova Anna A., MD (Krasnoyarsk, Russia)

Interventional cardiology

Abugov Sergey A., MD, Professor (Moscow, Russia)

Ganyukov Vladimir I., MD (Kemerovo, Russia)

Cardiooncology

Shkolnik Igor L., MD, Professor (Moscow, Russia)

Melekhov Aleksandr V., Candidate of Medical Science (Moscow, Russia)

Cardioneurology

Borovkova Natalya Yu., MD, Professor (Nizhny Novgorod, Russia)

Menzorov Maksim V., Candidate of Medical Science (Ulyanovsk, Russia)

Cardioneurology

Ostroumova Olga D., MD, Professor (Moscow, Russia)

Problems of hemostasis

Sirotkina Olga V., MD, Professor (St. Petersburg, Russia)

Pavlova Tatyana V., MD, Professor (Samara, Russia)

Genetics in cardiology

Zateishchikov Dmitriy A., MD, Professor (Moscow, Russia)

Zaklyazminskaya Elena V., MD (Moscow, Russia)

Shesternya Pavel A., MD, Professor (Krasnoyarsk, Russia)

Emergency cardiology

Yavelov Igor S., MD, Professor (Moscow, Russia)

Averkov Oleg V., MD, Professor (Moscow, Russia)

Clinical cases

Gilyarov Mikhail Yu., MD, Professor (Moscow, Russia)

Novikova Nina A., MD, Professor (Moscow, Russia)

Mareev Yuriy V., Candidate of Medical Science (Moscow, Russia)

Medvedeva Elena A., Candidate of Medical Science (Samara, Russia)

Clinical tasks

Villevalde Svetlana V., MD, Professor (Moscow, Russia)

Clinical trials

Begrambekova Yuliya L. (Moscow, Russia)

Electrophysiology and arrhythmias

Ardashev Andrey V., MD, Professor (Moscow, Russia)

Lebedev Dmitriy S., MD, Professor (St. Petersburg, Russia)

Vygovskiy Aleksandr B., Candidate of Medical Science (Kaliningrad, Russia)

Medical images

Ryzhkova Darya V., MD, Professor (St. Petersburg, Russia)

Echocardiography

Alekhin Mikhail N., MD, Professor (Moscow, Russia)

Surkova Elena A., Candidate of Medical Science (Samara, Russia)

Journal is published in association
with the Russian Society of Cardiology

Chairman of the Editorial Board

Shlyakhto Evgeniy V., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (St. Petersburg, Russia)

Deputy Editor-in-Chief

Kotovskaya Yuliya V., MD, Professor (Moscow, Russia)

Epidemiology of cardiovascular diseases

Kontsevaya Anna V., MD (Moscow, Russia)

Rotar Oksana P., Candidate of Medical Science (St. Petersburg, Russia)

Clinical cardiology

Schukin Yuriy V., MD, Professor (Samara, Russia)

Kashtalap Vasiliy V., MD (Kemerovo, Russia)

Lyamina Nadezhda P., MD, Professor (Saratov, Russia)

Oleynikov Valentin E., MD, Professor (Penza, Russia)

Ischaemic heart disease

Galyavich Albert S., MD, Professor (Kazan, Russia)

Saiganov Sergey A., MD (St. Petersburg, Russia)

Comorbidity

Rebrov Andrey P., MD, Professor (Saratov, Russia)

Libis Roman A., MD, Professor (Orenburg, Russia)

Cardiac failure

Lopatin Yuriy M., MD, Professor (Volgograd, Russia)

Perepech Nikita B., MD, Professor (St. Petersburg, Russia)

Cardiovascular surgery

Schneider Yuriy A., MD, Professor (Kaliningrad, Russia)

Khokhlunov Sergey M., MD, Professor (Samara, Russia)

Women and cardiovascular diseases

Stryuk Raisa I., MD, Professor (Moscow, Russia)

Preventive cardiology

Akhmedzhanov Nadir M., Candidate of Medical Science (Moscow, Russia)

Metabolism

Chumakova Galina A., MD, Professor (Barnaul, Russia)

Nursing in cardiology

Schneider Valentina A. (Kaliningrad, Russia)

Atherosclerosis

Ezhov Marat V., MD (Moscow, Russia)

Susekov Andrey V., MD (Moscow, Russia)

Noncoronary heart diseases

Blagova Olga V., MD (Moscow, Russia)

Moiseeva Olga M., MD (St. Petersburg, Russia)

Pulmonary embolism

Andreev Denis A., MD, Professor (Moscow, Russia)

Leontiev Stanislav G., MD (Moscow, Russia)

Syncopal conditions

Pevzner Aleksandr V., MD (Moscow, Russia)

Golovina Galina A., Candidate of Medical Science (Tolyatti, Russia)

Quality of medical care in cardiology

Ertikh Aleksey D., MD (Moscow, Russia)

Posnenkova Olga M., Candidate of Medical Science (Saratov, Russia)

Kiselev Anton R., MD (Saratov, Russia)

Editorial Board

Barbarash Olga L., MD, Professor (Kemerovo, Russia)
Bubnova Marina G., MD, Professor (Moscow, Russia)
Vasyuk Yuriy A., MD, Professor (Moscow, Russia)
Gendlin Gennadiy E., MD, Professor (Moscow, Russia)
Gilyarevskiy Sergey R., MD, Professor (Moscow, Russia)
Grinshtein Yuriy I., MD, Professor (Krasnoyarsk, Russia)
Drapkina Oksana M., MD, Professor (Moscow, Russia)
Kanorskiy Sergey G., MD, Professor (Krasnodar, Russia)
Kobalava Zhanna D., MD, Professor (Moscow, Russia)
Koziolova Natalya A., MD, Professor (Perm, Russia)
Konradi Aleksandra O., MD, Professor (St. Petersburg, Russia)
Kotovskaya Yuliya V., MD, Professor (Moscow, Russia)
Lebedev Petr A., MD, Professor (Samara, Russia)
Mareev Vyacheslav Yu., MD, Professor (Moscow, Russia)
Matyushin Gennadiy V., MD, Professor (Krasnoyarsk, Russia)

Matskeplishvili Simon T., MD (Moscow, Russia)
Mayanskaya Svetlana D., MD, Professor (Kazan, Russia)
Napalkov Dmitriy A., MD, Professor (Moscow, Russia)
Nedoshivin Aleksandr O., MD, Professor (St. Petersburg, Russia)
Panchenko Elizaveta P., MD, Professor (Moscow, Russia)
Reshetko Olga V., MD, Professor (Saratov, Russia)
Tarlovskaya Ekaterina I., MD (Nizhny Novgorod, Russia)
Khasanov Niyaz R., MD, Professor (Kazan, Russia)
Chesnikova Anna I., MD, Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Shalnova Svetlana A., MD, Professor (Moscow, Russia)
Shvarts Yuriy G., MD, Professor (Saratov, Russia)
Shubik Yuriy V., MD, Professor (St. Petersburg, Russia)
Shutov Aleksandr M., MD, Professor (Ulyanovsk, Russia)
Yakushin Sergey S., MD, Professor (Ryazan, Russia)
Yakhontov Davyd A., MD, Professor (Novosibirsk, Russia)

The mass media registration certificate

PI № FS 77-49985 from 24.05.2012.

Journal is published quarterly.

No part of the publication can be reproduced without the written permission of the editorial board.

Any reprints of publications are authorised provided that the appropriate credit to the journal "Cardiology: News, Opinions, Training" is given.

The opinion of the authors does not necessarily reflect the official opinion of the editorial board.

Advertisers are held responsible in respect of the advertising aids content.

The journal is distributed free of charge (database of the Russian Society of Cardiology). Subscription index: 93585 ("Press of Russia" catalogue).

The journal's website: <http://cardio-nmo.geotar.ru>.

Publisher

GEOTAR-Media Publishing Group
11, bld. 12, Sadovnicheskaya str., 115035, Moscow, Russian Federation
+7 (495) 921-39-07, www.geotar.ru

All rights reserved.

© GEOTAR-Media Publishing Group, 2019.

Medical editor: Efimova Olga, myahar@geotar.ru

Layout: Moreeva Tatyana

Proofreader: Makeeva Elena

Production editor: Isaeva Anna, isaeva@geotar.ru

Signed to print: 11.06.2019

Circulation 5000 copies.

Format 60×90 1/8.

Offset printing. 13 printers sheet.

Printed in Printed in the Branch "Chekhov Printing House"
JSC "First Model Printing House"
142300, Moscow Region, Chekhov, Poligrafistov St., 1
Order No

СОДЕРЖАНИЕ

7 ОТ РЕДАКЦИИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 8 *Починка И.Г., Ботова С.Н., Линникова Е.В., Голубкина Е.С., Телицина Е.В., Стронгин Л.Г.*

Степень соответствия госпитализированных пациентов с фибрилляцией предсердий критериям включения в клинические исследования с прямыми оральными антикоагулянтами

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

- 13 *Чаулин А.М., Дупляков Д.В.*
Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 1
- 24 *Чаулин А.М., Дупляков Д.В.*
Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 2
- 36 *Вялова М.О., Шварц Ю.Г.*
Артериальная гипертензия и показатели кардиоваскулярного риска у лиц среднего и пожилого возраста, занимающихся спортом
- 45 *Чаулин А.М., Дупляков Д.В.*
PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Часть 1
- 58 *Павлова Т.В., Кривова С.П.*
Антикоагулянтная терапия у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий с точки зрения безопасности

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- 64 *Воронцова С.А., Дупляков Д.В., Николаева Е.Н., Осина Н.И.*
Инфаркт миокарда 2-го типа как проявление онкогематологии
- 71 *Михайлова З.Д., Починка И.Г., Востокова А.А., Черепанова В.В.*
Гиперэозинофилии в практике кардиолога: путь к диагнозу
- 79 *Зыбин А.А., Семагин А.П., Карпушкина Е.М., Сидоренко Н.Н.*
Реконструкция аортального клапана при инфекционном эндокардите как альтернатива протезированию

83 НОВОСТИ КАРДИОЛОГИИ

97 АНОНСЫ НАУЧНЫХ СОБЫТИЙ

102 ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

CONTENT

7 EDITORIAL

ORIGINAL RESEARCHES

- 8 *Pochinka I.G., Botova S.N., Linnikova E.V., Golubkina E.S., Telitsina E.V., Strongin L.G.*
Degree of compliance of hospitalized patients with atrial fibrillation with inclusion criteria in clinical studies with direct oral anticoagulants

REVIEWS

- 13 *Chaulin A.M., Duplyakov D.V.*
Increased cardiac troponins, not associated with acute coronary syndrome. Part 1
- 24 *Chaulin A.M., Duplyakov D.V.*
Increased cardiac troponins, not associated with acute coronary syndrome. Part 2
- 36 *Vyalova M.O., Shvarts Yu.G.*
Arterial hypertension and cardiovascular risk score in people in their middle and late adulthood during sports and physical training
- 45 *Chaulin A.M., Duplyakov D.V.*
PCSK-9: modern views about biological role and possibilities of use as a diagnostic marker for cardiovascular diseases. Part 1
- 58 *Pavlova T.V., Krivova S.P.*
Anticoagulant therapy in elderly patients with atrial fibrillation from a security perspective

CLINICAL CASES

- 64 *Vorontsova S.A., Duplyakov D.V., Nikolaeva E.N., Osina N.I.*
Type 2 myocardial infarction as a manifestation in oncohematologic patients
- 71 *Mikhailova Z.D., Pochinka I.G., Vostokova A.A., Cherepanova V.V.*
Hypereosinophilia are in the practice of a cardiologist: the way to the diagnosis
- 79 *Zybin A.A., Semagin A.P., Karpushkina E.M., Sidorenko N.N.*
Aortic valve reconstruction in infective endocarditis as an alternative to prosthetics

83 NEWS OF CARDIOLOGY

97 ANNOUNCEMENTS

102 INFORMATION FOR AUTHORS

Уважаемые врачи-кардиологи!

Главный редактор
Дупляков Дмитрий
Викторович, доктор
медицинских наук,
профессор

Редакция журнала «Кардиология: новости, мнения, обучение» рада приветствовать своих читателей на страницах второго номера 2019 г.

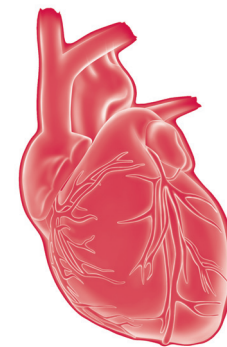
В **«Аналитических обзорах»** представлены:

- клинические случаи, когда врач встречается с повышением сердечных изоформ тропонинов, не связанных с острым коронарным синдромом. Рассмотрены клинико-диагностическое значение, причины и механизмы повышения кардиальных тропонинов при миокардитах, кардиомиопатиях, синдроме такоцубо, сердечной недостаточности, воспалительных процессах с вовлечением ткани миокарда, тахиаритмиях, расслаивающей аневризме аорты, аутоиммунных поражениях миокарда, поражениях головного мозга;
- статья, в которой рассмотрен вопрос, является ли спорт фактором риска артериальной гипертензии (АГ) или препятствует ей. Проанализирована распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди немолодых спортсменов. Обсуждаются критерии дифференциальной диагностики спортивного и гипертонического сердца. Сделаны попытки исследовать артериальное давление (АД) и распространенность АГ у разных спортсменов, а также изучить связь между повышением АД и гипертрофией левого желудочка;
- описание биологической роли PCSK-9 и возможность использования информации о его уровнях в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний;
- современные данные об эффективности и безопасности назначения ривароксабана для профилактики и лечения артериальных и венозных тромбозов у коморбидных больных различных возрастных групп.

В рубрике **«Оригинальные исследования»** представлен материал из Нижнего Новгорода, посвященный оценке доли пациентов с характеристиками, ограничивающими участие в рандомизированных клинических исследованиях с назначением прямых оральных антикоагулянтов в популяции больных с фибрилляцией предсердий, госпитализированных в крупный стационар.

Также вниманию читателя представлены 3 **клинических случая**, посвященных инфаркту миокарда 2-го типа как проявлению онкогематологии; гиперэозинофилии (дифференциальная диагностика с рядом состояний и заболеваний, а также разбор осложнений); операции Озаки у пациента с инфекционным эндокардитом аортального клапана, вызванным золотистым стафилококком (реконструкция аортального клапана створками из аутоперикарда).





Степень соответствия госпитализированных пациентов с фибрилляцией предсердий критериям включения в клинические исследования с прямыми оральными антикоагулянтами

Починка И.Г., Ботова С.Н.,
Линникова Е.В., Голубкина Е.С.,
Телицина Е.В., Стронгин Л.Г.

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский
медицинский университет» Минздрава
России, Нижний Новгород, Россия

Современные рекомендации по применению прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) для профилактики эмболических осложнений фибрилляции предсердий (ФП) базируются на результатах рандомизированных клинических исследований (РКИ). Однако насколько выборка пациентов – участников РКИ отражает генеральную популяцию больных ФП? Известно, что участие в клинических исследованиях ограничивается критериями исключения. В данной работе проведена оценка доли пациентов с характеристиками, ограничивающими участие в РКИ с ПОАК, в популяции больных с ФП, госпитализированных в отделения кардиологического, неврологического и терапевтического профиля в течение 2 последовательных месяцев 2017 г., всего 211 случаев. Выяснилось, что противопоказания к ПОАК имеют 2,4% пациентов, и еще 24,6% больных имеют клинические или лабораторные параметры, соответствующие критериям исключения в исследованиях RE-LY, ROCKET-AF и ARISTOTLE.

Для цитирования: Починка И.Г., Ботова С.Н., Линникова Е.В., Голубкина Е.С., Телицина Е.В., Стронгин Л.Г. Степень соответствия госпитализированных пациентов с фибрилляцией предсердий критериям включения в клинические исследования с прямыми оральными антикоагулянтами // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 2. С. 8–12. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12001.

Статья поступила в редакцию 08.05.2019. Принята в печать 11.06.2019.

Ключевые слова:

фибрилляция предсердий, прямые оральные антикоагулянты, рандомизированные клинические исследования, критерии исключения

Degree of compliance of hospitalized patients with atrial fibrillation with inclusion criteria in clinical studies with direct oral anticoagulants

*Pochinka I.G., Botova S.N., Linnikova E.V.,
Golubkina E.S., Telitsina E.V., Strongin L.G.*

Privolzhsky Research Medical University,
Nizhny Novgorod, Russia

Modern clinical practice guidelines for direct oral anticoagulants administration (DOAA) for prevention of atrial fibrillation (AF) embolic complications are based on the results of randomized clinical trials (RCT). However, how far does patient setting (RCT participants) reflect general population of patients with AF? It is known that participation in clinical studies is limited to exclusion criteria. In this study we evaluated the proportion of patients with characteristics that limit participation in RCT with DOAA in the population of patients with AF who were hospitalized in cardiological, neurological, and therapeutic departments during 2 consecutive months of 2017 (211 cases in total). It turned out that 2.4% of patients have contra-indications to DOAA, and another 24.6% of patients have clinical or laboratory parameters that meet the exclusion criteria in RE-LY, ROCKET-AF and ARISTOTLE studies.

For citation: Pochinka I.G., Botova S.N., Linnikova E.V., Golubkina E.S., Telitsina E.V., Strongin L.G. Degree of compliance of hospitalized patients with atrial fibrillation with inclusion criteria in clinical studies with direct oral anticoagulants. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (2): 8–12. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12001. (in Russian)

Received 08.05.2019. Accepted for publication 11.06.2019.

Keywords:

atrial fibrillation, direct oral anticoagulants, randomized clinical trials, exclusionary criteria

Фибрилляция предсердий (ФП) – часто встречаемое нарушение сердечного ритма; распространенность ФП у взрослых лиц оценивается на уровне 3% [1]. Клиническое значение ФП в первую очередь определяется повышенным риском эмболических осложнений – около 12% больных с инсультом имеют ФП [2], в популяции пациентов с кардиоэмболическим инсультом в 23,3% случаев фибрилляция предсердий диагностируется впервые [3]. Риск эмболических осложнений может быть существенно снижен за счет применения оральных антикоагулянтов (ОАК). Использование ОАК, в свою очередь, сопровождается повышенным риском геморрагиче-

ских осложнений. Поэтому современные рекомендации по назначению ОАК для профилактики тромбозов при ФП основаны на оценке баланса между риском эмболических и геморрагических осложнений.

Доказательства эффективности и безопасности ОАК следуют из результатов рандомизированных клинических исследований (РКИ). Применение варфарина при ФП, по данным метаанализа РКИ, приводит к снижению риска ишемического инсульта на 70% по сравнению с плацебо [относительный риск (ОР) 0,3; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,19–0,48] [4]. Исследования с прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК) продемонстрирова-

ли дополнительное снижение риска инсульта или эмболических осложнений на 19% по сравнению с варфарином (ОР 0,81; 95% ДИ 0,73–0,91) [5], а также снижение риска геморрагических осложнений (в первую очередь геморрагического инсульта: ОР 0,49; 95% ДИ 0,38–0,64) [5], частота больших кровотечений на фоне ПОАК оценивается на уровне 2,8–5,0 случая на 100 пациенто-лет [6]. На основании результатов таких исследований, как ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation), RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy), ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48), ROCKET-AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation), и согласно текущим клиническим рекомендациям пациентам с ФП при наличии ≥ 2 баллов по шкале CHA2DS2-VASc для профилактики эмболических осложнений следует назначать ПОАК при отсутствии к ним прямых противопоказаний [7].

Однако насколько выборка пациентов – участников РКИ отражает генеральную популяцию больных с ФП? Известно, что участие в клинических исследованиях ограничивается критериями исключения. Кроме того, селекция больных обусловлена необходимостью регулярных визитов в исследовательский центр, таким образом больные с ограничением жизнедеятельности, как правило, в РКИ участие не принимают. Очевидно, имеется группа пациентов с ФП, не имеющих прямых противопоказаний к применению ПОАК, но характеризующихся наличием клинических или лабораторных параметров, соответствующих критериям исключения в РКИ (для ясности приведем пример: в исследованиях с ПОАК не включали пациентов с уровнем гемоглобина < 90 г/л, уровнем тромбоцитов < 90 тыс. в 1 мкл и т.п.). Отнести результаты РКИ к этой группе пациентов можно только с определенным допущением. Не имеется строгих доказательств того, что у пациентов с анемией (или с другими отклонениями, ограничивающими участие в РКИ) назначение ОАК будет сопровождаться таким же положительным направлением вектора «польза–риск», как у больных, соответствующих клиническому профилю пациентов в исследованиях с антикоагулянтами. В данной работе представлена количественная оценка доли пациентов с характеристиками, ограничивающими участие в РКИ с ПОАК, в популяции больных с ФП, госпитализированных в многопрофильный стационар.

Цель – оценить соответствие госпитализированных пациентов с ФП критериям включения в РКИ с ПОАК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование. Анализировали все последовательные случаи госпитализации пациентов с ФП в течение 2 мес 2017 г. в отделения кардиологического, терапевтического и неврологического профиля ГБУЗ Нижегородской области «Городская клини-

ческая больница № 13». Исследуемую группу составили 211 пациентов. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика госпитализированных пациентов с фибрилляцией предсердий

Характеристика	Показатель
Количество наблюдений	211
Возраст, годы (<i>Mean</i> ± <i>SD</i>)	68±10
Женский пол (количество и доля)	120 (57%)
Повод для госпитализации (количество и доля)	
• Декомпенсация ХСН на фоне ИБС	131 (62,1%)
• ОКС	16 (7,6%)
• Кардиомиопатия	3 (1,4%)
• ТЭЛА	4 (1,9%)
• ОНМК по ишемическому типу	36 (17,1%)
• ТИА	7 (3,3)
• Другие причины	14 (6,6%)
ОНМК в анамнезе (количество и доля)	45 (21,3%)
Сахарный диабет типа 2 (количество и доля)	61 (28,9%)
Гемоглобин, г/л (<i>Mean</i> ± <i>SD</i>)	131±19
Тромбоциты, $\times 10^3$ в 1 мкл (<i>Mean</i> ± <i>SD</i>)	217±62
АЛТ, Ед (Median [Q1; Q3])	31 [15; 38]
АСТ, Ед (Median [Q1; Q3])	25 [19; 34]
Расчетная СКФ, мл/мин (<i>Mean</i> ± <i>SD</i>)	59±20
CHA2DS2-VASc, баллы (Median [Q1; Q3])	4 [3; 5]
HAS-BLED, баллы (Median [Q1; Q3])	3 [2; 4]

Примечание. *Mean*±*SD* – среднее арифметическое ± стандартное отклонение; *Median* [Q1; Q3] – медиана и интерквартильный интервал; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОКС – острый коронарный синдром; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза.

Изучали: 1) долю пациентов, полностью соответствующих критериям включения в РКИ с ПОАК RE-LY, ROCKET-AF и ARISTOTLE (эту подгруппу пациентов назовем «зеленой зоной»); 2) долю больных, имеющих клинические или лабораторные параметры, соответствующие критериям исключения в указанных выше РКИ («серая зона»); 3) долю больных, имеющих прямые противопоказания к применению ПОАК («красная зона»); к последним относили цирроз печени класса В и С по Чайлд–Пью и патологию почек с клиренсом креатинина менее < 15 мл/мин.

Критерии исключения в исследованиях RE-LY, ROCKET-AF и ARISTOTLE несколько отличались [8–10]. Однако мы не ставили себе задачу сравнить возможность применения ривароксабана, дабигатрана или апиксабана в различных клинических ситуациях, поэтому выбирали наиболее жесткий уровень критериев исключения, который не позволил бы пациенту участвовать ни в одном из 3 РКИ. Поясним на примере: в RE-LY и ARISTOTLE не вклю-

чали пациентов с уровнем тромбоцитов ≤ 100 тыс./мм³, а в ROCKET-AF – пациентов с уровнем тромбоцитов ≤ 90 тыс./мм³. Таким образом, тромбоциты ≤ 90 тыс./мм³ не позволяли участвовать ни в одном из 3 исследований, поэтому данный уровень мы учитывали в качестве обобщенного критерия исключения. Основные критерии исключения в РКИ с ПОАК представлены в табл. 2.

Среди параметров, соответствующих обобщенным критериям исключения в РКИ, учитывали уровень систолического артериального давления (САД) >180 мм рт.ст., уровень гемоглобина ≤ 90 г/л, уровень тромбоцитов $<90 \times 10^9$ /л, обострение язвенной болезни в последние 30 дней, геморрагический синдром, ишемический инсульт в последние 14 дней, геморрагический инсульт в анамнезе, повышение печеночных трансаминаз >3 нормальных значений, скорость клубочковой фильтрации <25 и >15 мл/мин, хирургическое вмешательство в течение последних 30 дней и желудочное кровотечение в течение 6 мес, необходимость в постоянном применении нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Также учитывали некоторые факторы, которые в очевидном виде не представлены в критериях исключения в протоколах РКИ, но могут быть отнесены к пункту «любое состояние, которое, по мнению исследователя, может представлять угрозу здоровью пациента либо препятствовать выполнению пациентом требований исследования»: онкологические заболевания в стадии активного наблюдения или лечения, выраженное ограничение жизнедеятельности (II–III степени) в виде неспособности к самообслуживанию и самостоятельному передвижению.

Данные представлены в виде средних значений \pm стандартных отклонений, медиан и интерквартильных интервалов. При оценке корреляции использовали тест ранговой корреляции Спирмана (ρ), при сравнении количественных данных использовали T -test.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Преобладающее число пациентов имели показания к назначению ОАК для профилактики эмболических осложнений: медиана и интерквартильный интервал CHA2DS2-VASc составили 4 [3; 5] балла, причем ≥ 2 баллов имели 208 (98,6%) пациентов. Уровень HAS-BLED составил 3 [2; 4] балла. Выявлена прямая зависимость между уровнями CHA2DS2-VASc и HAS-BLED, коэффициент корреляции составляет $r=0,47$ ($p<0,001$) (рис. 1). Среди 208 больных, имеющих показания к ОАК, доля пациентов с низким геморрагическим риском (HAS-BLED <3) составила 37% (76 случаев), доля пациентов с высоким геморрагическим риском (HAS-BLED ≥ 3) – 63% (132 случая).

Противопоказания к назначению ПОАК (клиренс креатинина <15 мл/мин, цирроз печени класса В или С по Чайлд–Пью) имели 5 (2,4%) больных. Систолическое АД при поступлении >180 мм рт.ст. наблюдалось в 46 (21,8%) случаях, уровень гемоглобина <90 г/л выявлен у 5 (2,4%) больных, уровень тромбоцитов $<90 \times 10^9$ – у 2 (0,9%) больных, обострение язвенной болезни в последние 30 дней – в 11 (5,2%) случаях, геморрагический синдром – в 12 (5,7%) случаях, ишемический инсульт в течение последних 7 дней – в 36 (17,1%) случаях, геморрагический инсульт в анамнезе – в 6 (2,8%) случаях, повышение печеночных трансаминаз >3 нормальных значений – в 4 (1,9%) случаях, клиренс креатинина <25 и >15 мл/мин – в 9 (4,3%) случаях, хирургическое вмешательство в последние 30 дней – в 2 (0,9%) случаях, желудочное кровотечение в течение 6 мес не наблюдалось, онкологические заболевания в стадии активного наблюдения или лечения – в 16 (7,6%) случаях, выраженное ограничение жизнедеятельности (II–III степени) в виде неспособности к самообслуживанию и самостоятельному

Таблица 2. Основные критерии исключения в рандомизированных клинических исследованиях с применением прямых оральных антикоагулянтов

Клинический или лабораторный параметр	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE	Обобщенный критерий исключения
Гемоглобин, г/л	<100	<100	≤ 90	≤ 90
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	<100	<90	≤ 100	<90
Расчетный клиренс креатинина, мл/мин	<30	<30	<25	<25
АЛТ, АСТ	>2 * ВГН	>3 * ВГН	>2 * ВГН	>3 * ВГН
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	180	>180	>180	>180
Внутричерепная геморрагия в анамнезе	+	+	+	+
Ишемический инсульт	≤ 14 дней	≤ 14 дней	≤ 7 дней	≤ 7 дней
Острая язва желудка	≤ 30 дней	–*	–*	≤ 30 дней
Хирургическое лечение	≤ 1 мес	≤ 30 дней	–*	≤ 30 дней
Желудочное кровотечение	≤ 1 года	≤ 6 мес	–*	≤ 6 мес
Геморрагический синдром	+	+	+	+
Регулярное применение НПВС	–*	+	–*	+

Примечание. РКИ – рандомизированные клинические исследования; ПОАК – прямые оральные антикоагулянты; ВГН – верхняя граница нормы; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства; * – данный параметр в прямом виде отсутствует в перечне критериев исключения, но соответствует следующему критерию: «имеется риск кровотечения, который может считаться противопоказанием к назначению оральных антикоагулянтов».

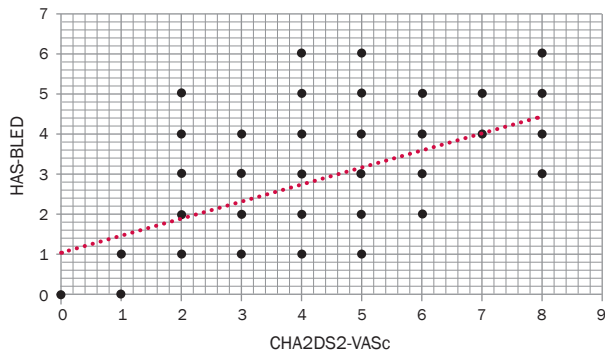


Рис. 1. Соотношение рисков эмболии и геморрагических осложнений у госпитализированных больных с фибрилляцией предсердий ($r=0,47$, $p<0,001$, Pearson)

передвижению – в 15 (7,1%) случаях, частое применение НПВС – в 42 (19,9%) случаях (19,9%) (рис. 2).

С формальной точки зрения 135 (64%) пациентов на момент госпитализации имели 1 или более критериев исключения из РКИ с ПОАК (рис. 3, А). Если не учитывать относительно легко контролируемые или краткосрочные параметры (САД >180 мм рт.ст., частое использование НПВС, недавние ишемический инсульт или хирургическая операция), 52 (24,6%) пациента не соответствовали критериям

включения в РКИ (рис. 3, Б). Закономерно, что уровень оценки по шкале HAS-BLED в «серой зоне» оказался достоверно выше, чем у больных «зеленой зоны» – $3,5\pm 1,1$ по сравнению с $2,8\pm 1,1$ соответственно ($p<0,001$, T-test).

Во время стационарного лечения 155 пациентам назначены ОАК. Из них в 120 (77%) случаях больных относили к «зеленой зоне», и в 35 (23%) случаях пациенты, получающие ОАК, находились в «серой зоне».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преобладающее большинство (98,6%) госпитализированных пациентов с ФП имеют показания к применению ОАК. При этом абсолютные противопоказания к применению ПОАК имеют только 2,4% больных. И еще практически каждый 4-й пациент относится к «серой зоне», т.е. не соответствует критериям включения в исследования с ОАК. Применение ОАК у пациентов «серой зоны» требует особой осторожности и тщательного последующего наблюдения за ними. Возможно, для оценки безопасности применения ОАК у пациентов «серой зоны» требуется проведение специально спланированных клинических исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

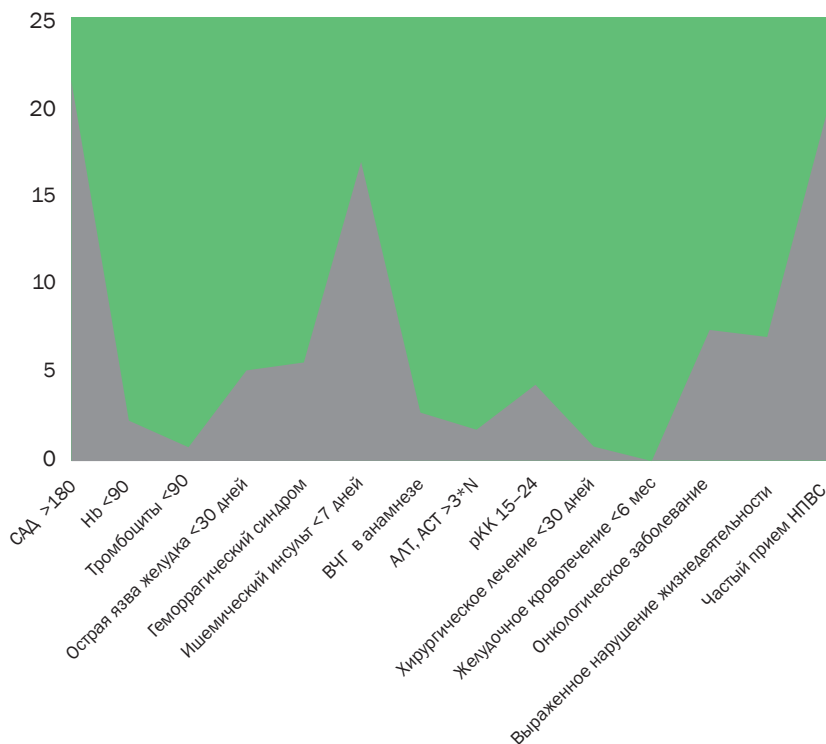


Рис. 2. Доля пациентов, имеющих несоответствие критериям участия в рандомизированных клинических исследованиях с применением прямых оральных антикоагулянтов по отдельным параметрам
 САД – систолическое артериальное давление; Hb – гемоглобин; ВЧГ – внутрисерпная геморрагия; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза, рКК – расчетный клиренс креатинина; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства.

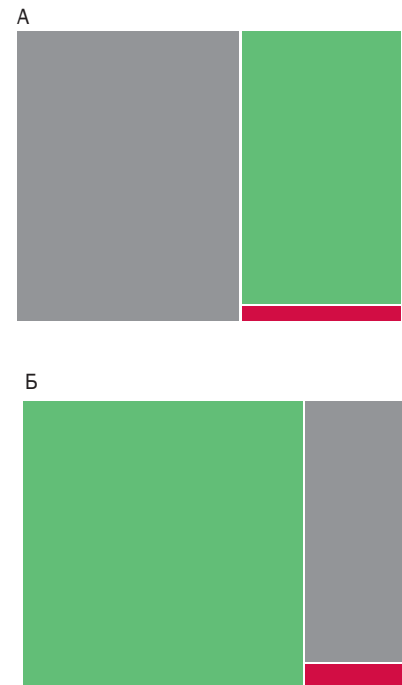


Рис. 3. Соотношение «зеленой», «серой» и «красной» зоны в популяции госпитализированных пациентов, имеющих фибрилляцию предсердий
 А – при формальной оценке по значению параметров на момент поступления; Б – после исключения легко контролируемых и краткосрочных параметров (пояснение в тексте).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия:

Починка Илья Григорьевич (Pochinka Ilya G.) – доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней

E-mail: pochinka4@yandex.ru

Ботова Светлана Николаевна (Botova Svetlana N.) – доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней

E-mail: sve-botova@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7085-2207>

Линникова Елена Владимировна (Linnikova Elena V.) – студентка VI курса

E-mail: jnkbxybr25646@mail.ru

Голубкина Елена Сергеевна (Golubkina Elena S.) – студентка VI курса

E-mail: go.lena.9@mail.ru

Телицина Екатерина Владимировна (Telitsina Ekaterina V.) – студентка VI курса

E-mail: go.lena.9@mail.ru

Стронгин Леонид Григорьевич (Strongin Leonid G.) – заведующий кафедрой эндокринологии и внутренних болезней

E-mail: malstrong@mail.ru

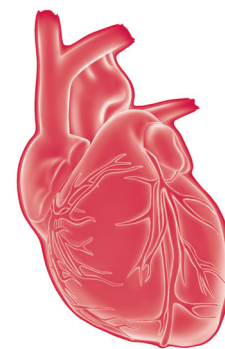
<https://orcid.org/0000-0003-2645-2729>

ЛИТЕРАТУРА

- Haim M., Hoshen M., Reges O. et al. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation // *J. Am. Heart Assoc.* 2015. Vol. 4, N 1. Article ID e001486. doi: 10.1161/JAHA.114.00148.
- Kishore A., Vail A., Majid A., Dawson J. et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis // *Stroke.* 2014. Vol. 45, N 2. P. 520–526. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003433.
- Золотовская И.А., Давыдкин И.Л., Дупляков Д.В. Впервые диагностированная инсульт-ассоциированная фибрилляция предсердий: риски развития неблагоприятных исходов (результаты субанализа когортного исследования АПОЛЛОН) // *Архивъ внутренней медицины.* 2017. Т. 7, № 5. С. 364–370.
- Segal J.B., McNamara R.L., Miller M.R. et al. Prevention of thromboembolism in atrial fibrillation. A meta-analysis of trials of anticoagulants and antiplatelet drugs // *J. Gen. Intern. Med.* 2000. Vol. 15, N 1. P. 56–67.
- Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E. et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials // *Lancet.* 2014. Vol. 383, N 9921. P. 955–962. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
- Adeboyeje G., Sylwestrzak G., Barron J.J. et al. Major bleeding risk during anticoagulation with warfarin, dabigatran, apixaban, or rivaroxaban in patients with nonvalvular atrial fibrillation // *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 2017. Vol. 23, N 9. P. 968–978. doi: 10.18553/jmcp.2017.23.9.968.
- Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37, N 38. P. 2893–2962. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>.
- Connolly, S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. P. 1139–1151. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
- Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365. P. 883–891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
- Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J.V. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365. P. 981–992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.

REFERENCES

- Haim M., Hoshen M., Reges O., et al. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2015; 4 (1): e001486. doi: 10.1161/JAHA.114.00148.
- Kishore A., Vail A., Majid A., Dawson J., et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2014; 45 (2): 520–6. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003433.
- Zolotovskaya I.A., Davydkin I.L., Duplyakov D.V. Newly diagnosed stroke-associated atrial fibrillation: risk of development of unfavorable clinical outcomes (the results of the subanalysis cohort study APOLLO). *Arkhiv vnutrenney meditsiny [The Russian Archives of Internal Medicine].* 2017; 7 (5): 364–70. (in Russian)
- Segal J.B., McNamara R.L., Miller M.R., et al. Prevention of thromboembolism in atrial fibrillation. A meta-analysis of trials of anticoagulants and antiplatelet drugs. *J Gen Intern Med.* 2000; 15 (1): 56–67.
- Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014; 383 (9921): 955–62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
- Adeboyeje G., Sylwestrzak G., Barron J.J., et al. Major bleeding risk during anticoagulation with warfarin, dabigatran, apixaban, or rivaroxaban in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm.* 2017; 23 (9): 968–78. doi: 10.18553/jmcp.2017.23.9.968.
- Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016; 37 (38): 2893–962. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>.
- Connolly, S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1139–51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
- Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365: 883–91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
- Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J.V., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365: 981–92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.



Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 1

Чаулин А.М.^{1, 2},
Дупляков Д.В.^{1, 2}

¹ ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара, Россия

² ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

Цель нашего обзора заключается в описании причин и механизмов, лежащих в основе повышения кардиальных тропонинов у пациентов без установленного инфаркта миокарда. Широкомасштабное внедрение высокочувствительных анализов для определения тропонинов в повседневную практику, которое достигло наибольшего распространения в странах Европы, привело к значительному ускорению лечебно-диагностического процесса и улучшению прогноза пациентов. Однако есть и отрицательная сторона методов с повышенной чувствительностью: чем выше способность по обнаружению тропонинов, тем ниже специфичность, что может затруднить и/или привести к ошибкам дифференциальной диагностики, особенно в том случае, если врачи-клиницисты будут полагаться на одни только лабораторные данные. На данный момент точно не установлено, какую роль могут играть субклинические повреждения миокарда у практически здоровых людей. В то же время большинство исследователей отмечают важность мониторинга патологических состояний, повреждающих миокард, так как концентрация циркулирующих тропонинов при данных нозологиях обладает тесной корреляцией с дальнейшим прогнозом. Актуальным направлением для улучшения дифференциальной диагностики служит установление точных механизмов повышения тропонинов для оценки сравнительной кинетики концентрации, что, безусловно, необходимо учитывать для совершенствования быстрых алгоритмов диагностики острого коронарного синдрома.

В 1-й части обзора мы обсуждаем ряд часто встречаемых состояний, сопровождающихся повышением сердечных изоформ тропонинов, не связанных с острым коронарным синдромом: физическая нагрузка и психоэмоциональный стресс, хроническая почечная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии, сепсис, заболевания скелетных мышц.

2-я часть посвящена клинико-диагностическому значению и механизмам повышения кардиальных тропонинов при миокардитах, кардиомиопатиях, синдроме такоцубо, сердечной недостаточности, воспалительных процессах с вовлечением ткани миокарда, тахикардиях, расслаивающей аневризме аорты, аутоиммунных поражениях миокарда, поражениях головного мозга (инсультах, субарахноидальных кровоизлияниях). Немалое внимание уделено использованию тропонинов для оценки кардиотоксичности препаратов в связи с недавним появлением нового междисциплинарного раздела – кардиоонкологии. В заключение рассматриваются ложноположительные и ложноотрицательные факторы интерференции, сопровождающие аналитический и преаналитический этапы лабораторного исследования: гетерофильные антитела и аутоантитела, в том числе ревматоидный фактор, гемолиз и др.

Для цитирования: Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 1 // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 2. С. 13–23. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12002. Статья поступила в редакцию 13.05.2019. Принята в печать 11.06.2019.

Ключевые слова:

тропонины I и T, высокочувствительные тропонины, повреждение миокарда, инфаркт миокарда, некоронарные причины повышения тропонинов, хроническая почечная недостаточность, сепсис, физическая нагрузка, легочная эмболия, миопатии

Increased cardiac troponins, not associated with acute coronary syndrome. Part 1

Chaulin A.M.^{1, 2}, Duplyakov D.V.^{1, 2}

¹ Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara, Russia

² Samara State Medical University, Samara, Russia

The aim of the review was to describe causes and mechanisms which underlie increased cardiac troponins levels in patients without established myocardial infarction. Wide-scale introduction of high-sensitivity analysis for troponins determination in common use, which has reached the greatest distribution in Europe, has led to a significant quickening of theranostic and clinical outcome prediction processes. However, there is also a negative side in supersensitive methods: higher ability to detect troponins leads to lower specificity, which can make it difficult and/or lead to errors in differential diagnostics, especially if clinicians will rely only on laboratory findings. At the moment it has not yet been clearly identified what role subclinical myocardial injury can play in case of apparently healthy humans. At the same time, most researchers note the importance of affecting myocardium malconditions monitoring, since circulating concentration of troponins in these nosologies strongly correlate with further clinical prognosis. Hot topic for differential diagnostics improvement is establishment of exact mechanisms for increase in troponin levels to assess comparative kinetics of concentration, which, of course, must be taken into account in order to improve fast diagnostic algorithms for acute coronary syndrome.

In the first part of the review we discuss a number of commonly encountered conditions that are accompanied by an increase in cardiac isoforms of troponins which is not associated with acute coronary syndrome: physical activity and psychoemotional stress; chronic renal failure, pulmonary artery thromboembolism, sepsis, and skeletal muscle disorders.

Keywords:

troponins I and T, high-sensitivity troponins, myocardial injury, myocardial infarction, non-coronary causes of elevated troponins, chronic renal

The second part is devoted to clinicodiagnostic importance and mechanisms of cardiac troponins levels elevation in myocarditis, cardiomyopathies, takotsubo syndrome, cardiac decompensation, inflammatory processes with myocardial tissue involvement, tachyarrhythmias, aortic dissection, autoimmune myocardial damage, brain injury (cerebral hemorrhages, subarachnoidal hemorrhages). Considerable attention is paid to troponins usage for evaluation of drugs cardiotoxicity in connection with recent appearance of a new interdisciplinary section - cardiac oncology. In conclusion false-positive and false-negative interference factors that accompany analytical and preanalytical stages of laboratory assessment are considered: heterophile antibodies and autoantibodies, including rheumatoid factor, hemolysis, etc.

failure, sepsis, exercise, pulmonary embolism, myopathies

For citation: Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Increased cardiac troponins, not associated with acute coronary syndrome. Part 1. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (2): 13–23. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12002. (in Russian)

Received 13.05.2019. **Accepted for publication** 11.06.2019.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ АНАЛИЗОВ. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРИЧИН ПОВЫШЕНИЯ ТРОПОНИНОВ ПРИ ОТСУТСТВИИ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Повышение кардиальных тропонинов (сТп) в биологических жидкостях свидетельствует об обратимом или необратимом повреждении кардиомиоцитов, но не объясняет этиологию и патогенез этого повреждения. Данные относительно распространенности и частоты встречаемости причин повышенных уровней сТп вне определенного инфаркта миокарда (ИМ) различаются в работах разных авторов, тем не менее, основными считаются следующие: длительная и/или чрезмерная физическая нагрузка, воспалительные поражения сердца (миокардиты и др.), хроническая почечная недостаточность (ХПН), сепсис и септический шок, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), использование кардиотоксических лекарственных пре-

паратов, заболевания скелетных мышц, все разновидности кардиомиопатий и др. (см. рисунок). Изучение механизмов повышения сТп при перечисленных выше состояниях имеет не только большую теоретическую ценность, но и большое практическое значение, необходимое для разработки и совершенствования алгоритмов дифференциальной диагностики ИМ от данных состояний.

Глобальную распространенность высокочувствительных анализов, а также выполнение ключевых рекомендаций универсального определения инфаркта миокарда оценили А. Anand и соавт. (2019). С помощью телефонного анкетирования авторы опросили 1902 крупных медицинских центра в 23 странах, распределенных по 5 континентам. Оказалось, что кардиальные тропонины были основными диагностическими биомаркерами в 96% учреждений. Высоко- и ультрочувствительные анализы на тропонины проводили в 41% центров, причем наблюдался широкий разброс от 7% в Северной Америке до 60% в Европе, в большинстве центров при этом применялась стратегия серийных измерений с преобладанием ускоренных диагностических путей (0→3 ч). В качестве



Неишемические/преимущественно неишемические причины повышения кардиальных тропонинов

* Более подробный список и другие варианты классификации см. [1, 2]. ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; АКШ – аортокоронарное шунтирование; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ЦНС – центральная нервная система.

значений отсечки использовали уровни 99-го перцентиля, однако при этом только 18% учитывали гендерные особенности 99-го перцентиля [3].

В США гораздо осторожнее отнеслись к использованию высокочувствительных анализов на практике. И только в январе 2017 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) одобрило первый анализ hs-TnT (Roshe Diagnostics) V поколения для клинического использования в повседневной практике. Второй недавно одобренной FDA в США диагностической тест-системой стал Abbott-hs-cTnI-Architect [4].

ПОВЫШЕНИЕ ТРОПОНИНОВ ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ, СТРЕССЕ, СТРЕСС-ТЕСТАХ

Повышение тропонинов нередко наблюдается при физической нагрузке, что было показано с помощью умеренно чувствительных тестов на тропонин, высокочувствительные методы регистрируют гораздо больший процент положительных результатов у спортсменов; с помощью высокочувствительных анализов удалось обнаружить тропонины после психоэмоциональных стрессов.

В работе J. Scherr и соавт. определяли кардиальные (hs-cTnT, NT-proBNP, h-FABP), воспалительные (ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО α) и ренальный (цистатин С) биомаркеры в сыворотке крови 102 бегунов-марафонцев со средним возрастом 42,9 \pm 9 лет перед стартом, после финиша и через 24 и 72 ч после забега. Авторы отметили повышение всех биомаркеров после финиша в сравнении с показателями до старта: hs-cTnT повысился примерно в 10 раз (с 0,00361 до 0,031 нг/мл), NT-proBNP поднялся в 3 раза (с 34,9 до 92,6 нг/мл), h-FABP стал выше в 6 раз (с 7,66 до 44,99 мкг/л). Среди воспалительных биомаркеров было зафиксировано повышение С-реактивного белка в 28 раз, а ИЛ-6 в 15,5 раза, почечный биомаркер (цистатин С) увеличился всего в 1,22 раза. Нормализация уровня hs-cTnT произошла через 72 ч после финиша [5].

А. Mingsels обнаружил повышение уровней тропонинов (cTnT, cTnI и hs-cTnT) в 8–10 раз сразу после марафонской дистанции; определение через 24 ч после забега показало снижение концентрации тропонинов, однако они все еще превышали исходные показатели (до забега) в 3–4 раза. Более высокие уровни тропонинов определяли у марафонцев старшего возраста и с меньшей физической подготовкой. Отмечалась тесная и достоверная корреляция между результатами тестов обычного и высокочувствительного теста на тропонин Т после финиша ($r=0,995$; $p<0,001$) [6].

Показано, что длительные физические нагрузки приводят к краткосрочному повышению тропонинов, что связывают с увеличением нагрузки на миокард. Катехоламины вызывают тахикардию и спазм сосудов, что приводит к нарушению равновесия между потребностью миокарда в кислороде и субстратах метаболизма, возрастающей на фоне тахикардии и снижения способности коронарных артерий по их доставке. Все это приводит к временному нарушению метаболизма кардиомиоцитов и обратимому повреждению [7, 8].

А. J. Richardson и соавт. тоже обнаружили значимый подъем уровней (более чем в 10 раз) hs-cTnT у обследованных ими 52 марафонцев в Брайтоне (Великобритания) со средним возрастом 39 \pm 11 лет. Концентрация hs-cTnT была измерена за 48 ч до забега и в течение 10 мин после завершения марафона: 5,60 \pm 3,27; 74,52 \pm 30,39 нг/л, $p<0,001$. Автор отметил одну интересную особенность, не встречаемую в предыдущих исследованиях тропонинов у марафонцев: интенсивность бега, оцененная по параметрам спортивной медицины (частота сердечных сокращений, максимальное потребление кислорода, вентиляционный порог), коррелировала с уровнем hs-cTnT в сыворотке крови [9].

Установлено, что стресс-эхокардиография с физической (физические упражнения, велоэргометр и др.) или фармакологической (добутамин, дипиридамолом и др.) нагрузкой обладает высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике коронарного атеросклероза и позволяет прогнозировать вероятность неблагоприятного течения ИБС (смерть, нефатальный инфаркт миокарда, необходимость реваскуляризации миокарда) [10, 11]. Однако чувствительность методов функциональной диагностики уступает возможностям лабораторной диагностики, в особенности высокочувствительным анализам на тропонин, которые продолжают совершенствоваться, данные об этом утверждены и обновляются на сайте IFCC (Международной федерации клинической химии) [12, 13].

Е. Samaha и соавт. впервые изучили кинетику hs-cTnT у 48 пациентов после проведения стресс-эхокардиографии для установления возможной ассоциации уровня hs-cTnT с индуцибельной (индуцированной) ишемией миокарда. Проводили измерения образцов сыворотки крови до нагрузки, через 30 мин, 1, 2 и 4–6 ч после нагрузки. Отмечено, что максимальный прирост концентрации hs-cTnT наблюдался через 4–6 ч после выполнения добутаминовой стресс-эхокардиографии [$n=15$; медиана Δ hs-cTnT = +9,7 нг/л (123%)] и был выше, чем при стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой [$n=33$; медиана Δ hs-cTnT = +2,3 нг/л (33%)]. Увеличение hs-cTnT было зарегистрировано у всех пациентов, а положительный стресс-тест, по данным сниженной локальной сократимости на эхокардиографии, – только у 3 пациентов, что позволило сделать вывод об отсутствии ассоциации уровней hs-cTnT со стресс-индуцированной миокардиальной ишемией [14].

Опираясь на полученные данные исследователей, продемонстрировавших прямо пропорциональную зависимость повышения концентрации тропонинов в сыворотке крови и ротовой жидкости от стадии ИБС и стенокардии [15], а также тесную корреляцию hs-cTnT с интенсивностью бега [9], высокочувствительные анализы на тропонин могут стать более точной и надежной альтернативой, чем эхокардиография, или важным дополнительным критерием для выявления, стратификации и прогнозирования латентной ИБС, что, безусловно, требует дальнейшего изучения и уточнения.

Обследование молодых элитных спортсменов-членов немецкой сборной по гребле на лодках класса «Дракон»

до и через 1 ч после трехэтапной интервальной (прерывистой) высокоинтенсивной тренировки не выявили повышения концентрации hs-cTnT, несмотря на то, что значительно повысились натрийуретические пептиды (NT-proBNP), креатинкиназа, миоглобин в сыворотке крови.

Примечательно, что концентрация NT-proBNP была достоверно выше у женщин, а у спортсменов мужского пола были зафиксированы более высокие значения креатинкиназы и миоглобина по сравнению со спортсменками. Отсутствие прироста hs-cTnT авторы объясняют особенностями спортсменов и тренировочного процесса. Так, у хорошо тренированных спортсменов степень повышения менее значительна, и снижение до базовых уровней происходит быстрее по сравнению со спортсменами-любителями. Тренировочный процесс данного исследования, в отличие от изнуряющей марафонской дистанции, состоял из трех этапов относительно короткой высокоинтенсивной нагрузки, причем после каждого этапа был 1–2-часовой период восстановления, на основании чего авторы предположили, что концентрация hs-cTnT успела вернуться в норму [16].

Наблюдаемые гендерные особенности преобладания креатинкиназы и миоглобина у мужчин связаны с более выраженным объемом мышечной массы. В свою очередь, концентрации NT-proBNP выше у женщин, что согласуется с большинством исследований, однако с чем это связано, точно не установлено. Гендерные особенности нормальных концентраций NT-proBNP могут различаться в 1,5–2 раза, в зависимости от используемой тест-системы, что необходимо принять во внимание для более точной дифференциальной диагностики. Эти данные представлены Комитетом по клиническому применению сердечных биомаркеров IFCC на сайте <http://www.ifcc.org/ifcc-education-division/emd-committees/committee-on-clinical-applications-of-cardiac-bio-markers-c-cb/> [13].

В ряде работ высказывается мысль о развитии незначительных (субклинических) некрозов миокарда, но большинство исследователей считают, что длительная и/или чрезмерная физическая нагрузка ведет к транзиторной (преходящей) ишемии миокарда, которая сопровождается обратимым повреждением кардиомиоцитов. Основанием для подобного заявления считают более кратковременный подъем уровня тропонинов по сравнению с длительной циркуляцией тропониновых белков при инфаркте миокарда: 12–72 ч в зависимости от длительности и тяжести физической нагрузки [17]. Вторым доказательством обратимости миокардиальных нарушений стали данные МРТ с гадолинием, которые не обнаружили очаги некроза, склероза и воспаления в миокарде у здоровых спортсменов с повышенной концентрацией кардиальных тропонинов во время физической нагрузки [18]. Наиболее вероятным механизмом повышения тропонинов при физической нагрузке считается образование и высвобождение мембранных везикул. Эти везикулы вместе с их белковым содержимым (цитозольный пул тропонинов и др.) поступают в кровотоки либо возвращаются обратно в цитоплазму кардиомиоцита. С помощью электронной микроскопии было показано, что количество

мембранных везикул на поверхности кардиомиоцита возрастает в зависимости от длительности ишемии [8, 19].

Отмечается связь психоэмоционального напряжения с повышением концентрации тропонинов. А. Lazzarino впервые отметил взаимосвязь кортизола, усиленно вырабатываемого в ответ на нервно-психическое напряжение, с повышенной концентрацией hs-cTnT у 508 человек без признаков поражения коронарных артерий. Необходимо дальнейшие исследования для того, чтобы понять, какую роль играет стресс в патофизиологии повреждения кардиомиоцитов [20].

Таким образом, физическая нагрузка и психоэмоциональное напряжение может давать подъем уровня кардиальных тропонинов в несколько раз, но это повышение относительно кратковременное и не ассоциируется с необратимой гибелью кардиомиоцитов при длительной ишемии миокарда. Данное обстоятельство может использоваться для выявления скрытых форм ИБС с помощью нагрузочных проб.

ПОВЫШЕНИЕ КАРДИАЛЬНЫХ ТРОПОНИНОВ ПРИ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

По современным представлениям, кардиальные тропонины обнаруживаются в сыворотке крови у всех здоровых людей в концентрациях менее 99-го перцентиля верхней границы нормы (ВГН) при использовании ультрасенситивных тропониновых тест-систем. Концентрация тропонина в крови в определенный момент времени определяется тонким балансом между скоростью его поступления в кровотоки и скоростью его элиминации из кровотока. Учитывая факт наличия кардиальных тропонинов в сыворотке крови и других биологических жидкостях у здоровых людей, его можно рассматривать как продукт нормального метаболизма миокарда. Возможные механизмы высвобождения кардиальных тропонинов из кардиомиоцитов здоровых людей описаны, и продолжается их изучение и уточнение [19]. Элиминация тропонинов из кровотока происходит несколькими способами: 1) клетками ретикулоэндотелиальной системы, внутри которых тропонин расщепляется специфическими протеазами; 2) внеклеточным расщеплением в кровотоке; 3) гломерулярной фильтрацией.

Почечная фильтрация как главный механизм экскреции тропонина признавалась далеко не всеми учеными ввиду отсутствия прямых доказательств [21, 22]. В 2017 г. P. Pervan и соавт. показали, что главную роль в процессах удаления тропонина I из крови играет гломерулярная фильтрация. Концентрация hs-cTnI обнаружена в моче у всех обследуемых пациентов, и было показано, что его уровень коррелировал с артериальным давлением на основании статистически значимых отличий уровней hs-cTnI мочи в гипертензивной и нормотензивной группах пациентов ($p=0,0451$) [23, 24]. Как известно, рост артериального давления прямо пропорционально усиливает клубочковую фильтрацию, расчет которой производится по креатинину. Отмечается достоверная

взаимосвязь повышения концентрации тропонина Т в сыворотке с угнетением скорости гломерулярной фильтрации, концентрацией креатинина и с возрастом [25]. J. Wilhelm и соавт. также отметили корреляцию уровня hs-cTnT с креатинином сыворотки крови ($r=0,554$; $p<0,001$) [26]. В крупномасштабном когортном исследовании CRIC hs-TnT был обнаружен у 81% пациентов из 2464 участников, страдающих ХПН без явных признаков сердечно-сосудистой патологии. Было показано, что более низкая скорость клубочковой фильтрации связана с более высокими уровнями hs-TnT: так, у пациентов с СКФ <30 мл/мин концентрация hs-TnT была в 3 раза выше, чем у людей с СКФ >60 мл/мин [27]. Однако подтвердить взаимосвязь редуцированной почечной фильтрации с повышением уровня кардиального тропонина в крови удалось не всем исследователям [28–30]. Мы предполагаем, что это связано с аналитическими характеристиками используемых тропониновых тест-систем, а также с дизайном исследования, что нуждается в дальнейшем подтверждении.

Некоторые исследователи считают, что основную роль в элевации кардиальных тропонинов при ХПН играет уремическая скелетная миопатия («скелетная гипотеза»). Накопление эндогенных токсинов при ХПН приводит к альтерации скелетных мышц и последующей их репаративной регенерации, в процессе которой, как и во время эмбрионального гистогенеза, происходит реэкспрессия кардиальных изоформ тропонинов. V. Ricchiutti и F. Apple обнаружили экспрессию информационной РНК кардиального тропонина Т и кардиальные изоформы тропонина Т в скелетной мускулатуре у 50% пациентов с терминальной ХПН, находящихся на гемодиализе, однако не сообщили, в биоптатах каких именно скелетных мышц была обнаружена реэкспрессия [31]. В то же время другие исследователи отрицают наличие тесной связи между уремической скелетной миопатией и повышением концентрации тропонина Т [32]. С. Haller и соавт. сообщили об отсутствии кардиального тропонина Т в биоптатах скелетных мышц брюшной стенки у 5 пациентов с терминальной ХПН [33]. Таким образом, данные относительно реэкспрессии кардиальных изоформ в скелетных мышцах при уремической миопатии противоречивы.

Еще одной возможной причиной высокого уровня кардиальных тропонинов считается повреждение кардиомиоцитов как вследствие прямого воздействия на них, постоянно аккумулируемых при ХПН токсинов, так и ввиду возрастания объема циркулирующей крови и нагрузки на миокард желудочков, что ведет к их постепенной компенсаторной гипертрофии, стенозу субэпикардальных венечных артерий, появлению субклинических микроинфарктов и кардиосклерозу (декомпенсации). Наличие очагов микроинфаркта и кардиосклероза было обнаружено у некоторых умерших от ХПН пациентов без клинических признаков кардиоваскулярного поражения при патологоанатомических исследованиях [31, 34].

Таким образом, главная причина и механизм повышения кардиальных тропонинов при ХПН окончательно не установлены. Учитывая сказанное выше, наиболее вероятным механизмом является нарушенная почечная

элиминация, что, однако, требует дальнейшего уточнения ввиду малочисленности подобных исследований. Нельзя отрицать действие нескольких механизмов с преобладанием одного из них в определенной ситуации.

ПОВЫШЕНИЕ КАРДИАЛЬНЫХ ТРОПОНИНОВ ПРИ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой ТЭЛА допускают применение сердечных тропонинов в качестве одного из основных маркеров для стратификации риска этого заболевания [35].

G. Kılınc и соавт. изучали уровень тропонина I у пациентов с ТЭЛА с использованием умеренно чувствительной тест-системы (Beckman Coulter Inc.), которая является хемилюминесцентным иммуноанализом с двумя антителами (типа «сэндвич»). Согласно инструкции производителя, уровень тропонина I более 0,01 нг/мл расценивался как повышенный. В исследование были включены 106 пациентов с подозрением на ТЭЛА, в последующем диагноз подтвердился только у 63 человек. Повышенный уровень тропонина I был отмечен только у 50,8% ($n=32$) пациентов с подтвержденной ТЭЛА и у 11,6% пациентов без ТЭЛА ($p<0,001$). Оказалось, что повышенный уровень тропонина I при ТЭЛА имеет: чувствительность – 50,8; специфичность – 88,3; положительное предсказательное значение (PPV) – 86,4%; отрицательное предсказательное значение (NPV) – 55,8%. Если анализировали комбинацию повышения уровней как тропонина I, так и D-димера, то чувствительность в диагностике ТЭЛА увеличивалась до 93,5%, при некоторой потере специфичности – 54,5%. Уровень тропонина I оказался повышенным у 80% пациентов с массивной ТЭЛА, у 56,25% с субмассивной ТЭЛА и у 38,4% с немассивным поражением [36].

E. Giannitsis и соавт., используя умеренночувствительные тесты, отметили повышение кардиальных тропонинов у 50% пациентов с массивной ТЭЛА, в 35% случаев – при субмассивной ТЭЛА и практически не зафиксировали подъем уровня тропонинов при немассивной ТЭЛА [37].

Метаанализ С. Becattini и соавт., посвященный прогностической ценности умеренно чувствительных тропонинов при ТЭЛА, показал, что прогностическая значимость тропонина Т и I оказалась примерно одинаковой, и повышение их уровней более 99-го перцентиля достоверно связано с высоким риском смерти. Однако следует отметить, что у тропонин-негативных пациентов также сохраняется высокий риск неблагоприятных исходов [38].

Немецкие ученые изучили сравнительную кинетику выделения тропонина Т с помощью умеренно чувствительного анализа III поколения (Roche Elecsys, 2010, 99-й перцентиль ВГН = 0,01 мкг/л) у пациентов с ТЭЛА без ИБС и у пациентов с ИБС и мелкоочаговым ИМ. Уровень тропонина Т оказался повышенным у 56% пациентов с ТЭЛА при поступлении, а через 8 ч от момента поступления он повысился у всех пациентов, достигнув через

10 ч в среднем 0,40–0,48 мкг/л (нг/мл), после чего стал постепенно снижаться. Длительность циркуляции в cut-off-концентрациях у большинства пациентов составила 30–60 ч. При мелкоочаговом некрозе пиковые концентрации тропонина Т составили 0,22–0,41 нг/мл, и он оставался повышенным более длительное время по сравнению с ТЭЛА – 120–160 ч [39].

Важным показателем, определяющим тяжесть и прогноз ТЭЛА, служит дисфункция правого желудочка, которая повышает вероятность смерти в 2–5 раз, по сравнению с теми пациентами, у которых она не наблюдается. Кардиальные тропонины I и T, а также NT-proBNP коррелируют с наличием и степенью правожелудочковой дисфункции, что может стать хорошей альтернативой эхокардиографической оценке в тех ситуациях, когда по некоторым причинам ее провести невозможно. Т. Меуер и соавт. оценили диагностическую пользу тропонина I в выявлении дисфункции правого желудочка при острой ТЭЛА у 36 пациентов: более $\frac{1}{3}$ оказались тропонин-позитивными, из которых у большинства, помимо этого, эхокардиографические размеры правого желудочка составили >30 мм. Повышенные уровни тропонина I были достоверно связаны не только с дилатацией правого желудочка ($p=0,009$), но и со значительно большим количеством сегментарных дефектов по данным вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии легких ($p=0,0002$). По сравнению с тропонином I концентрация D-димеров имела более значимую чувствительность в диагностике ТЭЛА, однако она не была ассоциирована с расширением правого желудочка ($p=0,35$) [40]. Согласно данным М. Cotugno и соавт., повышенные уровни тропонина T и NT-proBNP при ТЭЛА взаимосвязаны с дисфункцией правого желудочка, причем NT-proBNP обладает большей ценностью для ее выявления и прогноза [41].

М. Lankeit и соавт. определяли умеренно- и высокочувствительный тропонин T для оценки прогноза у 153 пациентов с ТЭЛА. Повышенный hs-cTnT (>99-го перцентиля ВГН = 14 пг/мл) был зафиксирован у 64,1% пациентов, которые в дальнейшем умерли, тем самым прогностическая чувствительность и отрицательное прогностическое значение теста оказались равными 100%. В то же время у 50% пациентов с неблагоприятным краткосрочным прогнозом уровни тропонина T, по данным теста с обычной чувствительностью, оказались ниже 99-го перцентиля ВГН, что в очередной раз показало меньшую состоятельность умеренно чувствительных тестов в оценке прогноза пациентов с ТЭЛА [42]. Определение краткосрочного и долгосрочного прогноза имеет очень большое значение в лечебно-диагностическом процессе: так, лица с благоприятным прогнозом (уровень hs-Tn ниже 99-го перцентиля ВГН) могут получать менее агрессивную терапию и, возможно, раньше выписываться из стационара.

Таким образом, для оценки прогноза проблем у пациентов с ТЭЛА гораздо предпочтительнее использование высокочувствительных тропонинов, так как по результатам умеренно чувствительных тестов, которые примерно в половине случаев «не видят» прогностически значимые для ТЭЛА концентрации, эти пациенты могут быть ошибочно включены в группу с благоприятным прогнозом, что может

повлиять на тактику дальнейшего ведения. В то же время использование высокочувствительных анализов затрудняет дифференциальную диагностику ТЭЛА и ИМ.

Предполагаемым механизмом повышения кардиальных тропонинов в крови при ТЭЛА считается выход цитозольного пула тропонинов через интактную мембрану кардиомиоцитов правого желудочка вследствие резко возросшей на него постнагрузки, подобно тому, как это происходит при выполнении значительной физической нагрузки. Вторая точка зрения сформировалась благодаря находкам патологоанатомов, которые обнаружили очаги инфарктов правого желудочка у больных, скончавшихся от массивной ТЭЛА, при здоровых коронарных артериях. Некроз кардиомиоцитов в данном случае возникает из-за резкой перегрузки правого желудочка и его дилатации, в результате чего происходит сдавление коронарных артерий, проходящих в толще мышечной ткани с нарушением процессов перфузии миокарда.

Ж.У. Kim и соавт. предлагают использовать соотношение D-димеры/тропонин I для дифференциации пациентов с острой легочной эмболией от ИМ. Авторы провели ретроспективное исследование 771 пациента, доставленных в отделение неотложной помощи. Оказалось, что концентрация D-димеров была повышена у 49,5% пациентов с ИМ, а элевация тропонина I наблюдалась у 38,6% пациентов с установленной ТЭЛА, что в данном случае сильно затруднило диагностику. Однако при использовании соотношения D-димеры/тропонин I >1,82 чувствительность и специфичность в диагностике ТЭЛА составили 93,3 и 86,6% соответственно, что значительно превосходило диагностическую ценность отдельных маркеров. Использование данного соотношения позволит избежать инвазивной процедуры коронарографии [43].

ПОВЫШЕНИЕ КАРДИАЛЬНЫХ ТРОПОНИНОВ ПРИ СЕПСИСЕ

О повышенных концентрациях тропонинов при сепсисе сообщается во многих работах, однако патофизиологические механизмы этого повышения остаются предметом дискуссий. Предположительной причиной выхода тропонинов из кардиомиоцитов является ишемия миокарда, которая возникает при нарушении равновесия между потребностью в кислороде и его доставкой. Данное несоответствие в кислородном спросе и предложении имеет многообразную этиологию и патофизиологические пути: наиболее значимыми из них являются – лихорадка, гипотензия, дыхательная недостаточность, нарушения кислотно-основного баланса и микроциркуляции, что ведет к гипоперфузии миокарда. В свою очередь, на фоне лихорадки и гипотензии возникает тахикардия, при которой расход кислорода и субстратов метаболизма превышает способность венечных артерий по их доставке, в результате чего замыкается «порочный круг», что ведет к нарушению метаболизма миокарда и гибели кардиомиоцитов [44].

Другие исследователи приписывают сепсис-индуцированной ишемии второстепенную роль и считают,

что миокард в большей степени повреждается медиаторами воспаления: ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6 и др., бактериальными эндо- и экзотоксинами и др., способными вызывать септическую кардиомиопатию, повреждение и апоптоз кардиомиоцитов и т.д., что и приводит к высвобождению кардиальных тропонинов в системный кровоток. Стоит отметить, что тяжелый сепсис и септический шок часто сопровождаются возникновением полиорганной патологии, в частности почечной недостаточности, которая также будет вносить свой вклад в повышение кардиальных тропонинов. Наиболее вероятным кажется комплексное воздействие факторов, чье преобладание зависит от причины, вызвавшей сепсис.

Уровень hs-TnT был повышен у 197 из 313 обследованных пациентов (62,9%) с сепсисом, отмечались более высокие значения hs-TnT у больных тяжелым сепсисом (52,6 пг/мл) и септическим шоком (65,1 пг/мл) по сравнению с неосложненным сепсисом (14,5 пг/мл) ($p < 0,001$). Несмотря на достоверно более низкие уровни у пациентов с неосложненным сепсисом, он был повышен у половины пациентов (51,6%) с неосложненным сепсисом и у 34,5% пациентов без сопутствующей ренальной патологии. Установлена корреляция уровня hs-TnT с ИЛ-6 ($r=0,193$; $p < 0,005$), прокальцитонином ($r=0,265$; $p < 0,001$), креатинином ($r=0,554$; $p < 0,001$), шкалой тяжести пациентов APACHE II ($r=0,654$; $p < 0,001$) [45]. Это исследование показывает необходимость проведения тщательной дифференциальной диагностики сепсиса с ИМ и ценность hs-TnT для оценки тяжести состояния пациентов и определения прогноза при сепсисе.

H. Rosjö и соавт. определяли тропонин T обычным и высокочувствительным методом у 207 септических пациентов. hs-TnT был выше 99-го перцентиля у 80% пациентов, а умеренно чувствительный тропонин T – только у 42% пациентов. В данном исследовании показано, что тропонины не являются независимыми предикторами летальности [46].

Вместе с тем метаанализ F. Bessiere, включивший 13 исследований и 1227 пациентов, показал, что повышенный тропонин был связан с более высоким риском смерти (AUC=0,68) [47].

ПОВЫШЕНИЕ КАРДИАЛЬНЫХ ТРОПОНИНОВ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ

У многих пациентов со скелетными миопатиями отмечается повышение уровня кардиальных тропонинов даже при отсутствии ишемии и повреждения миокарда.

Ревматологи обнаружили повышение концентрации кардиального тропонина T у большинства пациентов из 49 с идиопатической воспалительной миопатией: 23 – с полимиозитом; 16 – с дерматомиозитом и 10 – с миозитом, ассоциированным с коллагенозом. Наблюдалась сильная корреляция между уровнем общей креатинкиназы и кардиального тропонина T ($r=0,62$; $p=0,001$), в то время как повышенная концентрация тропонина I была отмечена только у одного пациента [48].

Уровни кардиальных тропонинов T и I оценивали у 78 пациентов с миопатиями, включающими мышечные дистрофии, воспалительные миопатии, миотонию и нейрогенные мышечные патологии. Кардиальный тропонин T был увеличен у 56 пациентов (72,8%), а тропонин I всего у 2 (2,6%). При распределении пациентов с повышенным уровнем тропонина T по нозологиям оказалось, что он был повышен у всех пациентов с нейрогенными мышечными патологиями (100%), у 87% пациентов с мышечной дистрофией, у 75% – с воспалительными миопатиями, у 72% при миотонической дистрофии и ни у одного пациента с миотонией (0%). Исследования биоптатов скелетных мышц с помощью вестерн-блоттинга и масс-спектрометрии не показали наличия там кардиальных тропонинов [49].

J. Schmid и соавт. использовали высокочувствительные анализы на тропонин I и тропонин T для обследования 74 пациентов с наследственными и приобретенными скелетными миопатиями. Уровни hs-TnT были повышены у гораздо большего количества пациентов (>14 нг/л; 68,9%) по сравнению с hs-TnI (>26 нг/л; 4,1%). Отмечалась тесная корреляция hs-TnT с креатинкиназой ($r=0,679$) и еще более тесная с миоглобином ($r=0,786$). Серийные измерения показали хронически повышенные уровни тропонина и, по расчетам авторов, у 30,1% пациентов соответствовали критериям для постановки диагноза «инфаркт миокарда». Исследование 9 биоптатов скелетных мышц не выявило там сердечных изоформ тропонина, на основании чего исследователи пришли к выводу о перекрестной реакции коммерческих антител к кардиальным тропонинам с изоформами тропонина скелетных мышц [50]. Однако, по определенным причинам, было обследовано только 9 образцов, что не позволяет с полной уверенностью говорить о полном отсутствии повторной экспрессии кардиальных тропонинов при скелетных миопатиях, и это ранее отмечалось и другими исследователями [51]. Недавнее когортное исследование также обнаружило информационную РНК и пептидные фрагменты кардиального тропонина T с помощью масс-спектрометрии у пациентов с болезнью Помпе – наследственного гликогеноза, преимущественно повреждающего нервные и мышечные клетки по всему организму [52]. Таким образом, данные относительно источника положительных результатов тропониновых тестов при скелетных миопатиях противоречивы и нуждаются в дальнейшем уточнении.

G. Pupicollu сообщил о повышении кардиального тропонина I в сыворотке у 19 из 91 пациента с рабдомиолизом без признаков коронарного поражения [53]. G. Egholm описал клинический случай значительного повышения hs-TnT (471 нг/л, 99-й перцентиль <14 нг/л) у 48-летней пациентки с лекарственно-индуцированным рабдомиолизом. Концентрации миоглобина (29 120 мкг/л), креатинкиназы общей (30 750 ед./л) и МВ-изоформы (162 мкг/л при норме <3 мкг/л) были также значительно повышены [54].

Таким образом, при скелетных миопатиях с большей частотой повышается кардиальный тропонин T, а не I, что было показано как умеренно чувствительными, так и вы-

сокочувствительными методами, и это может затруднять дифференциальную диагностику. При рабдомиолизе нередко отмечается и повышенный уровень тропонина I. Использование маркеров повреждения скелетных мышц (креатинкиназы общей и миоглобина) в данном случае необходимо для проведения дифференциальной диагностики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение тропонинов, возникающее после физических упражнений, отличается быстрым возвращением к норме, в отличие от ИМ, однако это может стать проблемой на этапе поступления в стационар и затруднит диагностику. Высокочувствительные тропонины, по всей видимости, подходят на роль отличных биомаркеров для спортивной медицины при оценке состояния здоровья спортсменов, а также для нормирования физической нагрузки. Однако пока отсутствуют исследования,

оценивающие взаимосвязи повышенных концентраций высокочувствительных тропонинов с долгосрочным прогнозом и состоянием здоровья спортсменов. Определение тропонинов при легочной эмболии, сепсисе, а также при почечной недостаточности обладает как кратковременной, так и пролонгированной положительной прогностической ценностью, позволяя оценивать состояние миокарда, но в то же время обуславливает трудности в дифференциальной диагностике. Повышение тропонинов при заболеваниях скелетных мышц требует дополнительных фундаментальных исследований по выявлению точной причины их повышения; в случае установления перекрестных реакций со скелетными тропонинами, гипотетически возможными для некоторых используемых тест-систем, необходимы их технические коррекции для безопасного использования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чаулин Алексей Михайлович (Chaulin Aleksey M.) – врач клинической лабораторной диагностики клиничко-диагностической лаборатории ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», ассистент кафедры гистологии и эмбриологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

E-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-2712-0227>

Дупляков Дмитрий Викторович (Duplyakov Dmitriy V.) – доктор медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

E-mail: duplyakov@yahoo.com

<https://orcid.org/0000-0002-6453-2976>

ЛИТЕРАТУРА

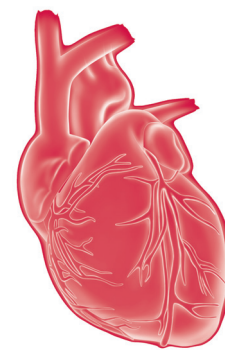
1. Anand A., Shah A.S.V., Beshiri A., Jaffe A.S. et al. Global adoption of high-sensitivity cardiac Troponins and the universal definition of myocardial infarction // *Clin. Chem.* 2019. Vol. 62, N 2. URL: <http://clinchem.aaccjnls.org/cgi/doi/10.1373/clinchem.2018.298059>.
2. Westermann D., Neumann J.T., Sorensen N.A., Blankenberg S. High-sensitivity assays for troponin in patients with cardiac disease // *Nat. Rev. Cardiol.* 2017. Vol. 14, N 8. P. 472–483. doi: 10.1038/nrcardio.2017.48.
3. Thygesen K., Alpert J., Jaffe A., Chaitman B.R. et al.; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction // *Eur. Heart J.* 2019. Vol. 43. P. 237–269. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>.
4. Kelley W.E., Januzzi J.L., Christenson R.H. Increases of cardiac troponin in conditions other than acute coronary syndrome and heart failure // *Clin. Chem.* 2009. Vol. 55, N 12. P. 2098–2112. doi: 10.1373/clinchem.2009.130799.
5. Scherr J., Braun S., Schuster T., Hartmann C. et al. 72-h kinetics of high-sensitive troponin T and inflammatory markers after marathon // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2011. Vol. 43, N 10. P. 1819–1827. doi: 10.1249/MSS.0b013e31821b12eb.
6. Mingels A., Jacobs L., Michielsen E., Swaanenburg J. et al. Reference population and marathon runner sera assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and I assays // *Clin. Chem.* 2009. Vol. 55, N 1. P. 101–108. doi: 10.1373/clinchem.2008.106427.
7. Lippi G., Cervellin G., Banfi G., Plebani M. Cardiac troponins and physical exercise. It's time to make a point // *Biochem. Med.* 2011. Vol. 21, N 1. P. 55–62. PMID: 22141208.
8. Hickman P.E., Potter J.M., Aroney C., Koerbin G. et al. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis // *Clin. Chim. Acta.* 2010. Vol. 411, N 5–6. P. 318–323. doi: 10.1016/j.cca.2009.12.009.
9. Richardson A.J., Leckie T., Watkins E.R., Fitzpatrick D. et al. Post marathon cardiac troponin T is associated with relative exercise intensity // *J. Sci. Med. Sport.* 2018. Vol. 21, N 9. P. 880–884. doi: 10.1016/j.jsams.2018.02.005.
10. Дупляков Д.В. Возможности стресс-эхокардиографии и ультразвука высокого разрешения в оценке ишемической болезни и пороков сердца : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003.
11. Sicari R., Nihoyannopoulos P., Evangelista A., Kasprzak J. et al. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC) // *Eur. J. Echocardiogr.* 2008. Vol. 9. P. 415–437. doi: 10.1093/ejehocardiography/jen175.
12. Garcia-Osuna A., Gaze D., Grau-Agramunt M., Morris T. et al. Ultrasensitive quantification of cardiac troponin I by a single molecule counting method: analytical validation and biological features // *Clin. Chim. Acta.* 2018. Vol. 486. P. 224–231. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.08.015>.
13. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine: Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers. Analytical Characteristics of Commercial Cardiac Troponin I and T Assays Declared by the Manufacturer. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. URL: <http://www.ifcc.org/ifcc-educationdivision/emd-committees/task-force-on-clinical-applications-of-cardiac-biomarkers-tf-cb/>

14. Samaha E., Brown J., Brown F., Martinez S.C. et al. High-sensitive cardiac troponin T increases after stress echocardiography // *Clin. Biochem.* 2019. Vol. 63. P. 18–23. URL: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.11.013>.
15. Бунин В.А., Козлов К.А., Линькова Н.С., Пальцева Е.М. Повышение концентрации тропонина-1 в слюне пациентов с ишемической болезнью сердца коррелирует со стадией развития заболевания // *Комплексные пробл. серц.-сосуд. забол.* 2017. Т. 6, № S4. С. 13–14.
16. Bauer P., Zeibler S., Walschied R., Mooren F.C. et al. Changes of cardiac biomarkers after high-intensity exercise in male and female elite athletes of dragon boating // *J. Sports Sci.* 2016. Vol. 4. P. 1–8. doi: 10.17265/2332-7839/2016.01.001.
17. Вельков В.В. Новые международные критерии инфаркта миокарда и высокочувствительные тропонины: новые возможности и новые проблемы // *Клин. лаб. диагностика.* 2014. Т. 59, № 1. С. 43–53.
18. O'Hanlon R., Wilson M., Wage R., Smith G. et al. Troponin release following endurance exercise: is inflammation the cause? a cardiovascular magnetic resonance study // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2010. Vol. 12, N 1. P. 38. URL: <https://doi.org/10.1186/1532-429X-12-38>.
19. Крикунова О.В., Висков Р.В. Сердечные тропонины в практике врача. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 240 с.
20. Lazzarino A.I., Hamer M., Gaze D., Collinson P. et al. The association between cortisol response to mental stress and high sensitivity cardiac troponin T plasma concentration in healthy adults // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Vol. 62, N 18. P. 1694–1701. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.070>.
21. Ziebig R., Lun A., Hoher B., Priem F. et al. Renal elimination of troponin T and troponin I // *Clin. Chem.* 2003. Vol. 49, N 7. P. 1191–1193. doi: 10.1373/49.7.1191.
22. Ellis K., Dreisbach A.W., Lertora J. Plasma elimination of cardiac troponin I in end-stage renal disease // *South. Med. J.* 2001. Vol. 94, N 10. P. 993–996. PMID: 11702827.
23. Pervan P., Svagusa T., Prkacin I., Savuc A. et al. Urine high-sensitive troponin I measuring in patients with hypertension // *Signa Vitae.* 2017. Vol. 13, suppl. 3. P. 62–64. doi: 10.22514/SV133.062017.13.
24. Svagusa T., Golub A., Pivavaca T., Savuc A. et al. High sensitive troponin concentration stability in dialysate of anuric patients on haemodialysis // *Signa Vitae.* 2018. Vol. 14, suppl. 1, N 2. P. 35–38. URL: <http://www.signavitae.com/2018/03/high-sensitive-troponin-concentration-stability-in-dialysate-of-anuric-patients-on-hemodialysis/>
25. Ahmadi F., Dolatkhani F., Lessan-Pezeshki M., Mahdavi-Mazdeh M. et al. Cardiac troponins in patients with chronic kidney disease and kidney transplant recipients without acute cardiac symptoms // *Iran J. Kidney Dis.* 2014. Vol. 8, N 1. P. 31–36. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24413718>.
26. Wilhelm J., Hettwer S., Schuermann M., Bagger S. et al. Elevated troponin in septic patients in the emergency department: frequency, causes, and prognostic implications // *Clin. Res. Cardiol.* 2014. Vol. 103, N 7. P. 561–567. doi: 10.1007/s00392-014-0684-4.
27. Dubin R.F., Li Y., He J., Jaar B.G. et al. Predictors of high sensitivity cardiac troponin T in chronic kidney disease patients: a cross-sectional study in the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) // *BMC Nephrol.* 2013. Vol. 14. P. 229. URL: <https://doi.org/10.1186/1471-2369-14-229>.
28. Mair J., Lindahl B., Muller C., Giannitsis E. et al. What to do then you question cardiac troponin values // *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* 2018. Vol. 7, N 6. P. 577–586. doi: 10.1177/2048872617708973.
29. de Filippi C.R., Herzog C.A. Interpreting cardiac biomarkers in the setting of chronic kidney disease // *Clin. Chem.* 2016. Vol. 63. P. 59–65. doi: 10.1373/clinchem.2016.254748.
30. Arroyo D., Quiroga B., Panizo N., Rodríguez-Ferrero M. et al. High-sensitivity troponin T levels in kidney transplant recipients // *Transplant. Proc.* 2012. Vol. 44, N 9. P. 2545–2547. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.09.073.
31. Ricchiutti V., Apple F.S. RNA expression of cardiac troponin T isoforms in diseased human skeletal muscle // *Clin. Chem.* 1999. Vol. 45, N 12. P. 2129–2135. PMID: 10585344.
32. Zumrutdal A.O., Bakinen O., Ucan H., Atalay H.V. et al. Relationship between uremic myopathy and false-positive cardiac troponin T test // *Nephron.* 2000. Vol. 86. P. 522–523. URL: <https://doi.org/10.1159/000045852>.
33. Haller C., Zehelein J., Remppis A., Muller-Bardorff M. et al. Cardiac troponin T in patients with end stage renal disease: absence of expression in truncal skeletal muscle // *Clin. Chem.* 1998. Vol. 44. P. 930–938. PMID: 9590364.
34. Ooi D.S., Isolato P.A., Veinot J.P. Correlation of antemortem serum creatine kinase, creatinekinase-MB, troponin I, and troponin T with cardiac pathology // *Clin. Chem.* 2000. Vol. 46, N 3. P. 338–344. PMID: 10702520.
35. Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S., Agnelli G. et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism // *Eur. Heart J.* 2008. Vol. 29, N 18. P. 2276–2315. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn310>.
36. Kilinc G., Dogan O.T., Berk S., Epozturk K. et al. Significance of serum cardiac troponin I levels in pulmonary embolism // *J. Thorac. Dis.* 2012. Vol. 4, N 6. P. 588–593. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2012.10.13.
37. Giannitsis E., Muller-Bardorff M., Kurowski V., Weidtmann B. et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism // *Circulation.* 2000. Vol. 102. P. 211–217. doi: 10.1161/01.CIR.102.2.211.
38. Becattini C., Vedovati M.C., Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism. A meta-analysis // *Circulation.* 2007. Vol. 116. P. 427–433. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.680421.
39. Muller-Bardorff M., Weidtmann B., Giannitsis E., Kurowski V. et al. Release kinetics of cardiac troponin T in survivors of confirmed severe pulmonary embolism // *Clin. Chem.* 2002. Vol. 48. P. 673–675. PMID: 11901075.
40. Meyer T., Binder L., Hruska N., Luthe H. et al. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000. Vol. 36, N 5. P. 1632–1636. doi: 10.1016/S0735-1097(00)00905-0.
41. Cotungo M., Orgaz-Molina J., Rosa-Salazar V., Guirado-Torrecillas L. et al. Right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism: NT-proBNP vs. troponin T // *Med. Clin.* 2017. Vol. 148, N 8. P. 339–344. URL: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.11.023>.
42. Lankeit M., Friesen D., Aschoff J., Dellas C. et al. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism // *Eur. Heart J.* 2010. Vol. 31, N 15. P. 1836–1844. doi: 10.1093/eurheartj/ehq234.
43. Kim J.Y., Kim K.H., Cho J.Y., Sim D.S. et al. D-dimer/troponin ratio in the differential diagnosis of acute pulmonary embolism from non-ST elevation myocardial infarction // *Korean J. Intern. Med.* 2019 Jan 28. URL: <https://doi.org/10.3904/kjim.2018.153>.
44. Agewall S., Giannitsis E., Jernberg T., Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease // *Eur. Heart J.* 2011. Vol. 32, N 4. P. 404–411. doi: 10.1093/eurheartj/ehq456.
45. Kumar A., Kumar A., Paladugu B., Mensing J. et al. Transforming growth factor-beta 1 blocks in vitro cardiac myocyte depression induced by tumour necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and human septic shock serum // *Crit. Care Med.* 2007. Vol. 35, N 2. P. 358–364. doi: 10.1097/01.CCM.0000254341.87098.A4.
46. Rosjo H., Varpula M., Hagve T.A., Karlsson S. et al. Circulating high-sensitive troponin T in severe sepsis and septic shock: distribution, associated factors, and relation to outcome // *Intensive Care Med.* 2011. Vol. 37, N 1. P. 77–85. doi: 10.1007/s00134-010-2051-x.
47. Bessiere F., Khenifer S., Dubourg J., Durieu I. et al. Prognostic value of troponins in sepsis: a meta-analysis // *Intensive Care Med.* 2013. Vol. 39, N 7. P. 1181–1189. doi: 10.1007/s00134-013-2902-3.
48. Aggarwal R., Lebedez-Odrobina D., Sinha A., Manadan A. et al. Serum cardiac troponin T, but not troponin I, is elevated in idiopathic inflammatory myopathies // *J. Rheumatol.* 2009. Vol. 36, N 12. P. 2711–2714. URL: <http://www.jrheum.org/content/36/12/2711>.
49. Schmid J., Birner-Gruenberger R., Liesinger L., Stojakovic T. et al. Elevated cardiac troponin T but not troponin I in patients with skeletal muscle disease // *Eur. Heart J.* 2017. Vol. 38, N 1. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx502.P2612>.
50. Schmid J., Liesinger L., Birner-Gruenberger R., Stojakovic T. et al. Elevated cardiac troponin T in patients with skeletal myopathies // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018. Vol. 71, N 14. P. 1540–1549. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.070.
51. Messner B., Baum H., Fischer P., Quasthoff S. et al. Expression of messenger RNA of the cardiac isoforms of troponin T and I in myopathic skeletal muscle // *Am. J. Clin. Pathol.* 2000. Vol. 114, N 4. P. 544–549. PMID: 11026100.
52. Wens S.C.A., Schaaf G.J., Michels M., Kruijshaar M.E. et al. Elevated plasma cardiac troponin T levels caused by skeletal muscle damage in Pompe disease // *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2016. Vol. 9, N 1. P. 6–13. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.115.001322.
53. Punukollu G., Gowda R.M., Khan I. A., Mehta N.J. et al. Elevated serum cardiac troponin I in rhabdomyolysis // *Int. J. Cardiol.* 2004. Vol. 96, N 1. P. 35–40. doi: 10.1016/j.ijcard.2003.04.053.
54. Egholm G., Pareek M. Drug-induced rhabdomyolysis with elevated cardiac troponin T // *Case Rep. Med.* 2015. 3 p. doi: 10.1155/2015/270204.

REFERENCES

- Anand A., Shah A.S.V., Beshiri A., Jaffe A.S., et al. Global adoption of high-sensitivity cardiac Troponins and the universal definition of myocardial infarction. *Clin Chem.* 2019; 62 (2). URL: <http://clinchem.aaccjnl.org/cgi/doi/10.1373/clinchem.2018.298059>.
- Westermann D., Neumann J.T., Sorensen N.A., Blankenberg S. High-sensitivity assays for troponin in patients with cardiac disease. *Nat Rev Cardiol.* 2017; 14 (8): 472–83. doi: 10.1038/nrcardio.2017.48.
- Thygesen K., Alpert J., Jaffe A., Chaitman B.R., et al.; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2019; 43: 237–69. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>.
- Kelley W.E., Januzzi J.L., Christenson R.H. Increases of cardiac troponin in conditions other than acute coronary syndrome and heart failure. *Clin Chem.* 2009; 55 (12): 2098–112. doi: 10.1373/clinchem.2009.130799.
- Scherr J., Braun S., Schuster T., Hartmann C., et al. 72-h kinetics of high-sensitive troponin T and inflammatory markers after marathon. *Med Sci Sports Exerc.* 2011; 43 (10): 1819–27. doi: 10.1249/MSS.0b013e31821b12eb.
- Mingels A., Jacobs L., Michielsen E., Swaanenburg J., et al. Reference population and marathon runner sera assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and I assays. *Clin Chem.* 2009; 55 (1): 101–8. doi: 10.1373/clinchem.2008.106427.
- Lippi G., Cervellin G., Banfi G., Plebani M. Cardiac troponins and physical exercise. It's time to make a point. *Biochem Med.* 2011; 21 (1): 55–62. PMID: 22141208.
- Hickman P.E., Potter J.M., Aroney C., Koerbin G., et al. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. *Clin Chim Acta.* 2010; 411 (5–6): 318–23. doi: 10.1016/j.cca.2009.12.009.
- Richardson A.J., Leckie T., Watkins E.R., Fitzpatrick D., et al. Post marathon cardiac troponin T is associated with relative exercise intensity. *J Sci Med Sport.* 2018; 21 (9): 880–4. doi: 10.1016/j.jsams.2018.02.005.
- Duplyakov. D.V. Possibilities of stress echocardiography and high resolution ultrasound in the evaluation of coronary heart disease and heart defects: Diss. Moscow, 2003: 201 p. (in Russian)
- Sicari R., Nihoyannopoulos P., Evangelista A., Kasprzak J., et al. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr.* 2008; 9: 415–37. doi: 10.1093/ejehocardi/jen175.
- Garcia-Osuna A., Gaze D., Grau-Agramunt M., Morris T., et al. Ultrasensitive quantification of cardiac troponin I by a single molecule counting method: analytical validation and biological features. *Clin Chim Acta.* 2018; 486: 224–31. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.08.015>.
- International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine: Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers. Analytical Characteristics of Commercial Cardiac Troponin I and T Assays Declared by the Manufacturer. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. URL: <http://www.ifcc.org/ifcc-educationdivision/emd-committees/task-force-on-clinical-applications-of-cardiac-biomarkers-tf-cb/>
- Samaha E., Brown J., Brown F., Martinez S.C., et al. High-sensitive cardiac troponin T increases after stress echocardiography. *Clin Biochem.* 2019; 63: 18–23. URL: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.11.013>.
- Bunin V.A., Kozlov K.L., Linkova N.S., Paltseva E.M. An increase in troponin-I concentration in the saliva of patients with coronary heart disease correlates with the stage of disease development. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy* [Complex Problems of Cardiovascular Diseases]. 2017; 6 (S4): 13–4. (in Russian)
- Bauer P., Zeibler S., Walschied R., Mooren F.C., et al. Changes of cardiac biomarkers after high-intensity exercise in male and female elite athletes of dragon boating. *J Sports Sci.* 2016; 4: 1–8. doi: 10.17265/2332-7839/2016.01.001.
- Velkov V.V. The new international criteria of cardiac infarction and highly sensitive troponins: new possibilities and new problems. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* [Clinical Laboratory Diagnostics]. 2014; 59 (1): 43–53. (in Russian)
- O'Hanlon R., Wilson M., Wage R., Smith G., et al. Troponin release following endurance exercise: is inflammation the cause? a cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2010; 12 (1): 38. URL: <https://doi.org/10.1186/1532-429X-12-38>.
- Krikunova O.V., Viskov R.V. Heart troponin in practice of the doctor. Moscow: MEDpress-inform, 2016: 240 p. (in Russian)
- Lazzarino A.I., Hamer M., Gaze D., Collinson P., et al. The association between cortisol response to mental stress and high sensitivity cardiac troponin T plasma concentration in healthy adults. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62 (18): 1694–701. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.070>.
- Ziebig R., Lun A., Hocher B., Priem F., et al. Renal elimination of troponin T and troponin I. *Clin Chem.* 2003; 49 (7): 1191–3. doi: 10.1373/49.7.1191.
- Ellis K., Dreisbach A.W., Lertora J. Plasma elimination of cardiac troponin I in end-stage renal disease. *South Med J.* 2001; 94 (10): 993–6. PMID: 11702827.
- Pervan P., Svagusa T., Prkacin I., Savuk A., et al. Urine high-sensitive troponin I measuring in patients with hypertension. *Signa Vitae.* 2017; 13 (suppl 3): 62–4. doi: 10.22514/SV133.062017.13.
- Svagusa T., Golub A., Pikivaca T., Savuc A., et al. High sensitive troponin concentration stability in dialysate of anuric patients on haemodialysis. *Signa Vitae.* 2018; 14 (2, suppl 1): 35–8. URL: <http://www.signavitae.com/2018/03/high-sensitive-troponin-concentration-stability-in-dialysate-of-anuric-patients-on-hemodialysis/>
- Ahmadi F., Dolatkhani F., Lessan-Pezeshki M., Mahdavi-Mazdeh M., et al. Cardiac troponins in patients with chronic kidney disease and kidney transplant recipients without acute cardiac symptoms. *Iran J Kidney Dis.* 2014; 8 (1): 31–6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24413718>.
- Wilhelm J., Hettwer S., Schuermann M., Bagger S., et al. Elevated troponin in septic patients in the emergency department: frequency, causes, and prognostic implications. *Clin Res Cardiol.* 2014; 103 (7): 561–7. doi: 10.1007/s00392-014-0684-4.
- Dubin R.F., Li Y., He J., Jaar B.G., et al. Predictors of high sensitivity cardiac troponin T in chronic kidney disease patients: a cross-sectional study in the chronic renal insufficiency cohort (CRIC). *BMC Nephrol.* 2013; 14: 229. URL: <https://doi.org/10.1186/1471-2369-14-229>.
- Mair J., Lindahl B., Muller C., Giannitsis E., et al. What to do then you question cardiac troponin values. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2018; 7 (6): 577–86. doi: 10.1177/2048872617708973.
- de Filippi C.R., Herzog C.A. Interpreting cardiac biomarkers in the setting of chronic kidney disease. *Clin Chem.* 2016; 63: 59–65. doi: 10.1373/clinchem.2016.254748.
- Arroyo D., Quiroga B., Panizo N., Rodríguez-Ferrero M., et al. High-sensitivity troponin T levels in kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* 2012; 44 (9): 2545–7. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.09.073.
- Ricchiuti V., Apple F.S. RNA expression of cardiac troponin T isoforms in diseased human skeletal muscle. *Clin Chem.* 1999; 45 (12): 2129–35. PMID: 10585344.
- Zumrutdal A.O., Bakinen O., Ucan H., Atalay H.V., et al. Relationship between uremic myopathy and false-positive cardiac troponin T test. *Nephron.* 2000; 86: 522–3. URL: <https://doi.org/10.1159/000045852>.
- Haller C., Zehelein J., Remppis A., Muller-Bardorff M., et al. Cardiac troponin T in patients with end stage renal disease: absence of expression in truncal skeletal muscle. *Clin Chem.* 1998; 44: 930–8. PMID: 9590364.
- Ooi D.S., Isolato P.A., Veinot J.P. Correlation of antemortem serum creatine kinase, creatinekinase-MB, troponin I, and troponin T with cardiac pathology. *Clin Chem.* 2000; 46 (3): 338–44. PMID: 10702520.
- Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S., Agnelli G., et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2008; 29 (18): 2276–315. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn310>.

36. Kilinc G., Dogan O.T., Berk S., Epozurk K., et al. Significance of serum cardiac troponin I levels in pulmonary embolism. *J Thorac Dis.* 2012; 4 (6): 588–93. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2012.10.13.
37. Giannitsis E., Muller-Bardorff M., Kurowski V., Weidtmann B., et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation.* 2000; 102: 211–7. doi: 10.1161/01.CIR.102.2.211.
38. Becattini C., Vedovati M.C., Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism. A meta-analysis. *Circulation.* 2007; 116: 427–33. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.680421.
39. Muller-Bardorff M., Weidtmann B., Giannitsis E., Kurowski V., et al. Release kinetics of cardiac troponin T in survivors of confirmed severe pulmonary embolism. *Clin Chem.* 2002; 48: 673–5. PMID: 11901075.
40. Meyer T., Binder L., Hruska N., Luthe H., et al. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36 (5): 1632–6. doi: 10.1016/S0735-1097(00)00905-0.
41. Cotungo M., Orgaz-Molina J., Rosa-Salazar V., Guirado-Torrecillas L., et al. Right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism: NT-proBNP vs. troponin T. *Med Clin.* 2017; 148 (8): 339–44. URL: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.11.023>.
42. Lankeit M., Friesen D., Aschoff J., Dellas C., et al. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2010; 31 (15): 1836–44. doi: 10.1093/eurheartj/ehq234.
43. Kim J.Y., Kim K.H., Cho J.Y., Sim D.S., et al. D-dimer/troponin ratio in the differential diagnosis of acute pulmonary embolism from non-ST elevation myocardial infarction. *Korean J Intern Med.* 2019 Jan 28. URL: <https://doi.org/10.3904/kjim.2018.153>.
44. Agewall S., Giannitsis E., Jernberg T., Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J.* 2011; 32 (4): 404–11. doi: 10.1093/eurheartj/ehq456.
45. Kumar A., Kumar A., Paladugu B., Mensing J., et al. Transforming growth factor-beta 1 blocks in vitro cardiac myocyte depression induced by tumour necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and human septic shock serum. *Crit Care Med.* 2007; 35 (2): 358–64. doi: 10.1097/01.CCM.0000254341.87098.A4.
46. Rosjo H., Varpula M., Hagve T.A., Karlsson S., et al. Circulating high-sensitive troponin T in severe sepsis and septic shock: distribution, associated factors, and relation to outcome. *Intensive Care Med.* 2011; 37 (1): 77–85. doi: 10.1007/s00134-010-2051-x.
47. Bessiere F., Khenifer S., Dubourg J., Durieu I., et al. Prognostic value of troponins in sepsis: a meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2013; 39 (7): 1181–9. doi: 10.1007/s00134-013-2902-3.
48. Aggarwal R., Lebiecz-Odrobina D., Sinha A., Manadan A., et al. Serum cardiac troponin T, but not troponin I, is elevated in idiopathic inflammatory myopathies. *J Rheumatol.* 2009; 36 (12): 2711–4. URL: <http://www.jrheum.org/content/36/12/2711>.
49. Schmid J., Birner-Gruenberger R., Liesinger L., Stojakovic T., et al. Elevated cardiac troponin T but not troponin I in patients with skeletal muscle disease. *Eur Heart J.* 2017; 38 (1). URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx502.P2612>.
50. Schmid J., Liesinger L., Birner-Gruenberger R., Stojakovic T., et al. Elevated cardiac troponin T in patients with skeletal myopathies. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71 (14): 1540–9. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.070.
51. Messner B., Baum H., Fischer P., Quasthoff S., et al. Expression of messenger RNA of the cardiac isoforms of troponin T and I in myopathic skeletal muscle. *Am J Clin Pathol.* 2000; 114 (4): 544–9. PMID: 11026100.
52. Wens S.C.A., Schaaf G.J., Michels M., Kruijshaar M.E., et al. Elevated plasma cardiac troponin T levels caused by skeletal muscle damage in Pompe disease. *Circ Cardiovasc Genet.* 2016; 9 (1): 6–13. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.115.001322.
53. Punukollu G., Gowda R.M., Khan I. A., Mehta N.J., et al. Elevated serum cardiac troponin I in rhabdomyolysis. *Int J Cardiol.* 2004; 96 (1): 35–40. doi: 10.1016/j.ijcard.2003.04.053.
54. Egholm G., Pareek M. Drug-induced rhabdomyolysis with elevated cardiac troponin T. *Case Rep Med.* 2015; 3 p. doi: 10.1155/2015/270204.



Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 2

Чаулин А.М.^{1, 2},
Дупляков Д.В.^{1, 2}

¹ ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара, Россия
² ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

Во 2-й части обзора литературы мы рассматриваем причины, механизмы и диагностическое значение повышения кардиальных тропонинов при воспалительных поражениях сердца (миокардитах, эндокардитах, перикардитах), кардиомиопатиях и синдроме такоцубо, тахикардиях, расслаивающей аневризме аорты, инсультах, действии кардиотоксических препаратов. Значительное внимание уделено аналитическим и преаналитическим факторам интерференции.

Для цитирования: Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 2 // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 2. С. 24–35. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12003. **Статья поступила в редакцию** 15.05.2019. **Принята в печать** 11.06.2019.

Ключевые слова:

тропонин Т и тропонин I, миокардит, эндокардит, перикардит, кардиомиопатия, синдром такоцубо, расслаивающая аневризма аорты, инсульт, тахикардия, кардиотоксичность, ложноположительные результаты, ревматоидный фактор, щелочная фосфатаза

Increased cardiac troponins, not associated with acute coronary syndrome. Part 2

Chaulin A.M.^{1, 2}, Duplyakov D.V.^{1, 2}

¹ Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara, Russia
² Samara State Medical University, Samara, Russia

In the 2nd part of the literature review we consider causes, mechanisms and diagnostic significance of elevated cardiac troponin levels in case of inflammation in the heart (myocarditis, endocarditis, pericarditis), cardiomyopathies and takotsubo syndrome, tachyarrhythmia, aortic dissection, cerebral vascular accidents, cardiotoxic drugs action. Considerable attention is paid to consideration of analytical and pre-analytical interference factors.

For citation: Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Increased cardiac troponins, not associated with acute coronary syndrome. Part 2. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (2): 24–35. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12003. (in Russian)

Received 15.05.2019. **Accepted for publication** 11.06.2019.

Keywords:

troponin T and troponin I, myocarditis, endocarditis, pericarditis, cardiomyopathy, takotsubo syndrome, dissecting aortic aneurysm, stroke, tachyarrhythmias, cardiotoxicity, false positive results, rheumatoid factor, alkaline phosphatase

ПОВЫШЕНИЕ ТРОПОНИНОВ ПРИ МИОКАРДИТАХ, ЭНДОКАРДИТАХ И ПЕРИКАРДИТАХ

Причинами миокардита могут быть инфекционные агенты (вирусы, бактерии, спирохеты, грибы, простейшие), кардиотоксины и реакции гиперчувствительности. Концентрации тропонинов при миокардитах в описанных немногочисленных исследованиях имеют широкий размах. Случаи без повышенных концентраций кардиомаркеров при миокардитах связывают с низкой чувствительностью методов определения, наличием аутоантител к тропонинам, степенью тяжести воспалительного процесса.

С. Укепа и соавт. (2014) впервые измерили высокочувствительный тропонин Т (hs-TnT) у пациентов с миокардитом. Изначально в исследование вошло 70 пациентов (средний возраст $43,4 \pm 14$ лет, $M=76\%$). По данным эндомиокардиальной биопсии (критерии Далласа), считающейся «золотым стандартом», пациенты были поделены на 3 группы: у 6 пациентов выявлен острый миокардит, у 36 пациентов – хронический миокардит, у 28 – не было воспалительной реакции. Группа пациентов с острым миокардитом имела достоверно более высокие концентрации hs-TnT [262,9 пг/мл (61,4–884,2)] как по сравнению с группой хронического миокардита [20,4

пг/мл (15,6–20,4) ($p < 0,0001$), так и по сравнению с группой без воспаления [19,5 пг/мл (13,8–50,7) ($p < 0,0001$)]. Другие биомаркеры (копептин, N-терминальный натрийуретический пептид, проадренормедуллин) не показали достоверных отличий между группами. При использовании значений отсечки 50 нг для hs-TnT чувствительность и специфичность в диагностике миокардита составила 83 и 80% соответственно [1].

Стоит отметить, что эндомиокардиальная биопсия не является оптимальным методом диагностики миокардита, так как не отражает присутствия вирусного генома в миокарде и при вирусном миокардите может оказаться бесполезной. Этими же авторами был изучен вирусный генотип (семейство энтеровирусов, включающее вирус Коксаки и эховирусы; парвовирус В19; аденовирус; вирус Эпштейна–Барр и вирус герпеса 6-го типа) методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). Концентрации hs-TnT тоже была выше при вирусном миокардите [37,4 пг/мл (21,9–163,6)] по сравнению с группой пациентов без обнаруженного вирусного генома [20 пг/мл (14–44,4) ($p = 0,042$)] [1].

Высокий уровень смертности от миокардита среди младенцев и детей, составляющий в среднем 75 и 25% соответственно, обуславливает необходимость поиска предикторов смерти. Y.J. Chang и соавт. (2019) провели ретроспективный анализ детских медицинских карт ($n = 94$) за 12-летний период, чтобы оценить прогностические факторы смертности. Летальные случаи отмечались у пациентов с повышенными уровнями тропонина I и креатинкиназы-MB, аритмией, гипотензией, ацидозом. В многомерном анализе уровень тропонина I и снижение фракции выброса левого желудочка были достоверно связаны со смертностью, которая чаще всего возникала в первые 72 ч. Дети с очень высокими концентрациями тропонина I (> 45 нг/мл) или сниженной фракцией выброса ($< 42\%$) в первые 24 ч были подвержены более высокому риску смертности (PPV=100%, NPV=90,4%), что можно использовать для назначения этим лицам более интенсивной терапии [2].

В обсервационном исследовании, выполненном S. Abrar и соавт., вошли 62 ребенка с диагностированным миокардитом. Дети с миокардитом, имеющие повышенные уровни тропонина I, мозгового натрийуретического пептида (BNP) и сниженную фракцию выброса, были более подвержены смерти. Средние концентрации тропонина I ($0,958 \pm 1,13$ нг/мл) были выше в группе умерших пациентов ($p = 0,0074$) [3].

Тем не менее, несмотря на вовлечение в воспалительно-дегенеративные процессы кардиомиоцитов, в ряде случаев миокардиты не сопровождаются повышением уровня кардиальных тропонинов. Предположительно, это связано с чувствительностью методов, и вторая, более весомая причина, обусловлена наличием аутоантител к сердечным тропонинам, которые также ответственны за аутоиммунные повреждения миокарда. A. Matsumori и соавт. [4] обнаружили повышение титра аутоантител против тропонина I у пациентов с миокардитами. Кроме того, в ряде экспериментов показано их участие в патогенезе миокар-

дитов и кардиомиопатий. На животной модели данные исследования продемонстрировали, что аутоантитела, взаимодействуя с кардиомиоцитами, вызывают повышение внутриклеточного содержания кальция, что в конечном итоге приводит к сердечной недостаточности, дисфункции, расширению.

R.W. Watkin и соавт. обнаружили повышение кардиального тропонина I у 11 из 15 пациентов (73%) с инфекционным эндокардитом. Внутрибольничная смертность произошла у 2 тропонин-положительных пациентов и ни у одного тропонин-негативного. Авторы отметили, что у всех пациентов со стафилококковым эндокардитом тропонин был повышен, а среди стрептококковых эндокардитов только у 4 из 8. Предположительно, этиология может играть какую-то роль, однако необходимо исследовать более крупные выборки [5].

P. Tsenovoу и соавт. изучили большее количество пациентов: тропонин I оказался повышен у 35 из 62 (57%). У пациентов с инфекционным эндокардитом частота внутрибольничной смерти или замены клапана была выше, чем у пациентов с нормальным уровнем тропонина I (51 против 15% соответственно, $p < 0,005$). При посевах гемокультуры для выяснения этиологии золотистый стафилококк присутствовал у 71% среди тропонин-положительных пациентов [6].

Несмотря на то что тропонины отсутствуют в перикарде, есть немало сообщений об их повышении при острых перикардитах. Предположительно, это связано с вовлечением в воспалительный процесс тканей эндо- и миокарда ввиду тесного расположения сердечных оболочек.

M. Imazio и соавт. провели крупное исследование, которое включило 118 пациентов с острым идиопатическим или вирусным перикардитом. Концентрации тропонина I превысили значения 99-го перцентиля у 38 (32,2%) пациентов. С положительным тропониновым тестом ассоциировали более молодой возраст ($p < 0,001$), мужской пол ($p = 0,007$), подъем сегмента ST ($p < 0,001$), наличие выпота в перикардиальной сумке ($p = 0,007$). При этом положительные концентрации тропонина I в данном исследовании не имели отрицательной прогностической ценности [7].

Другое крупное исследование, включившее 107 пациентов, госпитализированных по поводу острого перикардита и миоперикардита, выявило 60,9% случаев повышения тропонина T. В многомерном анализе молодой возраст в качестве независимого фактора ассоциировали с более высоким повышением тропонина T ($p = 0,03$). Прогноз у тропонин-T-положительных и негативных пациентов достоверно не отличался [8].

Таким образом, в большинстве исследований повышенные значения как тропонина T, так и тропонина I не являлись прогностическими маркерами острого перикардита. Повышение тропонинов при эндокардите встречается в более 50% случаев и сопряжено с тяжестью и прогнозом заболевания. Повышение уровней тропонинов при миокардите обладает широким размахом; у детей могут служить прогностическими маркерами.

ПОВЫШЕНИЕ ТРОПОНИНОВ ПРИ КАРДИОМИОПАТИЯХ И СИНДРОМЕ ТАКОЦУБО

В соответствии с Четвертым универсальным определением инфаркта миокарда (2018), повышение сердечных тропонинов возможно при любом типе кардиомиопатии. Повышенные концентрации кардиомаркеров свидетельствуют о продолжающемся повреждении миокарда, что в конечном итоге ведет к смерти от сердечной недостаточности.

Японские исследователи под руководством М. Hamada (2016) наблюдали 77 пациентов в течение 20 лет. Всем пациентам измеряли концентрации креатинкиназы-МВ, лактатдегидрогеназы-1, тропонина Т и легких цепей миозина. Повышение уровня тропонина Т было отмечено только у 3 пациентов, а креатинкиназы-МВ – у 64% пациентов. Концентрации лактатдегидрогеназы-1 и легких цепей миозина не были значимо повышены по сравнению с контрольной группой. Во время наблюдения было отмечено, что в группе с повышенными концентрациями креатинкиназы-МВ увеличился конечный диастолический размер левого желудочка ($p < 0,0001$), уменьшилась фракция укорочения ($p < 0,0004$), увеличился размер левого предсердия ($p < 0,0001$). Авторы предполагают, что постоянное повышение сывороточных ферментов у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией свидетельствует о продолжающейся альтерации миокарда и может служить прогностическим маркером [9].

Тем не менее в данном исследовании использовали умеренно чувствительные методы определения тропонина, но этого, по всей видимости, недостаточно для детекции. В другом исследовании L. Frankenstein и соавт. (2011) определили повышенные значения hs-TnT у всех пациентов ($n=24$) со стабильной сердечной недостаточностью на фоне дилатационной кардиомиопатии [10].

Ж.Е. Но и соавт. (2017) измеряли кардиомаркеры у пациентов с явной гипертрофической кардиомиопатией ($n=76$), индивидуумов с саркомерными генными мутациями (доклинической стадией гипертрофической кардиомиопатии) ($n=50$) и у генотип-отрицательной контрольной группы ($n=41$). Пациенты с явной гипертрофической кардиомиопатией имели значительно более высокие уровни N-терминального натрийуретического пептида и hs-TnI. Однако не обнаружено существенной разницы между значениями hs-TnI у пациентов с доклинической фазой гипертрофической кардиомиопатии и контрольной группой даже после провокационного теста с физической нагрузкой. [11].

В соответствии с современными патофизиологическими представлениями о патогенезе синдрома такоцубо встал вопрос о его исключении из списка кардиомиопатий. Более правильный термин – «синдром такоцубо (стресс)». Кардиальные тропонины при синдроме такоцубо повышены в среднем у 80–100% пациентов. Механизм высвобождения тропонинов из миокарда связан с действием катехоламинов (так называемое катехоламиновое оглушение миокарда) [12].

ПОВЫШЕНИЕ ТРОПОНИНОВ ПРИ ТАХИАРИТМИЯХ

М.Ж. Zellweger и соавт. описали 4 клинических случая повышения тропонина I с наджелудочковой тахикардией (частота сердечных сокращений, ЧСС 170–250 в минуту) без признаков ишемической болезни сердца; у 3 из них, кроме того, было повышение общей креатинфосфокиназы. Взаимосвязь между ЧСС, продолжительностью тахикардии и уровнями тропонина I не наблюдалась [13].

G.V. Chow и соавт. провели анализ историй болезни 78 пациентов с суправентрикулярной тахикардией. Концентрация тропонина I была выше 99-го перцентиля (0,06 нг/мл) у 29 (37,2%) пациентов, при этом общий диапазон повышенных значений составил 0,06–7,78 нг/мл. Повышенные уровни тропонина I в многофакторном анализе были связаны с повышенным риском смерти, возникновения инфаркта миокарда или повторной госпитализации (ОР 3,67; 95% ДИ 1,22–11,1; $p=0,02$) [14].

Ф. Хие и соавт. (2014) описали 2 клинических случая повышения сердечных тропонинов I у пациентов с пароксизмальной наджелудочковой тахикардией. Оба пациента были доставлены в отделение неотложной помощи с жалобами на боль в груди. Концентрация тропонина I при поступлении у первого была 0,09 нг/мл, у второго – 0,16 нг/мл ($n=0,08$). Через несколько часов концентрации тропонина возросли до 0,52 и 2,28 соответственно, однако результаты электрокардиографии и эхокардиограммы не показали значимых аномалий. Тем не менее изначально им ошибочно был поставлен предварительный диагноз «острый коронарный синдром». В течение недели обоим сделали коронарографию, на которой были визуализированы абсолютно интактные коронарные сосуды. В последующем им все-таки был поставлен правильный диагноз, проведена радиочастотная абляция, после чего оба пациента были благополучно выписаны [15].

Как предполагают большинство авторов, причина высвобождения тропонинов связана с нарушением баланса между потребностью миокарда в кислороде и возможностями снабжения венечными артериями. В соответствии с анатомо-физиологическими особенностями кровоснабжения миокарда происходит в фазу расслабления (диастолы). Во время систолы открывшиеся 3 створки клапана аорты занимают 3 пространства синусов Вальсальвы (аортальных синусов), в области 2 располагаются отверстия венечных сосудов, которые закрываются. В диастолическую фазу клапан аорты закрывается и открывается просвет венечных артерий, в которые устремляется кровь. Таким образом, на фоне возросшей потребности в кислороде и нутриентах при тахикардии из-за укорочения диастолы кровотока по венечным артериям редуцируется, в полной мере не обеспечивая потребность миокарда. Тем не менее в ряде исследований не обнаружена корреляция между степенью повышения маркера и длительностью, скоростью тахикардии, что может свидетельствовать об определенной роли дополнительных механизмов, в частности причин, вызвавших тахикардию, и индивидуальных морфологических особенностей.

N. Ben Yedder и соавт. обнаружили повышение уровня тропонина Т у 24 пациентов из 73 субъектов (32,9%) с наджелудочковой тахикардией. При этом серьезные аномалии коронарных артерий были исключены посредством коронарографии и стресс-теста. В данном случае у тропонин-позитивных пациентов ЧСС была достоверно выше, чем у тропонин-отрицательных (190,8 в минуту против 170,3; $p=0,008$), а также наблюдалась значительная корреляция между максимальной ЧСС во время тахикардии и повышением концентрации тропонина Т ($r=0,637$, $p=0,001$) [16].

В недавнем исследовании M. Gonzalez-Del-Hoyo и соавт. (2019) из 222 пациентов тропонин I был повышен у 73 (32,9%). Пациенты с высокими уровнями тропонинов были старше. При оценке долгосрочного прогноза 5-летняя смертность была выше в группе пациентов с повышенным тропонином (лог-ранг тест, $p<0,001$). Многомерный регрессионный анализ Кокса показал, что повышение тропонинов было независимым предиктором смерти от всех причин (ОР 1,95; 95% ДИ 1,08–3,50, $p=0,026$) в дополнение к возрасту и предшествующей сердечной недостаточности [17].

Отметим, что повышение тропонинов при суправентрикулярных тахикардиях в ряде случаев затрудняет дифференциальную диагностику с инфарктом миокарда и часто приводит к ошибочному диагнозу. С другой стороны, использование тропониновых тестов имеет прогностическую ценность.

ПОВЫШЕНИЕ ТРОПОНИНОВ ПРИ РАССЛАИВАЮЩЕЙ АНЕВРИЗМЕ АОРТЫ

Исследования, посвященные измерению уровней тропонинов при остром расслоении аорты, немногочисленны. Наиболее полный метаанализ провел M. Vrsalovic (2016), рассмотревший 4 исследования и 496 пациентов с острым расслоением аорты; повышенный тропонин был у 26,8% и находился в диапазоне от 23 до 33%. Повышенные уровни тропонина были в значительной степени связаны с повышенным риском краткосрочной смерти (ОШ 2,57; 95% ДИ 1,66–3,96): 40,6% пациентов с острым расслоением аорты и повышенным уровнем тропонина умерли по сравнению с 20,9% с отрицательным тропонином [18].

G. Li и соавт. (2017) впервые определили hs-TnT у пациентов с острым расслоением аорты. Повышенные уровни hs-TnT ($\geq 0,014$ нг/мл) наблюдали более чем у половины пациентов (61,2%). Мультивариантный регрессионный анализ Кокса показал, что hs-TnT является независимым фактором для прогноза интрагоспитальной летальности (ОШ 2,202, ДИ 95% 1,111–4,367; $p=0,024$). В группе умерших концентрация hs-TnT была значительно выше по сравнению с группой выживших ($0,292 \pm 0,516$ против $0,069 \pm 0,154$ нг/мл; $p=0,003$). Значения hs-TnT $\geq 0,042$ нг/мл позволяли прогнозировать краткосрочную смертность в стационаре с чувствительностью 70,8% и специфичностью 76,4% [19].

L. Pourafkari и соавт. (2016) изучили электрокардиографические и ангиографические изменения, концентрацию тропонина Т у пациентов ($n=184$: $M=120$, $F=64$) с острым расслоением аорты. Ишемические изменения на ЭКГ были зарегистрированы в 38% случаев, а повышение кардиального тропонина было у 36,6%. Тем не менее распространенность повышенного тропонина Т достоверно не отличалась в группах пациентов с наличием и отсутствием ишемических изменений на ЭКГ ($p=0,46$) и в группах с наличием и отсутствием поражений венечных артерий по данным коронарографии ($p=0,54$), что свидетельствует о некоронарогенном (не связанном с ишемией) повышении тропонинов [20].

Учитывая, что острое расслоение аорты считается крайне опасным для жизни состоянием, требующим немедленной оценки и терапии, необходимы биомаркеры для стратификации. Наиболее ценными в данном случае являются тропонины определяемые высокочувствительными методами, однако, ввиду малочисленности подобных исследований, необходимо дальнейшее изучение. В то же время возникают дополнительные проблемы при дифференциальной диагностике инфаркта миокарда и острого расслоения аорты с дальнейшими последствиями. Так, например, тромболизис, используемый в лечении инфаркта миокарда, противопоказан при расслаивающей аневризме аорты, так как будет способствовать кровоизлиянию в стенки аорты и ее дальнейшему разрыву.

ПОВЫШЕНИЕ ТРОПОНИНОВ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

По данным систематического обзора, включившего 15 исследований и 2901 пациента с острым инсультом за 2000–2007 гг., распространенность повышенных значений тропонинов составила в среднем 18,1% (95% ДИ 13,6–22,6). На долю результатов с повышенным тропонином сильное влияние оказали исходные характеристики субъектов: в тех исследованиях, где у пациентов были исключены заболевания сердца, отмечалась более низкая распространенность положительного тропонина, чем в исследованиях, в которых не исключались предшествующие заболевания сердца [10,2 (95% ДИ 6,0–14,5) против 21,7% (95% ДИ 15,4–28,0)]. Пациенты с острым инсультом и повышенным уровнем тропонина с большей вероятностью имели признаки ишемии миокарда на ЭКГ (ОШ 3,03; 95% ДИ 1,49–6,17) и отличались повышенным риском смерти [21].

Основные причины и патофизиологические механизмы, обуславливающие повышение кардиальных тропонинов после инсульта, связаны с нарушением автономной (вегетативной), симпатической и парасимпатической регуляции миокарда. Чрезмерная активация симпатoadrenalовой системы сопровождается усиленным выбросом катехоламинов (адреналин, норадреналин, дофамин) в кровь и синаптическую щель. Избыточная концентрация катехоламинов нарушает ход метаболических реакций миокарда, а также вызывает вазоконстрикцию,

что свидетельствует о вкладе ишемического механизма в элевацию тропонинов (см. рисунок). Катехоламины, выделяемые в синапсах внутрисердечных нервов, оказывают активирующее действие на кальциевые каналы, что ведет к избыточному поступлению кальция, нарушению метаболизма и мышечной релаксации. В гистопатологической картине миокарда при инсультах наблюдаются участки миофибриллярной дегенерации (также известной как коагуляционный миоцитолиз или некроз зоны сокращения). При этом кардиомиоциты погибают в состоянии гиперконтракции с заметными полосами сокращения, что происходит в течение нескольких минут и связано с ранней кальцификацией и мононуклеарной инфильтрацией. Эта особенность отличает данный вид гибели клеток от некроза кардиомиоцитов вследствие ишемии, когда клетки умирают в расслабленном состоянии без заметных сокращений и поздним наступлением кальцификации, что обозначается как коагуляционный некроз. На животных моделях с использованием гормонов стресса и инфузией катехоламинов миофибриллярная дегенерация была воспроизведена и отмечено, что участки некроза возникают вблизи внутрисердечных нервов. Аналогичная патогистологическая картина и механизм высвобождения тропонинов характерны для синдрома такоцубо (историческое название стрессовая кардиомиопатия) [22, 23].

При субарахноидальных кровоизлияниях кровь попадает в пространства (желудочки) головного мозга, повышая внутричерепное давление и механически воздействуя на центры вегетативной нервной системы (гипоталамус и ствол мозга), что ведет к излишнему высвобождению катехоламинов.

По данным ретроспективного исследования Y.X. Cui и соавт. (2017), повышенные уровни тропонина I наблюдали у 18,5% пациентов с острым ишемическим инсультом. Пациенты с повышенным уровнем тропонина чаще страдали гипертонией и были старше, имели повышенные уровни D-димера, воспалительных цитокинов и сниженную функцию почек (сниженную скорость клубочковой фильтрации), что является одним из патомеханизмов, ведущих к повышению тропонинов. Кроме того, пациенты с положительным тропонином имели плохой краткосрочный прогноз [24].

S.H. Ahn и соавт. (2017) провели оценку долгосрочной выживаемости тропонин-положительных пациентов с ишемическим инсультом, что, как сообщают сами авторы, было сделано впервые. Повышение тропонина у пациентов в острой стадии ишемического инсульта ($n=1692$) связано с долговременной смертью: в течение ≤ 1 года после инсульта пациенты чаще умирали от инсульта и онкологии, после 1 года в течение 6-летнего периода преобладала смерть от сердечной недостаточности [25].

Одной из основных причин смерти от ишемического инсульта является мерцательная аритмия. I. Beaulieu-Boire и соавт. сообщили, что повышение тропонина I у пациентов с инсультами и транзиторными ишемическими атаками может предсказывать возникновение фибрилляции предсердий, обнаруженное 24-часовым холтеровским мониторингом. Помимо предикторной роли повышенных тропонинов I в отношении мерцательной аритмии, авторы отметили их ассоциацию с более частой 3-месячной смертью по сравнению с тропонин-негативными пациентами (50,0 против 16,1%; $p=0,0001$) [26].



Патофизиологический механизм повышения кардиальных тропонинов при инсультах, субарахноидальных кровоизлияниях, синдроме такоцубо
Модифицировано по [22, 23] с изменениями.

Постоянно повышенные концентрации высокочувствительных тропонинов (>99-го перцентиля) свидетельствуют о хроническом повреждении миокарда. L. Ryden и соавт. (2019) установили взаимосвязь между повышенными концентрациями hs-TnT и риском развития инсульта у 19 460 пациентов, среди которых 1528 человек (7,9%) имели хроническое повреждение миокарда. В течение среднего периода наблюдения 2,1 года инсульт диагностирован у 244 (1,2%) пациентов. При этом риск инсульта возрастал в 4 раза у пациентов с концентрацией hs-TnT >99-го перцентиля по сравнению с пациентами, уровень hs-TnT которых был <5 нг/л [27].

M. Vafaie и соавт. (2019) оценили взаимосвязь повышенных концентраций hs-TnT у пациентов с фибрилляцией предсердий в отношении возможного развития инсульта. В исследуемую группу вошли 2898 пациентов, которые поступили в отделение неотложной кардиологии Университетской клиники Гейдельберга (Германия) с фибрилляцией предсердий. Многовариантная регрессия Кокса установила связь повышенных концентраций hs-TnT >99-го перцентиля (14 нг/мл) с риском инсульта (ОР 2,35 95% ДИ: 1,26–4,36, $p=0,007$). По мнению авторов, измерение hs-TnT может улучшить прогнозирование риска инсульта у пациентов, поступающих с фибрилляцией предсердий, по сравнению с традиционной стратификацией риска по шкале CHA2DS2-VASc, основанных только на клинических переменных [28].

Таким образом, измерение сердечных тропонинов может быть полезно для выявления сердечных проблем, возникающих на фоне инсульта, а также прогнозирования как кратко-, так и долгосрочной смертности после перенесенного инсульта, что, соответственно, следует учитывать при лечении. Высокочувствительные тропонины показали свою ценность для стратификации риска возникновения инсульта, тем не менее, необходимо дальнейшее изучение и уточнение.

КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И ЛЕЧЕБНЫХ МАНИПУЛЯЦИЙ

Ценой улучшения лечебно-диагностического процесса в онкологии стало повышение частоты побочных эффектов, в частности связанных с сердечно-сосудистой системой: сердечная дисфункция, артериальная гипертензия, вазоспастическая и тромбоэмболическая ишемия, аритмии и др. Кардиотоксическим свойством обладают многие препараты, но наибольшую агрессивность по отношению к миокарду проявляют химиопрепараты, особенно группы антрациклинов. Развивающиеся нежелательные эффекты могут приводить к инвалидизации и смерти пациентов после онкологического лечения. Важность проблемы кардиотоксичности объясняется отдельным выделением междисциплинарного отдела – кардиоонкологии. Т.М. Suter и соавт. все химиопрепараты по их повреждающему воздействию на сердечно-сосудистую систему делят на 2 группы: 1) препараты, которые вызывают гибель кардиомиоцитов и необратимое нарушение

функции миокарда; 2) препараты, вызывающие временную (обратимую) дисфункцию без дальнейших последствий после завершения курса [29].

Тропонины, в отличие от методов функциональной диагностики, относительно редко использовались для выявления кардиотоксичности, так, по данным наиболее обширного обзора Крикуновой и соавт. (2015), в этом направлении было выполнено всего 8 работ. Повышение уровней тропонинов Т и I происходило примерно в $\frac{1}{3}$ случаев, причем в 33–53% возникали после введения препарата, а у остальных – в течение последующих 3 дней. Руководящие документы Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) и Российского общества онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO) рекомендуют определять уровни тропонинов для пациентов, находящихся на химиотерапевтическом лечении, особенно это касается лечения антрациклинами [30].

Нами также найдены 2 недавних исследования по применению тропонинов для оценки кардиотоксичности антрациклинов. В.О. Саржевский и соавт. (2016) определяли тропонин Т, тропонин I (высокочувствительным методом) и N-терминальный мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) у пациентов со злокачественными лимфопрлиферативными заболеваниями (лимфома Ходжкина и неходжкинские лимфомы) на фоне высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. При поступлении в стационар тропонины соответствовали референсным интервалам у всех пациентов. Повышение тропонина Т было зарегистрировано всего у 2 из 56 пациентов (3,6%), а повышенные уровни hs-TnI у 27 из 101 пациента (26,7%). Примечательное наблюдение гендерных особенностей hs-TnI: у женщин он был повышен в 34,3% случаев, а у мужчин – в 11,7% ($p=0,015$). На 12-й день после антрациклинового лечения уровни тропонина Т полностью нормализовались, тогда как hs-TnI оставался повышенным у 11 пациентов (10,9%) [31]. Данное исследование показывает значимое превосходство высокочувствительных методов измерения тропонина для выявления кардиотоксичности по сравнению с обычными тестами.

В другой работе М. Jones и соавт. (2017) сравнили концентрации hs-TnI у пациентов, получающих антрациклины (доксорубин) ($n=38$) с контрольной группой ($n=46$). При этом концентрации hs-TnI в антрациклиновой когорте были значительно выше, чем в неантрациклиновой когорте (все значения были ниже 99-го перцентиля). Корреляция между дозой доксорубина и концентрацией hs-TnI не наблюдалась ($r<-0,22$) [32].

L.D. Hole (2014) описал случай кардиотоксического эффекта у 41-летнего мужчины, использующего метилфенидат, при этом клиническая картина (тахикардия, боли в груди) и концентрация тропонина I (0 ч – 82 нг/л, 6 ч – 616 нг/л, 12 ч – 529 нг/л при норме 30 нг/л) в динамике соответствовала диагнозу «инфаркт миокарда». Острый коронарный синдром был исключен посредством коронарографии. Учитывая механизм действия данного препарата, авторы предположили временное возникновение

вазоконстрикции коронарных артерий на фоне тахикардии повышенного спроса миокарда в кислороде [33].

Таким образом, анализы на тропонин, в частности выполняемые высокочувствительными методами, способны регистрировать даже незначительные повреждения миокарда. Весьма вероятно наличие кардиотоксического свойства у многих современных применяемых препаратов, изучение которого необходимо для корректировки безопасных дозировок, особенно это касается групп пациентов со сниженными резервными возможностями сердечно-сосудистой системы и дополнительными факторами развития инфаркта миокарда.

Широкая распространенность хронической почечной недостаточности является актуальной проблемой в связи с тем, что в терминальной фазе данные пациенты нуждаются в проведении гемодиализа, который обладает кардиотоксичностью по нескольким патогенетическим механизмам: снижение перфузии миокарда, влияние на гемокоагуляцию и патофизиологию атеросклероза за счет усиления воспаления. Кроме того, исследование показало, что состав диализирующего раствора может влиять на повреждение миокарда. Ацетатный буфер оказывает наибольшее негативное воздействие на миокард, в то же время солянокислый и янтарный буфер ассоциированы с наиболее благоприятным воздействием на миокард и рекомендуются к применению для пациентов со сниженными компенсаторными возможностями миокарда, например, перенесших инфаркт в прошлом [34].

АНАЛИТИЧЕСКИЕ И ПРЕАНАЛИТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ (ИНТЕРФЕРЕНЦИИ), ВЛИЯЮЩИЕ НА УРОВЕНЬ ТРОПОНИНОВ В КРОВИ

Кроме вышеперечисленных причин повышения кардиальных тропонинов вследствие прямого или опосредованного воздействия повреждающих миокард факторов, не следует забывать, что повышение уровней сердечных тропонинов как лабораторных тестов может быть связано с ложноположительным результатом по ряду других причин. В частности, влияющие аналитические и преаналитические (долабораторные) факторы могут ложно завысить результаты даже при отсутствии субклинических повреждений миокарда. Комбинации нескольких незначительных интерферирующих факторов, особенно тех, что возникают на фоне субклинического повреждения миокарда, также могут превысить диагностический порог и привести к ошибочному диагнозу. Возможность получения ложнопозитивного результата отражена в термине «99-й перцентиль», согласно которому у 1 человека из 100 (1%) будет недостоверно завышенный результат. В реальной клинической практике ложноположительные результаты могут встречаться гораздо чаще.

Самыми частыми причинами ложновысоких концентраций тропонинов на долабораторных и лабораторных этапах будут гетерофильные антитела и аутоантитела, в частности ревматоидный фактор, иммунные комплексы, перекрестные реакции с тропонинами скелетных мышц,

фибриновые сгустки и микрочастицы, интерференции эндогенными веществами (щелочная фосфатаза, биотин, гемолиз, липемия, иктеричность), а также нарушение работы анализатора (механические поломки и ошибки калибровки, использование реагентов с истекшим сроком годности и др.) [35, 36].

Гетерофильные антитела (от греч. *getero* – разные, *phile* – афинность/сродство) включают 2 разновидности: 1) истинные гетерофильные антитела – образуются в ответ на плохо распознаваемые антигены, как правило, на чужеродные животные белки, имеют слабую avidность, но мультиспецифическую (поливалентную) активность; 2) человеческие антимышьи антитела – генерируются против четко определенных антигенов (моновалентны), например против мышинных моноклональных сывороток, и характеризуются сильной avidностью. И те, и другие в определенных условиях могут стать источником весомых помех в иммунохимических методах анализа многих показателей, в том числе кардиальных тропонинов Т и I.

Гетерофильные антитела продуцируются В-лимфоцитами иммунной системы человека в ответ на воздействие различных антигенов: переливание крови, вакцины (прививки), контакт с животными антигенами (домашние животные, мыши, кролики и др.), персистенция вирусных инфекций, терапевтическое использование мышинных моноклональных антител или не полностью гуманизированных (человеческих) антител и др.

G. Lippi и соавт. (2013) описали клинический эпизод ложного повышения кардиального тропонина I и провели систематический обзор литературы за 1998–2012 гг., который включил 16 оригинальных исследований и клинических случаев, отметивших ложноположительное влияние гетерофильных антител на концентрацию кардиальных тропонинов. Согласно полученным литературным данным, частота ложнопозитивных результатов составляет 0,1–3,1% в общей популяции, однако она может быть значительно повышена (до 50%) у конкретной категории пациентов. Гетерофильные антитела могут оказывать влияние как на тропонин I, так и на тропонин T любой тест-системы. Данный тип помех практически непредсказуем, например его нельзя обнаружить при визуальном осмотре образца, в отличие от гемолиза, фибриновых сгустков и липемии. Ложноположительный результат из-за гетерофильных антител могут заподозрить только клиницисты, так как именно они получают сведения обо всех методах диагностики для данного пациента. Однако даже в случае явного несоответствия результата тропонина T или I клинико-инструментальным данным и/или результатам других кардиомаркеров (креатинкиназа-MB, иной тип/метод определения тропонина и др.), для окончательного подтверждения требуется время и затрачиваются дополнительные ресурсы [37]. При явном ложнозавышенном результате об этом сообщается в лабораторию, где можно провести серийные разведения данного образца и, в случае получения нелинейных (некоррелирующих) результатов, а также если результат предполагается ложным анализом сильно снижается при добавлении блокаторов антител, делают заключение об интерференции гетерофильных антител.

Нами также найдено 2 клинических случая, представленных А. Zaidi и соавт. (2010) [38] и Y. Lahat и соавт. (2009) [39], которые не вошли в систематический анализ G. Lippi.

В одном из них сообщается о ложноположительном повышении тропонина I у 53-летней женщины. Пациентка в течение года трижды поступала с болями в груди, однако ишемические изменения на электрокардиограмме отсутствовали, а ангиография показала интактные коронарные сосуды. Тем не менее концентрация тропонина I при поступлении была 0,37, т.е. в 5 раз выше референсного значения (0–0,069). Образец крови пациента, отправленный в другую лабораторию для определения другого типа тропонина (тропонин T), продемонстрировал нормальные результаты. Дальнейшее расследование показало наличие гетерофильных антител, оказывающие помехи при измерении тропонина I [38].

В исследовании Y. Lahat и соавт. события развивались примерно по тому же сценарию. Мужчину 58 лет неоднократно госпитализировали из-за повышенного тропонина I, несмотря на отсутствие ишемических изменений на ЭКГ и коронарографии. При использовании другого коммерческого набора на тропонин I, а также при измерении тропонина T результаты ожидаемо оказались отрицательными, на основании чего и был сделан вывод об интерферирующем влиянии гетерофильных антител [39].

Стратегии борьбы с гетерофильными антителами включают: 1) тестирование образца на другом анализаторе и/или использование другого кардиомаркера при сомнительных результатах; 2) серийное разведение образца и добавление гетерофильных блокирующих реагентов или объединенных сывороток крови животных в образец; 3) существуют также специальные пробирки, снабженные блокирующим реагентом [40]. Есть сообщения исследователей о том, что некоторые тест-системы, в частности Radiometer «AQT90 FLEX», ввиду особенностей протекания иммунологической реакции меньше подвержены интерферирующему влиянию гетерофильных антител [35], однако для подтверждения данного довода необходимо проведение крупномасштабных популяционных исследований.

Недавно был описан еще один клинический случай ложноположительного повышения тропонина I у 27-летнего пациента. Концентрации тропонина I, определяемые при 1-м и 2-м поступлении, составили 0,123 и 0,213 нг/мл, что было в несколько раз выше нормы (0–0,055). В последующем тестирование образца сыворотки выявило гетерофильные антитела. Однако авторы, учитывая анамнестические данные о занятии пациента спортом, предполагают в данном случае комплексную причину повышения тропонинов, частично связанную с физической нагрузкой [41].

J. Nguen и соавт. считают, что распространенность ложноположительных результатов, как тропонинов, так и других показателей, в будущем увеличится из-за появления иммунотерапии при лечении широкого спектра состояний и использования радиоактивно меченных ан-

тител в диагностических иммуноцитографических процедурах [42].

Аутоантитела. Ревматоидный фактор (РФ) – аутоантитела класса IgM, направленные против собственных антител (иммуноглобулинов) класса IgG. Вырабатываясь в большом количестве при аутоиммунных заболеваниях (ревматоидный артрит – РА, системная красная волчанка, полимиозит и др.), РФ обычно связываются с Fc-фрагментами IgG, образуя иммунные комплексы, которые, помимо повреждающего действия на организм, оказывают интерферирующее влияние на результаты лабораторных, в том числе и тропониновых, тестов.

В многоцентровый анализ по исследованию влияния РФ вышли 10 доноров. Их образцы сыворотки крови были разосланы в 66 клинических лабораторий, в которых в общей сложности исследовали 74 показателя (гормоны, витамины, онкомаркеры, кардиомаркеры и др.). Из 3445 результатов приблизительно 8,7% были признаны ложноположительными, причем многие из них приводили к клинически значимому завышению. Примерно половина ложноположительных результатов потенциально бы вводила в заблуждение при постановке диагноза и не корректировалась путем добавления, блокирующего гетерофильные антитела реагента [43].

В другом исследовании изучены 12 образцов сыворотки крови с положительным ревматоидным фактором и без признаков инфаркта миокарда. Образцы сыворотки крови 7 из 12 пациентов, содержащих РФ, имели измеримые концентрации тропонина I, при этом у 4 пациентов уровни тропонина I были >2,0 нг/мл. В то же время тропонин T, измеряемый по другой методике, не выявил ни одного случая ложного повышения. После добавления поликлональной антисыворотки против ревматоидного фактора ложноположительные результаты тропонина I нивелировались. Результаты повышенных концентраций тропонинов у серопозитивных пациентов с РА следует интерпретировать с осторожностью [44].

P.R. Koppu и соавт. (2005) не обнаружили повышенного тропонина I у пациентов с РА ($n=60$, диапазон концентраций РФ=15–2724 МЕ/мл) при использовании 2 коммерческих наборов (Abbott AxSYM, Bayer ADVIA Centaur) [45].

A.M. Al-Awadhi и соавт. (2007) измеряли тропонин I тест-системой Beckman Access у пациентов с аутоиммунными заболеваниями: серопозитивный РА ($n=50$), серонегативный РА ($n=50$), системная красная волчанка ($n=50$), первичный синдром Шегрена ($n=20$), болезнь Грейвса ($n=15$). Из 50 пациентов с серопозитивным РА у 5 субъектов концентрация тропонина I была выше диагностического значения для инфаркта миокарда, в то же время ни у одного пациента с серонегативным РА и остальными аутоиммунными заболеваниями значения тропонина I не выходили за пределы референсных границ. Авторы отметили, что при однофакторном регрессионном анализе концентрации тропонина I и РФ у пациентов с серопозитивным РА были положительно связаны ($r=0,35$; $p<0,02$) [46].

Предполагается, что аутоантитела к тропониновым белкам также могут приводить к занижению уровней тро-

понины (ложноотрицательные результаты). Титр аутоантител к тропонинам заметно возрастает при миокардитах, в свою очередь это снижает чувствительность тропонинов в диагностике миокардита [4].

Таким образом, РФ может оказывать разное влияние на показатели тропонинов, и частота таких случаев тоже весьма вариабельна в зависимости от оборудования. Кроме того, стоит отметить, что в ряде исследований были небольшие выборки пациентов, что также может играть роль. Необходимы более крупные популяционные исследования для каждой конкретной используемой тест-системы, чтобы с уверенностью говорить об отсутствии интерференции.

Перекрестные реакции с изоформами тропонинов скелетных мышц, возникающие при заболеваниях и повреждении скелетных мышц (миопатии, рабдомиолиз и др.), считали частыми явлениями при использовании иммунотестов I и II поколения. Тем не менее описано немало случаев, в которых современные тест-системы, в том числе моноклональные антитела высокочувствительных методик, также реагировали на изоформы тропонинов поперечно-полосатых мышц, причем для тропонина T это характерно в большей степени [47]. В то же время есть доказательства экспрессии кардиальных изоформ тропонина в скелетных мышцах. Подробно данный вопрос обсуждался в 1-й части нашего обзора.

Щелочная фосфатаза. Концентрация щелочной фосфатазы (ЩФ) может значительно возрасть при целом ряде патологий (гепатобилиарные заболевания: механическая желтуха, билиарный цирроз печени, внутрпеченочный холестаза, вирусный гепатит, цирроз печени; заболевания костей; гиперпаратиреоз). ЩФ обычно используется для усиления сигнала в некоторых иммунотестах. В ряде работ продемонстрировано влияние эндогенной ЩФ на результаты кардиомаркеров, в том числе тропонинов. A.W. Butch и соавт. (1989) одними из первых описали влияние ЩФ на концентрацию креатинкиназы-MB-масс, определяемую на иммунохимическом анализаторе Stratus [48]. A. Dasgupta наблюдал весьма значимую интерференцию ЩФ на результаты тропонина I (Dade Stratus). Так, исходный образец сыворотки имел концентрацию тропонина I 0,5 нг/мл при активности ЩФ, равной 46 Ед/л. При добавлении разного количества стандартного раствора ЩФ в данный образец исследователи зафиксировали значительные изменения уровней тропонина I. Присутствие ЩФ в концентрации 129 Ед/л приводило к ложному завышению тропонина I до 4,3 нг/мл. При дальнейшем повышении активности ЩФ до значений 222, 445, 913 Ед/л концентрации тропонинов повышались до 9,4, 20,4, 40,1 нг/мл соответственно. При использовании тест-системы (Bayer Diagnostics), не содержащих в своей основе ЩФ, при добавлении данного фермента к исследуемой сыворотке концентрации тропонина I не изменялись [49].

R. Marinheiro и соавт. (2018) сообщили о ложнозавышенном тропонине I у 18-летней пациентки, которая несколько раз в течение 3 лет находилась на госпитализации по поводу рецидивирующего миоперикардита; концентрации тропонина I при поступлении всегда были положительными (максимальное значение 3,1 нг/мл). Во время своей очередной госпитализации в связи с жалобами на сердцебиение и легкую боль в груди значение тропонина I при поступлении составило 1,31 нг/мл, однако на следующие дни госпитализации при измерении уровней тропонина I оказались отрицательные результаты. Физикальное обследование, ЭКГ, эхокардиография и МРТ сердца не выявили никаких признаков активного миокардита. На основании чего у врачей возникли предположения в ложнозавышенном результате. Для исключения ложноположительной причины повышения тропонина I у пациента было одновременно взято 2 образца крови и отправлено в 2 разные лаборатории: 1) лабораторию скорой помощи, которая использовала тест-систему Beckman Coulter Access AccuTnI+3 (Марсель, Франция); 2) обычную лабораторию, применившую иммунотест Abbott Architect STAT hs-TnI. В лаборатории скорой помощи результат тропонина I был значительно выше нормы (1,03 нг/мл), в то же время в обычной лаборатории hs-TnI = 0,00 нг/мл. Несмотря на то что активность щелочной фосфатазы находилась в пределах нормы (58 ед/л, N=40–150 ед/л), в центральной лаборатории Beckman Coulter было доказано, что ложнозавышенный тропонин I связан с влиянием данного фермента [50].

D.S. Herman и соавт. (2016) также сообщили, что иммуноанализы, использующие ЩФ, приводят к ложнозавышенным уровням не только тропонина I, но и других показателей, в частности хорионического гонадотропина человека. Авторы рекомендуют использовать альтернативные методы определения тропонинов для тех пациентов, у которых значительно повышены активность ЩФ и концентрация тропонинов. В конечном счете рекомендуется переход на те методы, которые не используют реагенты с эндогенными гомологичными соединениями, так как они менее склонны к ложным результатам [51].

Учитывая широкое использование количественных тестов на тропонин, ложноположительные результаты могут наносить вред пациенту и/или привести к ненужным затратам (ненужные неинвазивные методы, инвазивные вмешательства, госпитализация). Тем не менее, ввиду большого количества производителей и разнообразия иммунологических тестов и девайсов, истинная частота ложноположительных результатов неизвестна, и выявить все интерферирующие факторы практически невозможно из-за экономической составляющей крупномасштабных популяционных исследований в каждой конкретной лаборатории.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чатулин Алексей Михайлович (Chaulin Aleksey M.) – врач клинической лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», ассистент кафедры гистологии и эмбриологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

E-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-2712-0227>

Дупляков Дмитрий Викторович (Duplyakov Dmitriy V.) – доктор медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

E-mail: duplyakov@yahoo.com

<https://orcid.org/0000-0002-6453-2976>

ЛИТЕРАТУРА

1. Ukena C., Kindermann M., Mahfoud F., Geisel J. et al. Diagnostic and prognostic validity of different biomarkers in patients with suspected myocarditis // *Clin. Res. Cardiol.* 2014. Vol. 103, N 9. P. 743–751. doi: 10.1007/s00392-014-0709-z.
2. Chang Y.J., Hsiao H.J., Hsia S.H., Lin J.J. et al. Analysis of clinical parameters and echocardiography as predictors of fatal pediatric myocarditis // *PLoS One.* 2019. Vol. 14, N 3. Article ID e0214087. doi: 10.1371/journal.pone.0214087.
3. Abrar S., Ansari M.J., Mittal M., Kushwaha K.P. Predictors of mortality in paediatric myocarditis // *J. Clin. Diagn. Res.* 2016. Vol. 10, N 6. P. SC12-6. doi: 10.7860/JCDR/2016/19856.7967.
4. Matsumori A., Shimada T., Hattori H., Shimada M. et al. Autoantibodies against cardiac troponin I in patients presenting with myocarditis // *CVD Prev. Control.* 2011. Vol. 6, N 2. P. 41–46. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cvdpc.2011.02.004>.
5. Watkin R.W., Lang S., Smith J.M., Elliott T.S. et al. Role of troponin I in active infective endocarditis // *Am. J. Cardiol.* 2004. Vol. 94, N 9. P. 1198–1199. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.07.096.
6. Tsenovoy P., Aronow W.S., Joseph J., Kopacz M.S. Patients with infective endocarditis and increased cardiac troponin I levels have a higher incidence of in-hospital mortality and valve replacement than those with normal cardiac troponin I levels // *Cardiology.* 2009. Vol. 112, N 3. P. 202–204. doi: 10.1159/000149573.
7. Imazio R., Demichelis B., Cecchi E., Belli R. et al. Cardiac troponin I in acute pericarditis // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003. Vol. 42, N 12. P. 2144–2148. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.02.001>.
8. Gamaza-Chulian S., Leon-Jimenez J., Recuerda-Nunez M., Camacho-Freire S. et al. Cardiac troponin-T in acute pericarditis // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* 2014. Vol. 15, N 1. P. 68–72. doi: 10.2459/JCM.0b013e3283641161.
9. Hamada M., Shigematsu Y., Ohtani T., Ikeda S. Elevated cardiac enzymes in hypertrophic cardiomyopathy patients with heart failure – a 20-year prospective follow-up study // *Circ.* 2016. Vol. 80, N 1. P. 218–226. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0872.
10. Frankenstein L., Remppis A., Giannitis E., Frankenstein J. et al. Biological variation of high sensitive Troponin T in stable heart failure patients with ischemic or dilated cardiomyopathy // *Clin. Res. Cardiol.* 2011. Vol. 100, N 8. P. 633–640. doi: 10.1007/s00392-011-0285-4.
11. Ho J.E., Shi L., Day S.M., Colan S.D. et al. Biomarkers of cardiovascular stress and fibrosis in preclinical hypertrophic cardiomyopathy // *Open Heart.* 2017. Vol. 4, N 2. Article ID e000615. doi: 10.1136/openhrt-2017-000615.
12. Pelliccia F., Sinagra G., Elliott P., Parodi G. et al. Takotsubo is not a cardiomyopathy // *Int. J. Cardiol.* 2018. Vol. 254. P. 250–253. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.12.009.
13. Zellweger M.J., Schaer B.A., Cron T.A., Pfisterer M.E. et al. Elevated troponin levels in the absence of coronary artery disease after supraventricular tachycardia // *Swiss Med. Wkly.* 2003. Vol. 133, N 31–32. P. 439–441. doi: 2003/31/smw-10288.
14. Chow G.V., Hirsch G.A., Spragg D.D., Cai J.X. et al. Prognostic significance of cardiac troponin I levels in hospitalized patients presenting with supraventricular tachycardia // *Medicine (Baltimore).* 2010. Vol. 89, N 3. P. 141–148. doi: 10.1097/MD.0b013e3181d4db3b.
15. Xue F., Jiang T.B., Jiang B., Cheng X.J. et al. Cardiac troponin I elevation with supraventricular tachycardia: two case reports and review of the literature // *BMC Res. Notes.* 2014. Vol. 7. P. 136. doi: 10.1186/1756-0500-7-136.
16. Ben Yedder N., Roux J.F., Paredes F.A. Troponin elevation in supraventricular tachycardia: primary dependence on heart rate // *Can. J. Cardiol.* 2011. Vol. 27, N 1. P. 105–109. doi: 10.1016/j.cjca.2010.12.004.
17. Gonzalez-Del-Hoyo M., Cediell G., Carrasquer A., Bonet G. et al. Prognostic implications of troponin I elevation in emergency department patients with tachyarrhythmia // *Clin. Cardiol.* 2019 March. doi: 10.1002/clc.23175.
18. Vrsalovic M. Prognostic effect of cardiac troponin elevation in acute aortic dissection: a meta-analysis // *Int. J. Cardiol.* 2016. Vol. 214. P. 277–280. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.03.230.
19. Li G., Wu X.W., Lu W.H., Cheng J. et al. High-sensitivity cardiac troponin T: a biomarker for the early risk stratification of type-A acute aortic dissection? // *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2016. Vol. 109, N 3. P. 163–170. doi: 10.1016/j.acvd.2015.09.007.
20. Pourafkari L., Tajlil A., Ghaffari S., Chavoshi M. et al. Electrocardiography changes in acute aortic dissection-association with troponin leak, coronary anatomy, and prognosis // *Am. J. Emerg. Med.* 2016. Vol. 34, N 8. P. 1431–1436. doi: 10.1016/j.ajem.2016.04.024.
21. Kerr G., Ray G., Wu O., Stott D.J. et al. Elevated troponin after stroke: a systematic review // *Cerebrovasc. Dis.* 2009. Vol. 28, N 3. P. 220–226. doi: 10.1159/000226773.
22. Dous G.V., Grigos A.C., Grodman R. Elevated troponin in patients with acute stroke – is it a true heart attack? // *Egypt. Heart J.* 2017. Vol. 69, N 3. P. 165–170. doi: 10.1016/j.ehj.2017.01.005.
23. Scheitz J.F., Nolte C.H., Laufs U., Endres M. Application and interpretation of high-sensitivity cardiac troponin assays in patients with acute ischemic stroke // *Stroke.* 2015. Vol. 46, N 4. P. 1132–1140. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007858.
24. Cui Y.X., Ren H., Lee C.Y., Li S.F. et al. Characteristics of elevated cardiac troponin I in patients with acute ischemic stroke // *J. Geriatr. Cardiol.* 2017. Vol. 14, N 6. P. 401–406. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.06.001.
25. Ahn S.H., Lee J.S., Kim Y.H., Kim B.J. et al. Prognostic significance of troponin elevation for long-term mortality after ischemic stroke // *J. Stroke.* 2017. Vol. 19, N 3. P. 312–322. doi: 10.5853/jos.2016.01942.
26. Beaulieu-Boire L., Leblanc N., Berger L., Boulanger J.M. Troponin elevation predicts atrial fibrillation in patients with stroke or transient ischemic attack // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2013. Vol. 22, N 7. P. 978–983. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.01.008.
27. Ryden L., Roos A., Holzmann M.J. Chronic myocardial injury and risk for stroke // *Am. J. Med.* 2019. pii: S0002-9343(19)30136-6. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.01.027.
28. Vafaie M., Giannitsis E., Mueller-Hennessen M., Biener M. et al. High-sensitivity cardiac troponin T as an independent predictor of stroke in patients admitted to an emergency department with atrial fibrillation // *PLoS One.* 2019. Vol. 14, N 2. Article ID e0212278. doi: 10.1371/journal.pone.0212278.
29. Suter T.M., Ewer M.S. Cancer drugs and the heart: importance and management // *Eur. Heart J.* 2012. Vol. 34, N 15. P. 1102–1011. doi: 10.1093/eurheartj/ehs181.
30. Крикунова О.В., Васюк Ю.А., Висков Р.В., Крикунов П.В. и др. Сердечные тропонины в выявлении кардиотоксичности у пациентов, подвергающихся химиотерапии // *Рос. кардиол. журн.* 2015. Т. 20, № 12. С. 119–125. doi: 10.15829/1560-4071-2015-12-119-125.
31. Саржевский В.О., Колесникова Д.С., Мельниченко В.Я. Биохимические маркеры кардиотоксичности высокодозной химиотерапии

с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при злокачественных лимфопролиферативных заболеваниях // *Клин. онкогематология*. 2016. Т. 9, № 4. С. 465–473. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-465-473.

32. Jones M., O'Gorman P., Kelly C., Mahon N. et al. High-sensitive cardiac troponin-I facilitates timely detection of subclinical anthracycline-mediated cardiac injury // *Ann. Clin. Biochem.* 2017. Vol. 54, N 1. P. 149–157. doi: 10.1177/0004563216650464.

33. Hole L.D., Schjott J. Myocardial injury in a 41-year-old male treated with methylphenidate: a case report // *BMC Res. Notes*. 2014. Vol. 29, N 7. P. 480. doi: 10.1186/1756-0500-7-480.

34. Морозов Ю.А., Марченко Т.В., Деметьева И.И., Вая Л.В. Влияние состава диализирующего раствора на повреждение миокарда у больных на хроническом гемодиализе // *Мед. алфавит*. 2013. Т. 1, № 3. С. 16–19.

35. Беневоленский Д.С. О чем следует помнить при определении концентрации сердечных тропонинов в крови? // *Лаб. мед.* 2011. № 11. С. 65–69.

36. Korff S., Katus H.A., Giannitsis E. Differential diagnostics of elevated troponins // *Heart*. 2006. Vol. 92, N 7. P. 987–993. doi: 10.1136/hrt.2005.071282.

37. Lippi G., Aloe R., Meschi T., Borghi L., Cervellini G. Interference from heterophilic antibodies in troponin testing. Case report and systematic review of the literature // *Clin. Chim. Acta*. 2013. Vol. 426. P. 79–84. doi: 10.1016/j.cca.2013.09.004.

38. Zaidi A., Cowell R. False positive cardiac troponin elevation due to heterophile antibodies: more common than we recognise? // *BMJ Case Rep*. 2010 July. Article ID bcr1120092477. doi: 10.1136/bcr.11.2009.2477.

39. Lahat Y., Shiloah E., Rapoport M. Recurrent hospitalizations due to false positive troponin in a patient presenting with chest pain // *Harefuah*. 2009. Vol. 148, N 6. P. 359–361. PMID: 19902597.

40. Lum G., Solarz D.E., Farney L. False positive cardiac troponin results in patients without acute myocardial infarction // *Lab. Med.* 2006. Vol. 37, N 9. P. 546–550. doi: 10.1309/T94UUXTJ3TX5Y9W2.

41. Manjunath L., Yeluru A., Rodriguez F. 27-year-old man with a positive troponin: a case report // *Cardiol. Ther.* 2018. Vol. 7, N 2. P. 197–204. doi: 10.1007/s40119-018-0120-3.

42. Nguyen J., Thachil R., Vyas N., Marino T. Falsely elevated troponin: rare occurrence or future problem // *J. Community Hosp. Intern. Med. Perspect.* 2016. Vol. 6, N 6. Article ID 32952. doi: 10.3402/jchimp.v6.32952.

43. False-positive immunoassay results: a multicenter survey of erroneous immunoassay results from assays of 74 analytes in 10 donors from 66 laboratories in seven countries // *Clin. Chem.* 2002. Vol. 48, N 11. P. 2008–2016. PMID:12406987.

44. Dasgupta A., Banerjee S.K., Datta P. False-positive troponin I in the MEIA due to the presence of rheumatoid factors in serum. Elimination of this interference by using a polyclonal antisera against rheumatoid factors // *Am. J. Clin. Pathol.* 1999. Vol. 112, N 6. P. 753–756. PMID: 10587696.

45. Kenny P.R., Finger D.R. Falsely elevated cardiac troponin-I in patients with seropositive rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* 2005. Vol. 32, N 7. P. 1258–1261. PMID: 15996061.

46. Al-Awadhi A.M., Olusi S., Hasan E.A., Abdullah A. Serum concentrations of cardiac troponin-I in patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, primary Sjogren's syndrome and Graves' disease // *Singapore Med. J.* 2007. Vol. 48, N 9. P. 847–849. PMID: 17728967.

47. Schmid J., Liesinger L., Birner-Gruenberger R., Stojakovic T. et al. Elevated cardiac troponin T in patients with skeletal myopathies // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018. Vol. 71, N 14. P. 1540–1549. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.070.

48. Butch A.W., Goodnow T.T., Brown W.S., McClellan A. et al. Stratus automated creatinine kinase-MB assay evaluated: identification and elimination of falsely increased results associated with a high molecular mass form of alkaline phosphatase // *Clin. Chem.* 1989. Vol. 35. P. 2048–2053. PMID: 2676240.

49. Dasgupta A., Chow L., Wells A., Datta P. Effect of elevated concentration of alkaline phosphatase on cardiac troponin I assays // *J. Clin. Lab. Anal.* 2001. Vol. 15, N 4. P. 175–177. PMID: 11436198.

50. Marinheiro R., Amador P., Parreira L., Rato Q. et al. False positive troponin I rendering two admissions for «recurrent acute myopericarditis» // *Open Cardiovasc. Med. J.* 2018. Vol. 12. P. 55–58. doi: 10.2174/1874192401812010055.

51. Herman D.S., Ranjitkar P., Yamaguchi D., Grenache D.G. et al. Endogenous alkaline phosphatase interference in cardiac troponin I and other sensitive chemiluminescence immunoassays that use alkaline phosphatase activity for signal amplification // *Clin. Biochem.* 2016. Vol. 49, N 15. P. 1118–1121. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2016.06.006.

REFERENCES

1. Ukena C., Kindermann M., Mahfoud F., Geisel J., et al. Diagnostic and prognostic validity of different biomarkers in patients with suspected myocarditis. *Clin Res Cardiol.* 2014; 103 (9): 743–51. doi: 10.1007/s00392-014-0709-z.

2. Chang Y.J., Hsiao H.J., Hsia S.H., Lin J.J., et al. Analysis of clinical parameters and echocardiography as predictors of fatal pediatric myocarditis. *PLoS One.* 2019; 14 (3): e0214087. doi: 10.1371/journal.pone.0214087.

3. Abrar S., Ansari M.J., Mittal M., Kushwaha K.P. Predictors of mortality in paediatric myocarditis. *J Clin Diagn Res.* 2016; 10 (6): SC12-6. doi: 10.7860/JCDR/2016/19856.7967.

4. Matsumori A., Shimada T., Hattori H., Shimada M., et al. Autoantibodies against cardiac troponin I in patients presenting with myocarditis. *CVD Prev Control.* 2011; 6 (2): 41–6. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cvdpc.2011.02.004>.

5. Watkin R.W., Lang S., Smith J.M., Elliott T.S., et al. Role of troponin I in active infective endocarditis. *Am J Cardiol.* 2004; 94 (9): 1198–99. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.07.096.

6. Tsenovoy P., Aronov W.S., Joseph J., Kopacz M.S. Patients with infective endocarditis and increased cardiac troponin I levels have a higher incidence of in-hospital mortality and valve replacement than those with normal cardiac troponin I levels. *Cardiology.* 2009; 112 (3): 202–4. doi: 10.1159/000149573.

7. Imazio M., Demicheli B., Cecchi E., Belli R., et al. Cardiac troponin I in acute pericarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42 (12): 2144–8. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.02.001>.

8. Gamaza-Chulian S., Leon-Jimenez J., Recuerda-Nunez M., Camacho-Freire S., et al. Cardiac troponin-T in acute pericarditis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2014; 15 (1): 68–72. doi: 10.2459/JCM.0b013e3283641161.

9. Hamada M., Shigematsu Y., Ohtani T., Ikeda S. Elevated cardiac enzymes in hypertrophic cardiomyopathy patients with heart failure – a 20-year prospective follow-up study. *Circ J.* 2016; 80 (1): 218–26. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0872.

10. Frankenstein L., Remppis A., Giannitsis E., Frankenstein J., et al. Biological variation of high sensitive Troponin T in stable heart failure patients with ischemic or dilated cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol.* 2011; 100 (8): 633–40. doi: 10.1007/s00392-011-0285-4.

11. Ho J.E., Shi L., Day S.M., Colan S.D., et al. Biomarkers of cardiovascular stress and fibrosis in preclinical hypertrophic cardiomyopathy. *Open Heart.* 2017; 4 (2): e000615. doi: 10.1136/openhrt-2017-000615.

12. Pelliccia F., Sinagra G., Elliott P., Parodi G., et al. Takotsubo is not a cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2018; 254: 250–3. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.12.009.

13. Zellweger M.J., Schaer B.A., Cron T.A., Pfisterer M.E., et al. Elevated troponin levels in the absence of coronary artery disease after supraventricular tachycardia. *Swiss Med Wkly.* 2003; 133 (31–32): 439–41. doi: 2003/31/smw-10288.

14. Chow G.V., Hirsch G.A., Spragg D.D., Cai J.X., et al. Prognostic significance of cardiac troponin I levels in hospitalized patients presenting with supraventricular tachycardia. *Medicine (Baltimore).* 2010; 89 (3): 141–8. doi: 10.1097/MD.0b013e3181d3db3b.

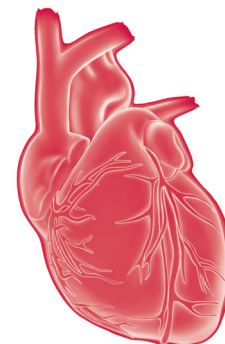
15. Xue F., Jiang T.B., Jiang B., Cheng X.J., et al. Cardiac troponin I elevation with supraventricular tachycardia: two case reports and review of the literature. *BMC Res Notes.* 2014; 7: 136. doi: 10.1186/1756-0500-7-136.

16. Ben Yedder N., Roux J.F., Paredes F.A. Troponin elevation in supraventricular tachycardia: primary dependence on heart rate. *Can J Cardiol.* 2011; 27 (1): 105–9. doi: 10.1016/j.cjca.2010.12.004.

17. Gonzalez-Del-Hoyo M., Cediell G., Carrasquer A., Bonet G., et al. Prognostic implications of troponin I elevation in emergency department patients with tachyarrhythmia. *Clin Cardiol.* 2019 March. doi: 10.1002/clc.23175.

18. Vrsalovic M. Prognostic effect of cardiac troponin elevation in acute aortic dissection: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2016; 214: 277–80. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.03.230.

19. Li G., Wu X.W., Lu W.H., Cheng J., et al. High-sensitivity cardiac troponin T: a biomarker for the early risk stratification of type-A acute aortic dissection? *Arch Cardiovasc Dis.* 2016; 109 (3): 163–70. doi: 10.1016/j.acvd.2015.09.007.
20. Pourafkari L., Tajili A., Ghaffari S., Chavoshi M., et al. Electrocardiography changes in acute aortic dissection-association with troponin leak, coronary anatomy, and prognosis. *Am J Emerg Med.* 2016; 34 (8): 1431–6. doi: 10.1016/j.ajem.2016.04.024.
21. Kerr G., Ray G., Wu O., Stott D.J., et al. Elevated troponin after stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis.* 2009; 28 (3): 220–6. doi: 10.1159/000226773.
22. Dous G.V., Grigos A.C., Grodman R. Elevated troponin in patients with acute stroke – is it a true heart attack? *Egypt Heart J.* 2017; 69 (3): 165–70. doi: 10.1016/j.ehj.2017.01.005.
23. Scheitz J.F., Nolte C.H., Laufs U., Endres M. Application and interpretation of high-sensitivity cardiac troponin assays in patients with acute ischemic stroke. *Stroke.* 2015; 46 (4): 1132–40. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007858.
24. Cui Y.X., Ren H., Lee C.Y., Li S.F., et al. Characteristics of elevated cardiac troponin I in patients with acute ischemic stroke. *J Geriatr Cardiol.* 2017; 14 (6): 401–6. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.06.001.
25. Ahn S.H., Lee J.S., Kim Y.H., Kim B.J., et al. Prognostic significance of troponin elevation for long-term mortality after ischemic stroke. *J Stroke.* 2017; 19 (3): 312–22. doi: 10.5853/jos.2016.01942.
26. Beaulieu-Boire I., Leblanc N., Berger L., Boulanger J.M. Troponin elevation predicts atrial fibrillation in patients with stroke or transient ischemic attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013; 22 (7): 978–83. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.01.008.
27. Ryden L., Roos A., Holzmann M.J. Chronic myocardial injury and risk for stroke. *Am J Med.* 2019. pii: S0002-9343(19)30136-6. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.01.027.
28. Vafaie M., Giannitsis E., Mueller-Hennessen M., Biener M., et al. High-sensitivity cardiac troponin T as an independent predictor of stroke in patients admitted to an emergency department with atrial fibrillation. *PLoS One.* 2019; 14 (2): e0212278. doi: 10.1371/journal.pone.0212278.
29. Suter T.M., Ewer M.S. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J.* 2012; 34 (15): 1102–11. doi: 10.1093/eurheartj/ehs181.
30. Krikunova O.V., Vasyuk Yu. A., Viskov R.V., Krikunov P.V., et al. Chemotherapy cardiotoxicity screening with cardiac troponins. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal [Russian Journal of Cardiology].* 2015; 20 (12): 119–25. doi: 10.15829/1560-4071-2015-12-119-125. (in Russian)
31. Sarzhevskii V.O., Kolesnikova D.S., Mel'nichenko V.Ya. Biochemical markers of cardiotoxicity of high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with malignant lymphoproliferative disorders. *Klinicheskaya onkogematologiya [Clinical Oncohematology].* 2016; 9 (4): 465–73. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-465-473. (in Russian)
32. Jones M., O'Gorman P., Kelly C., Mahon N., et al. High-sensitive cardiac troponin-I facilitates timely detection of subclinical anthracycline-mediated cardiac injury. *Ann Clin Biochem.* 2017; 54 (1): 149–57. doi: 10.1177/0004563216650464.
33. Hole L.D., Schjott J. Myocardial injury in a 41-year-old male treated with methylphenidate: a case report. *BMC Res Notes.* 2014; 29 (7): 480. doi: 10.1186/1756-0500-7-480.
34. Morozov Y.A., Marchenko T.V., Dementieva I.I., Waya L.V. Influence of dialyzate solution on myocardial damage in chronic hemodialysis patients. *Meditinskiy alfavit [Medical Alphabet].* 2013; 1 (3): 16–9. (in Russian).
35. Benevolensky D.S. What should be remembered when determining the concentration of cardiac troponins in the blood? *Laboratornaya meditsina [laboratory medicine].* 2011; (11): 65–69.
36. Korff S., Katus H.A., Giannitsis E. Differential diagnostics of elevated troponins. *Heart.* 2006; 92 (7): 987–93. doi: 10.1136/hrt.2005.071282.
37. Lippi G., Aloe R., Meschi T., Borghi L., Cervellin G. Interference from heterophilic antibodies in troponin testing. Case report and systematic review of the literature. *Clin Chim Acta.* 2013; 426: 79–84. doi: 10.1016/j.cca.2013.09.004.
38. Zaidi A., Cowell R. False positive cardiac troponin elevation due to heterophile antibodies: more common than we recognise? *BMJ Case Rep.* 2010 July; bcr1120092477. doi: 10.1136/bcr.11.2009.2477.
39. Lahat Y., Shiloah E., Rapoport M. Recurrent hospitalizations due to false positive troponin in a patient presenting with chest pain. *Harefuah.* 2009; 148 (6): 359–61. PMID: 19902597.
40. Lum G., Solarz D.E., Farney L. False positive cardiac troponin results in patients without acute myocardial infarction. *Lab Med.* 2006; 37 (9): 546–50. doi: 10.1309/T94UUXTJ3TX5Y9W2.
41. Manjunath L., Yeluru A., Rodriguez F. 27-year-old man with a positive troponin: a case report. *Cardiol Ther.* 2018; 7 (2): 197–204. doi: 10.1007/s40119-018-0120-3.
42. Nguyen J., Thachil R., Vyas N., Marino T. Falsely elevated troponin: rare occurrence or future problem. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2016; 6 (6): 32952. doi: 10.3402/jchimp.v6.32952.
43. False-positive immunoassay results: a multicenter survey of erroneous immunoassay results from assays of 74 analytes in 10 donors from 66 laboratories in seven countries. *Clin Chem.* 2002; 48 (11): 2008–16. PMID:12406987.
44. Dasgupta A., Banerjee S.K., Datta P. False-positive troponin I in the MEIA due to the presence of rheumatoid factors in serum. Elimination of this interference by using a polyclonal antisera against rheumatoid factors. *Am J Clin Pathol.* 1999; 112 (6): 753–6. PMID: 10587696.
45. Kenny P.R., Finger D.R. Falsely elevated cardiac troponin-I in patients with seropositive rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005; 32 (7): 1258–61. PMID: 15996061.
46. Al-Awadhi A.M., Olusi S., Hasan E.A., Abdullah A. Serum concentrations of cardiac troponin-I in patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, primary Sjogren's syndrome and Graves' disease. *Singapore Med J.* 2007; 48 (9): 847–9. PMID: 17728967.
47. Schmid J., Liesinger L., Birner-Gruenberger R., Stojakovic T., et al. Elevated cardiac troponin T in patients with skeletal myopathies. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71 (14): 1540–9. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.070.
48. Butch A.W., Goodnow T.T., Brown W.S., McClellan A., et al. Stratus automated creatinine kinase-MB assay evaluated: identification and elimination of falsely increased results associated with a high molecular mass form of alkaline phosphatase. *Clin Chem.* 1989; 35: 2048–53. PMID: 2676240.
49. Dasgupta A., Chow L., Wells A., Datta P. Effect of elevated concentration of alkaline phosphatase on cardiac troponin I assays. *J Clin Lab Anal.* 2001; 15 (4): 175–7. PMID: 11436198.
50. Marinheiro R., Amador P., Parreira L., Rato Q., et al. False positive troponin I rendering two admissions for «recurrent acute myopericarditis». *Open Cardiovasc Med J.* 2018; 12: 55–8. doi: 10.2174/1874192401812010055.
51. Herman D.S., Ranjekar P., Yamaguchi D., Grenache D.G., et al. Endogenous alkaline phosphatase interference in cardiac troponin I and other sensitive chemiluminescence immunoassays that use alkaline phosphatase activity for signal amplification. *Clin Biochem.* 2016; 49 (15): 1118–21. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2016.06.006.



Артериальная гипертензия и показатели кардиоваскулярного риска у лиц среднего и пожилого возраста, занимающихся спортом

Вялова М.О.,
Шварц Ю.Г.

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

Артериальная гипертензия (АГ) известна как один из важнейших модифицируемых факторов риска основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), воздействие на который позволяет влиять на сердечно-сосудистую и общую смертность. Несмотря на меры профилактики, распространенность АГ в России и в мире остается высокой.

В настоящее время АГ встречается среди людей разного возраста, занимающихся спортом. Острое повышение артериального давления (АД) в ходе интенсивных физических нагрузок может вызвать разрыв атеросклеротической бляшки, ведущий к ишемии миокарда или нарушению мозгового кровообращения. Изменения АД в ответ на нагрузку, в том числе физическую, могут быть как предиктором развития АГ, так и маркером скрыто протекающего заболевания. Следовательно, своевременная идентификация людей с гипертонической болезнью имеет перво-степенное значение при проведении предварительного скрининга с тем, чтобы обеспечить более здоровый образ жизни, надлежащий контроль АД и адекватную профилактику сердечно-сосудистых катастроф, в том числе среди спортсменов среднего и пожилого возраста.

В обзоре исследуется вопрос, является ли спорт фактором риска АГ или препятствует ей. Анализируется распространенность факторов риска ССЗ среди немолодых спортсменов. Обсуждаются критерии для дифференциальной диагностики спортивного и гипертонического сердца. Сделаны попытки проанализировать АД и распространенность АГ у разных спортсменов, а также изучить связь между повышением АД и гипертрофией левого желудочка.

Для цитирования: Вялова М.О., Шварц Ю.Г. Артериальная гипертензия и показатели кардиоваскулярного риска у лиц среднего и пожилого возраста, занимающихся спортом. 2019. Т. 7, № 2. С. 36–44. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12004.

Статья поступила в редакцию 07.05.2019. **Принята в печать** 11.06.2019.

Ключевые слова:
артериальная гипертензия, спортсмены-ветераны, кардиоваскулярный риск, физическая нагрузка

Arterial hypertension and cardiovascular risk score in people in their middle and late adulthood during sports and physical training

Vyalova M.O., Shvarts Yu.G.

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

Arterial hypertension (AH) is known as one of the major modifiable risk factors (RF) for main cardiovascular diseases (CVDs). Ability to control this risk factor allows influencing cardiovascular and overall mortality rate. Despite preventive measures, the AH incidence in Russia and worldwide remains high.

Currently AH occurs among people of different ages involved in sports. An acute increase in blood pressure (BP) during intense physical exertion can cause rupture of atherosclerotic plaques, resulting in myocardial ischemia or impaired cerebral circulation. Changes in BP in response to stress, including physical one, can be both a predictor of AH development and a marker of a latent disease. Therefore, the timely identification of people suffering from AH (including athletes in their middle and late adulthood) is of utmost importance when screening for early detection of CVDs in order to ensure a healthier lifestyle, proper BP management and adequate prevention of CVDs.

This research studies if sport is a risk factor for AH or rather a preventive measure of the same. The researchers analyze prevalence of risk factors for CVDs among elderly athletes. They also dwell upon identifying proper criteria for the differential diagnosis of sports heart and hypertensive heart. They also make attempts to analyze BP and AH incidence in athletes of different age, as well as to study the relationship between increased BP and left ventricular hypertrophy (LVH).

For citation: Vyalova M.O., Shvarts Yu.G. Arterial hypertension and cardiovascular risk score in people in their middle and late adulthood during sports and physical training. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obucheniye* [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (2): 36–44. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12004. (in Russian)

Received 11.06.2019. **Accepted for publication** 11.06.2019.

Keywords:
arterial hypertension, veteran athletes, cardiovascular risk, physical exertion

Артериальная гипертензия (АГ) известна как один из важнейших модифицируемых факторов риска (ФР) основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), воздействие на который позволяет влиять на сердечно-сосудистую и общую смертность [1].

В частности, АГ была признана фактором риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) и гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), которые представляют собой субстрат для инфаркта миокарда и желудочковых аритмий. Кроме того, АГ вызывает структурные изменения

в органах-мишенях, включая сетчатку, почки и головной мозг, что может привести к травмам и повышает риск спонтанного кровотечения.

Поражение миокарда ЛЖ при АГ включает миокардиальный фиброз и геометрические изменения ЛЖ – концентрическое ремоделирование ЛЖ и гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) с высоким отношением массы к объему ЛЖ, прогностический показатель которого давно известен [2]. При наличии этих патологических изменений развиваются параллельные нарушения диастолических свойств ЛЖ, что определяется как диастолическая дисфункция, которая может сама по себе вызывать симптомы сердечной недостаточности, даже при сохраненной фракции выброса [3].

Несмотря на меры профилактики, распространенность АГ в России и в мире остается высокой: в частности, в США – 29%, в Канаде – 19,5%, в Великобритании – 30% [4], в Бразилии – 32,5% [5]. В России распространенность АГ составила 44% [6].

Следовательно, своевременная идентификация людей с гипертонической болезнью имеет первостепенное значение при проведении предварительного скрининга с тем, чтобы обеспечить более здоровый образ жизни, надлежащее управление АД и адекватную профилактику сердечно-сосудистых катастроф [7].

В настоящее время АГ встречается среди людей разного возраста, занимающихся спортом. Острое повышение артериального давления (АД) в ходе интенсивных физических нагрузок может вызвать разрыв атеросклеротической бляшки [8–10], ведущий к ишемии миокарда или нарушению мозгового кровообращения.

Важно признать, что АД увеличивается во время динамических и статических упражнений и что это увеличение более выражено для САД, а не для диастолического АД (ДАД) [11], хотя только САД может быть надежно измерено неинвазивными методами. В соответствии с Европейскими рекомендациями по АГ 2018 г. в настоящее время нет единого мнения о нормальной реакции АД во время тренировки [12]. Увеличение САД во время упражнений связано с АД в состоянии покоя перед тренировкой, возрастом, артериальной жесткостью и абдоминальным ожирением, к тому же оно несколько выше у женщин, чем у мужчин. Есть некоторые доказательства того, что чрезмерное повышение АД во время физических упражнений предсказывает развитие гипертензии независимо от АД в покое [13]. Таким образом, изменения АД в ответ на нагрузку, в том числе физическую, могут быть как предиктором развития АГ, так и маркером скрыто протекающего заболевания. Важно отметить, что за исключением случаев с очень высокими значениями АД (гипертоническая болезнь III степени) пациентам и спортсменам с леченой или нелеченой АГ не должны быть противопоказаны регулярные физические нагрузки, особенно аэробные упражнения, которые считаются полезными, как часть изменения образа жизни для снижения АД [12].

РОЛЬ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК В ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Преимущества регулярных упражнений в первичной и вторичной профилактике АГ и других ССЗ хорошо известны [14–18]. Их потенциальные полезные эффекты затрагивают несколько областей: метаболическую, гемодинамическую, психологическую и социальную. Европейские рекомендации по гипертензии рекомендуют физическую активность среди нефармакологических вмешательств для ведения «всех пациентов с гипертонией» [12]. Кроме того, регулярные физические упражнения умеренной интенсивности, вероятно, оказывают профилактическое воздействие на развитие ССЗ, в частности сердечной недостаточности [19], диабета и рака, а также на снижение смертности [20–24]. Тем не менее долгосрочные сердечно-сосудистые эффекты интенсивных упражнений в течение длительного периода менее известны. Это ставит перед клиницистом задачу консультировать спортсмена, тренирующегося на выносливость, при выборе оптимальной дозы физической нагрузки, учитывающей как сердечно-сосудистый риск, так и спортивные результаты [25, 26].

В обзоре Borjesson и соавт. проанализированы данные о снижении АД под воздействием аэробных физических нагрузок в 27 рандомизированных контролируемых исследованиях на людях с АГ и показано, что регулярная аэробная активность от средней до высокой интенсивности снижает АД в среднем на 11/5 мм рт.ст. [27].

Наконец, другое недавнее и большое исследование, проведенное H. Aram и соавт. [28], объединило данные о дозе физической нагрузки из 6 отдельных исследований, в которых участвовало более 600 000 человек, и аналогичным образом продемонстрировало снижение смертности при низких уровнях физической нагрузки. В частности, они продемонстрировали снижение риска смерти на 20% у тех участников, которые осуществляли 75 мин интенсивных физических нагрузок или 150 мин умеренно интенсивных физических нагрузок в неделю [29].

У пациентов с гипертонической болезнью физическая активность приводила к достоверной регрессии ГЛЖ, что делает очевидной пользу физических упражнений для данного контингента больных [30].

Проводили попытки проанализировать влияние различных конкретных видов спорта на снижение смертности от всех причин и ССЗ в частности. Было отмечено, что значительное снижение смертности от всех причин наблюдалось у лиц, регулярно занимающихся ездой на велосипеде, плаванием, ракетными видами спорта (бадминтон, теннис) и аэробикой. Не обнаружено значительных ассоциаций у лиц, занимающихся футболом и бегом. Значительное снижение смертности от ССЗ наблюдалось среди лиц, занимающихся плаванием, ракетными видами спорта и аэробикой, но не выявлено значительных ассоциаций при езде на велосипеде, беге и игре в футбол [31].

Как это ни парадоксально, в последнее десятилетие были представлены доказательства того, что спортсмены, практикующие интенсивные физические нагрузки, могут быть более склонны к фиброзу миокарда, аритмии и атеросклеротическим заболеваниям, чем их коллеги, ведущие сидячий образ жизни [32–34]. Кроме того, эта популяция не застрахована от внезапной сердечной смерти во время занятий спортом, а бессимптомно протекающая ишемическая болезнь сердца, как известно, считается наиболее распространенной причиной [35].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИИ И СРЕДИ СПОРТСМЕНОВ. ВСТРЕЧАЕМОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ДРУГИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У СПОРТСМЕНОВ

Как уже говорилось выше, распространенность АГ по миру очень варьирует и в России составляет 44% [6].

В литературе уже были попытки проанализировать АД и распространенность гипертензии у разных спортсменов, а также изучить связь между повышением АД и гипертрофией ЛЖ. Проводился систематический обзор исследований, сообщающих о наличии АГ у спортсменов в возрасте от 18 до 40 лет (общая численность 138 390 спортсменов). Распространенность АГ сильно варьировала – от 83 до 0%. Большинство исследований показали значительную положительную линейную связь между уровнем АД и массой миокарда ЛЖ, а также толщиной стенки ЛЖ. Результаты данного обзора довольно противоречивы. Распространенность АГ у спортсменов в данном обзоре не могла быть надежно верифицирована из-за различных определений АГ и недостаточно стандартизированных методов измерения АД [36].

По данным Caselli и соавт., в большой группе молодых конкурентоспособных спортсменов распространенность АГ составила 3%. Атлеты с гипертонической болезнью имели большую гипертрофию ЛЖ. Кроме того, они продемонстрировали умеренно сниженную физическую работоспособность и характеризовались более высоким профилем сердечно-сосудистого риска по сравнению со спортсменами с нормотонзией. Многомерный логистический регрессионный анализ показал, что семейный анамнез АГ и индекс массы тела были наиболее сильными предикторами гипертензии [37]. Однако все приведенные выше исследования опять же проводились среди молодых спортсменов.

Исследовалась частота встречаемости маскированной АГ среди спортсменов среднего возраста, где было отмечено, что распространенность составила 38%, что существенно выше, чем в общей популяции (8–20%) [38]. Наличие маскированной гипертензии было связано с более низкой диастолической функцией и более высокой массой ЛЖ, но не связано с систолической функцией [39].

Канадское исследование, целью которого было выявление распространенности ССЗ и их факторов риска среди спортсменов старше 35 лет, показало, что частота встречаемости диагноза АГ составила 22,8%, а ИБС – 7,9% [40]. Небольшой процент пациентов уже принимали антигипертензивные и гиполипидемические препараты (7,7 и 2,3% соответственно), 1,0% имели диагностированный сахарный диабет, 1,0% курили в настоящее время и 24,9% были бывшими курильщиками (бросили ≥ 2 лет назад). У 27,8% была дислипидемия, и 13,1% имели гипергликемию [40].

В исследовании спортсменов для оценки риска MASTER проводился опрос спортсменов старше 35 лет (средний возраст – 50 ± 9 лет, соревновательный стаж обследуемых – $21,3 \pm 5,5$ года). Данное исследование показало, что у 64% обследуемых присутствовал по крайней мере один фактор сердечно-сосудистого риска, включая: семейный анамнез ранних ССЗ (32%), курение (23%), АГ (12%), дислипидемию (7,4%) [41].

Существующие данные, изучающие распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди конкурентоспособных спортсменов-ветеранов, немногочисленны. L. De Matos и соавт. сообщили о возрастном увеличении частоты аномальных липидных профилей, индекса массы тела и уровня глюкозы натощак среди 247 бразильских возрастных спортсменов, также в этом исследовании обращалось внимание, что АГ была более распространена среди диагностированных заболеваний, особенно среди спортсменов старше 35 лет [42]. Хотя физическая подготовка представляет собой кардиопротекторный фактор для возникновения ССЗ, она не исключает преобладание факторов риска и заболеваний у спортсменов, подчеркивая, что необходимо знать состояние здоровья сердечно-сосудистой системы в популяции спортсменов для предотвращения возникновения сердечно-сосудистых катастроф во время спортивных мероприятий.

ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И СЕРДЦА НА РАЗЛИЧНЫЕ ВИДЫ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ

Интенсивные и длительные физические нагрузки характеризуются значительным увеличением потребности в кислороде скелетных мышц, сопровождаемой заметным увеличением поглощения кислорода в легочной артерии и транспорта обогащенной кислородом крови в работающие скелетные мышцы. В физиологических условиях острая сердечно-легочная адаптация к физическим нагрузкам включает увеличение легочной вентиляции, частоты сердечных сокращений (ЧСС), ударного объема и сердечного выброса, сопровождаемого умеренным увеличением САД, периферической вазоконстрикцией и вазодилатацией [43, 44]. Эти острые процессы адаптации сердца могут поддерживаться в течение нескольких часов тренированным сердцем. У конкурентоспособных спортсменов с постоянными интенсивными тренировочными

и соревновательными нагрузками эти адаптации могут привести к развитию так называемого сердца спортсмена, которое морфологически характеризуется увеличенными объемами ЛЖ и правого желудочка (ПЖ), увеличением толщины стенки ЛЖ и массы миокарда, и функционально – 5–6-кратным увеличением сердечного выброса и уменьшением ЧСС в покое. Следует, однако, подчеркнуть, что развитие сердца спортсмена требует интенсивной регулярной тренировки на выносливость. Следует ли формирование «сердца спортсмена» у спортсменов-любителей среднего возраста и старше тем же путем, что и у юных спортсменов на выносливость, не совсем ясно и требует дальнейших исследований. Не следует также забывать, что физические нагрузки и участие в соревнованиях вызывают не только ремоделирование миокарда, но и влияют на процессы метаболизма, вызывая повышение в сыворотке крови таких показателей, как аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), креатинин и кардиологических маркеров, что также является физиологическим процессом при физических нагрузках [45].

В отличие от гипертонического сердца «сердце спортсмена» служит физиологической адаптацией и подвергается обратному развитию при отсутствии регулярных тренировок. В то время как ремоделирование миокарда, обусловленное АГ, не подвергается обратному развитию при прекращении физических нагрузок, но поддается эффективной терапии снижения АД [46].

Традиционно выделяют 2 типа нагрузок: аэробные, или нагрузки на выносливость, и анаэробные или силовые. Классические примеры аэробных нагрузок включают бег на длинные дистанции, езду на велосипеде или плавание; в то время как упражнения с отягощениями или силовые упражнения считаются анаэробными.

Длительное воздействие чисто аэробных тренировок приводит к ремоделированию сердца, характеризующемуся увеличением размеров камеры ЛЖ и ПЖ, размера полости левого предсердия и нормальной систолической и диастолической функцией. Толщина стенки ЛЖ, превышающая нормальные верхние пределы 13–15 мм, также наблюдается у большинства спортсменов. И наоборот, только тренировка с сопротивлением приводит к незначительному увеличению толщины стенки, часто непропорциональной по сравнению с размером полости, но в пределах принятого нормального диапазона, не наблюдается никаких изменений в размере камеры ЛЖ [47].

Крупный метаанализ показал, что тренировки на выносливость, динамическое сопротивление и изометрическое сопротивление снижают САД и ДАД, в то время как комбинированные тренировки снижают только ДАД [48].

Эхокардиография служит надежным диагностическим инструментом для дифференциальной диагностики физиологической гипертрофии миокарда у спортсменов по сравнению с гипертрофией у пациентов с АГ [49].

По данным исследования, при сопоставимом объеме тренировок и работоспособности у спортсменов мужского пола были более выражены ремоделирование предсердий, концентрический тип желудочкового ре-

моделирования и измененная диастолическая функция. Причинами могут быть более высокое артериальное давление в покое и во время упражнений и более высокий симпатический тонус [50, 51].

Некоторые исследования показали, что степень ГЛЖ была одинаковой у спортсменов и людей с гипертонией [52].

Согласно новым европейским рекомендациям по допуску к спорту спортсменов с АГ [53], тесты с физической нагрузкой (с мониторингом ЭКГ и АД) [37] должны проводиться регулярно для оценки уровня нагрузки и исключения гипертонии, вызванной физической нагрузкой. Как известно, значения АД, полученные во время физических упражнений, не следует использовать для точного диагноза АГ [54], так как неясно, является ли он надежным предиктором явной АГ. Тем не менее такие спортсмены должны находиться под особым вниманием, но без ограничений со стороны любого соревновательного вида спорта.

Как указано выше, в процессе физических нагрузок отмечается повышение АД, что считается нормальной реакцией острой адаптации к нагрузкам, но пока неясно, в каких физиологических пределах возможен подъем АД. Проводилось крупное исследование реакции спортсменов на нагрузку, в соответствии с которым САД у обследуемых повышалось до весьма значительных цифр (максимально 220 мм рт.ст. у мужчин и 200 мм рт.ст. у женщин), в то время как ДАД даже после максимальной нагрузки не превышало 90 мм рт.ст. у преобладающего числа обследуемых [55]. Однако данное исследование проводилось среди молодых профессиональных спортсменов (возраст обследуемых – 25±6 лет). Для спортсменов-ветеранов подобные исследования не проводили. Не исключено, что повышение ДАД в ранний восстановительный период у немолодых лиц, занимающихся физическими упражнениями, может рассматриваться как дополнительный показатель сердечно-сосудистого риска. Однако подтверждение данной гипотезы требует дальнейших исследований.

ПОКАЗАТЕЛИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ СЕРДЦА И БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ СОСУДОВ С УЧЕТОМ ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА

При оценке параметров полостей сердца учитывали толщину миокарда ЛЖ ≥ 12 мм, величину конечно-диастолического размера (КДО) ЛЖ ≥ 64 мм [56].

Исследования показывают, что ГЛЖ, вызванная АГ, обычно характеризуется концентрической гипертрофией, нормальной или повышенной сократимостью, увеличением относительной толщины стенки, нормальным или уменьшенным КДО и часто нарушением расслабления ЛЖ (диастолическая дисфункция) [57].

Уже давно врачи заметили, что состояние сердечно-сосудистой системы спортсменов отличается от таковой у лиц, не занимающихся спортом. Впервые синдром

«спортивного сердца» был описан в 1899 г. S. Henschen. Он сравнил размеры сердца лыжников и людей, ведущих малоподвижный образ жизни, и выявил расширение полостей миокарда у спортсменов. S. Henschen выдвинул предположение, что данное явление считается нормой у людей, тренирующихся с высокой интенсивностью, и не требует лечения [58].

«Спортивное сердце» характеризуется увеличением размеров и объемов полостей сердца, гипертрофией стенок ЛЖ, увеличением массы миокарда при сохраненной систолической и диастолической функции желудочков, возможным увеличением объема и массы ПЖ [58].

По результатам большого обзора с 2000 по 2010 г., включающего 30 исследований и 37 700 леченых и не-леченых пациентов с АГ, было выявлено, что распространенность ГЛЖ среди пациентов, страдающих АГ, составила около 36% в объединенной популяции и достоверно не зависела от пола [59]. Тем не менее в этой области есть много особенностей, которые необходимо учитывать.

Наличие диастолической дисфункции у людей среднего возраста с сохраненной фракцией выброса связано с повышенной распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний и смертностью от них. Исследование с участием 156 434 пациентов в возрасте от 40 до 55 лет показало значимую связь диастолической дисфункции с сохраненной фракцией выброса с сопутствующими заболеваниями, такими как АГ, сахарный диабет типа 2, ожирение [60, 61].

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ СПОРТСМЕНОВ-ВETERANОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

По ведению соревнующихся спортсменов с АГ европейская ассоциация профилактической кардиологии выпустила практические рекомендации, в соответствии с которыми спортсмены с гипертензией должны лечиться в соответствии с общими рекомендациями [62]. Соответствующие нефармакологические меры следует рассматривать в качестве первого шага: ограничение соли, снижение массы тела при наличии ожирения, ограничение алкоголя, увеличение потребления овощей и фруктов, отказ от курения. Программы аэробных упражнений должны дополнять график тренировок спортсменов. Антигипертензивную медикаментозную терапию следует начинать незамедлительно у спортсменов с гипертен-

зией III степени и/или высоким или очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Целью антигипертензивной терапии является снижение АД до <140/90 мм рт.ст. и до <140/85 мм рт.ст. у спортсменов-диабетиков, хотя в настоящее время существует тенденция к принятию более низких значений, а именно <130/80 мм рт.ст.

При выборе лекарственного средства для антигипертензивной терапии у спортсменов необходимо выбирать препараты, которые оказывают благоприятное воздействие на АД и минимально действуют на гемодинамику во время физических упражнений [53].

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (АРА) являются предпочтительным выбором, так как они не влияют на работоспособность и не входят в список допинга. Тем не менее они не должны предоставляться женщинам в репродуктивном возрасте из-за потенциальных неблагоприятных последствий для плода.

Альтернативно или дополнительно спортсменам назначают блокаторы кальциевых каналов.

Диуретики запрещены во всех видах спорта, так как они могут маскировать запрещенные препараты, а неселективные β-адреноблокаторы должны быть последним выбором для пациентов с гипертонической болезнью, которые занимаются спортом [63, 64].

Однако не следует забывать, что АГ, вызванная физическими нагрузками, может патологически усиливать физиологическую гипертрофию, вызванную спортом [65], поэтому необходим контроль уровня АД в процессе тренировок. Возможно, имеет смысл добавлять спортсменам с высокими цифрами АД во время тренировок и соревнований низкие дозы иАПФ или АРА непосредственно перед нагрузкой, но подобная гипотеза требует дальнейших исследований.

Если говорить о рекомендациях по допуску к участию в спортивных соревнованиях, у пациентов с низким или умеренным сердечно-сосудистым риском, как правило, нет ограничений.

У пациентов с высоким или очень высоким риском, у которых достигнут контроль АД, возможно участие во всех соревновательных видах спорта, за исключением силовых дисциплин. Если значения АД плохо контролируются, рекомендуется временное ограничение спортивных соревнований [53].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Вялова Марина Олеговна (Vyalova Marina O.) – аспирант кафедры факультетской терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия
E-mail: marina.summer235@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-1396-0433>

Шварц Юрий Григорьевич (Shvarts Yriy G.) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия
E-mail: shwartz58@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5205-7311>

ЛИТЕРАТУРА

1. Ford E., Ajani U., Groft J. et al. Explaining the decrease in U.S. Deaths from coronary disease, 1980–2000 // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. P. 2388–2398. doi: 10.1056/NEJMsa053935.
2. Levy D., Garrison R., Savage D. et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study // *N. Engl. J. Med.* 1990. Vol. 322. P. 1561–1566. doi: 10.1056/NEJM199005313222203.
3. Galderisi M. Diagnosis and management of left ventricular diastolic dysfunction in the hypertensive patient // *Am. J. Hypertens.* 2011. Vol. 24, N 5. P. 507–517. URL: <https://doi.org/10.1038/ajh.2010.235>.
4. Joffres M., Falaschetti E., Gillespie C. et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in national surveys from England, the USA and Canada, and correlation with stroke and ischaemic heart disease mortality: a cross-sectional study // *BMJ.* 2013. Vol. 3. Article ID e003423. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003423.
5. Malachias M. et al. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 1 – concept, epidemiology and primary prevention // *Arq. Bras. Cardiol.* 2016. Vol. 107, N 3. P. 1–6. doi: 10.5935/abc.20160151.
6. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования эссе // *Кардиоваскуляр. тер. и профилактика.* 2014. Т. 13, № 4. С. 4–14. URL: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14>.
7. Hurst T., Burke R., Wissner E. et al. Incidence of subclinical atherosclerosis as a marker of cardiovascular risk in retired professional football players // *Am. J. Cardiol.* 2010. Vol. 105, N 8. P. 1107–1111. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.12.012>.
8. Laukkanen J.A., Khan H., Kurl S. et al. Left ventricular mass and the risk of sudden cardiac death: a population-based study // *J. Am. Heart Assoc.* 2014. Vol. 3, N 6. Article ID e001285. doi: 10.1161/JAHA.114.001285.
9. Laukkanen J.A., Jennings J.R., Kauhanen J. et al. Relation of systemic blood pressure to sudden cardiac death // *Am. J. Cardiol.* 2012. Vol. 110, N 3. P. 378–382. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.03.035>.
10. Black H.R., Sica D., Ferdinand K., White W.B. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: Task Force 6: Hypertension // *Circulation.* 2015. Vol. 132, N 22. P. e298–e302. doi: 10.1161/CIR.0000000000000242.
11. Le V., Mitiku T., Sungar G. et al. The blood pressure response to dynamic exercise testing: a systematic review // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2008. Vol. 51, N 2. P. 135–160. URL: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2008.07.001>.
12. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur. Heart J.* 2018. Vol. 39, N 33. P. 3021–3104. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
13. Holmqvist L., Mortensen L., Kanckos C. et al. Exercise blood pressure and the risk of future hypertension // *J. Hum. Hypertens.* 2012. Vol. 26. P. 691–695. URL: <https://doi.org/10.1038/jhh.2011.99>.
14. Agnoletti D. The aerobic exercise training in hypertension: a matter of baking ingredients // *J. Hypertens.* 2018. Vol. 36, N 8. P. 1651–1653. doi: 10.1097/HJH.0000000000001776.
15. Elley C., Arroll B. Review: aerobic exercise reduces systolic and diastolic blood pressure in adults // *BMJ Evid. Based Med.* 2002. Vol. 7, N 6. URL: <http://dx.doi.org/10.1136/ebm.7.6.170>.
16. Predel H. Marathon run: cardiovascular adaptation and cardiovascular risk // *Eur. Heart J.* 2014. Vol. 35, N 44. P. 3091–3098. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf502>.
17. Kodama S., Tanaka S., Saito K. et al. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis // *Arch. Intern. Med.* 2007. Vol. 167, N 10. P. 999–1008. doi: 10.1001/archinte.167.10.999.
18. Diaz K.M., Shimbo D. Physical activity and the prevention of hypertension // *Curr. Hypertens. Rep.* 2013. Vol. 15, N 6. P. 659–668. doi: 10.1007/s11906-013-0386-8.
19. Florido R., Zhao D., Guallar D. et al. Associations of change in physical activity levels with changes in cardiac structure and function in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // *Circulation.* 2018. Vol. 136. Article ID A14655.
20. Tikkanen E., Gustafsson S., Ingelsson E. Associations of fitness, physical activity, strength, and genetic risk with cardiovascular disease: longitudinal analyses in the UK Biobank Study // *Circulation.* 2018. Vol. 137, N 24. P. 2583–2591. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032432.
21. Lee I.M., Shiroma E.J., Evenson K.R., Kamada M. et al. Accelerometer-measured physical activity and sedentary behavior in relation to all-cause mortality: The Women's Health Study // *Circulation.* 2017. Vol. 137, N 2. P. 203–205. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031300.
22. Bird S.R., Hawley J.A. Update on the effects of physical activity on insulin sensitivity in humans // *BMJ Open Sport Exerc. Med.* 2017. Vol. 2. Article ID e000143. doi: 10.1136/bmjsem-2016-000143.
23. Trine M. et al. Interaction of physical activity and body mass index on mortality in coronary heart disease: data from the Nord-Trøndelag Health Study // *Am. J. Med.* 2017. Vol. 130, N 8. P. 949–957. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.01.043.
24. Ven P.C., Wai J.P., Tsai M.K. et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study // *Lancet.* 2011. Vol. 378, N 9798. P. 1244–1253. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60749-6.
25. McMullen C.W., Harrast M.A., Baggish A.L. Optimal running dose and cardiovascular risk // *Curr. Sports Med. Rep.* 2018. Vol. 17, N 6. P. 192–198. doi: 10.1249/JSR.0000000000000491.
26. Black H.R., Sica D., Ferdinand K., White W.B. AHA/ACC scientific statement. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: Task Force 6: Hypertension: A Scientific Statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015. Vol. 66, N 21. P. 2393–2397. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.09.038>.
27. Borjesson M., Onerup A., Lundqvist S., Dahlof B. Physical activity and exercise lower blood pressure in individuals with hypertension: narrative review of 27 RCTs // *Br. J. Sports Med.* 2015. Vol. 50, N 6. URL: <http://dx.doi.org/10.1136/bjsports-2015-095786>.
28. Arem H., Moore S.C., Patel A. et al. Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship // *JAMA Intern. Med.* 2015. Vol. 175, N 6. P. 959–967. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0533.
29. Global Recommendations on Physical Activity for Health 2010. URL: https://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/en/
30. Hegde S.M., Solomon S.D. Influence of physical activity on hypertension and cardiac structure and function // *Curr. Hypertens. Rep.* 2015. Vol. 17. P. 77. URL: <https://doi.org/10.1007/s11906-015-0588-3>.
31. Oja P., Kelly P., Pedisic Z. et al. Associations of specific types of sports and exercise with all-cause and cardiovascular-disease mortality: a cohort study of 80 306 British adults // *Br. J. Sports Med.* 2017. Vol. 51. P. 812–817. doi: 10.1136/bjsports-2016-096822.
32. Gerche A., Burns A.T., Mooney D.J. et al. Exercise-induced right ventricular dysfunction and structural remodelling in endurance athletes // *Eur. Heart J.* 2012. Vol. 33, N 8. P. 998–1006. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr397>.
33. O'Keefe J.H., Patil H.R., Lavie C.J. et al. Potential adverse cardiovascular effects from excessive endurance exercise // *Mayo Clin. Proc.* 2012. Vol. 87, N 6. P. 587–595. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.04.005.
34. Fearheller D.L., Aichele K.R., Oakman J.E. et al. Vascular health in American football players: cardiovascular risk increased in Division III players // *Int. J. Vasc. Med.* 2016. Vol. 2016. Article ID 6851256. doi: 10.1155/2016/6851256.
35. Kim J.H., Malhotra R., Chiampas G., d'Hemecourt P. et al. Cardiac arrest during long-distance running races // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. P. 130–140. doi: 10.1056/NEJMoa1106468.
36. Berge H.M., Isern C.B., Berge E. Blood pressure and hypertension in athletes: a systematic review // *Br. J. Sports Med.* 2015. Vol. 49. P. 716–723. doi: 10.1136/bjsports-2014-093976.
37. Caselli S., Sequi A.V., Lemme E. et al. Prevalence and management of systemic hypertension in athletes // *Am. J. Cardiol.*

2017. Vol. 119, N 10. P. 1616–1622. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.02.011>.

38. Bobrie G., Clerson P., Ménard J. et al. Masked hypertension: a systematic review // *J. Hypertens.* 2008. Vol. 26, N 9. P. 1715–1725. doi: [10.1097/HJH.0b013e3282fbcdf](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3282fbcdf).

39. Trachsel L.D., Carlen F., Brugger N. et al. Masked hypertension and cardiac remodeling in middle-aged endurance athletes // *J. Hypertens.* 2015. Vol. 33. P. 1276–1283. doi: [10.1097/HJH.0000000000000558](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000558).

40. Morrison B.N., McKinney J., Isserow S. et al. Assessment of cardiovascular risk and preparticipation screening protocols in masters athletes: the Masters Athlete Screening Study (MASS): across-sectional study // *BMJ Open Sport Exerc. Med.* 2018. Vol. 4. Article ID e000370. doi: [10.1136/bmjsem-2018-000370](https://doi.org/10.1136/bmjsem-2018-000370).

41. Shapero K., Deluca J., Contursi M. et al. Cardiovascular risk and disease among masters endurance athletes: insights from the Boston MASTER (Masters Athletes Survey To Evaluate Risk) Initiative // *Sports Med. Open.* 2016. Vol. 2. P. 29. URL: <https://doi.org/10.1186/s40798-016-0053-0>.

42. De Matos L., Calderia N., Perlingeiro P. et al. Cardiovascular risk and clinical factors in athletes: 10 years of evaluation // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2011. Vol. 43, N 6. P. 943–950. doi: [10.1249/MSS.0b013e318203d5cb](https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318203d5cb).

43. George K., Spence A., Naylor L.H. et al. Cardiac adaptation to acute and chronic participation in endurance sports // *Heart.* 2011. Vol. 97, N 24. URL: <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300536>.

44. Weiner R.B., Baggish A.L. Exercise-induced cardiac remodeling // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2012. Vol. 54, N 5. P. 380–386. URL: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2012.01.006>.

45. Banfi G., Colombini A., Lombardi G., Lubkowska A. Metabolic markers in sports medicine // *Adv. Clin. Chem.* 2012. Vol. 56. P. 1–54. URL: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394317-0.00015-7>.

46. Pluim B.M., Zwinderman A.H., van der Laarse A., van der Wall E.E. The athlete's heart. A meta-analysis of cardiac structure and function // *Circulation.* 2000. Vol. 101, N 3. P. 336–344.

47. Lovic D., Narayan P., Pittaras A. et al. Left ventricular hypertrophy in athletes and hypertensive patients // *J. Clin. Hypertens.* 2017. Vol. 19, N 4. URL: <https://doi.org/10.1111/jch.12977>.

48. Cornelissen V.A., Smart N.A. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis // *J. Am. Heart Assoc.* 2013. Vol. 2, N 1. Article ID e004473. doi: [10.1161/JAHA.112.004473](https://doi.org/10.1161/JAHA.112.004473).

49. Kreso A., Barakovic F., Medjedovic S. et al. Electrocardiographic and echocardiographic imaging of the heart of athletes and patients with hypertension // *Med. Arch.* 2015. Vol. 69, N 5. P. 319–322. doi: [10.5455/medarh.2015.69.319-322](https://doi.org/10.5455/medarh.2015.69.319-322).

50. Wilhelm M., Roten L., Tanner H. et al. Gender differences of atrial and ventricular remodeling and autonomic tone in nonelite athletes // *Am. J. Cardiol.* 2011. Vol. 108, N 10. P. 1489–1495. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.06.073>.

51. Tsioufis C. «Hearts that strain»: distinguishing athlete's heart from hypertensive disease in the echo lab and beyond // *Hellenic J. Cardiol.* 2018. Vol. 59, N 3. P. 189–191. URL: <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2018.06.006>.

52. Kjaer A., Meyer C., Wachtell K. et al. Positron emission tomographic evaluation of regulation of myocardial perfusion in

physiological (elite athletes) and pathological (systemic hypertension) left ventricular hypertrophy // *Am. J. Cardiol.* 2005. Vol. 96, N 12. P. 1692–1698.

53. Niebauer J., Borjesson M., Carre F. et al. Recommendations for participation in competitive sports of athletes with arterial hypertension: a position statement from the sports cardiology section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) // *Eur. Heart J.* 2018. Vol. 39, N 40. P. 3664–3671. doi: [10.1093/eurheartj/ehy511](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy511).

54. Kjeldsen S., Feldman R.D., Lisheng L. et al. Updated national and international hypertension guidelines: a review of current recommendations // *Drugs.* 2014. Vol. 74, N 17. P. 2033–2051. doi: [10.1007/s40265-014-0306-5](https://doi.org/10.1007/s40265-014-0306-5).

55. Caselli S., Vaquer Segui A., Quattrini F. et al. Upper normal values of blood pressure response to exercise in Olympic athletes // *Am. Heart J.* 2016. Vol. 177. P. 120–128. doi: [10.1016/j.ahj.2016.04.020](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.04.020).

56. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015. Vol. 28, N 1. P. 1–39. URL: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>.

57. Демидова Н.Ю., Белоусов Ю.В. Эхокардиографические признаки «гипертонического сердца» // *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2006. № 4. С. 75–78.

58. Fagard R. Athlete's heart // *Heart.* 2003. Vol. 89. P. 1455–1461.

59. Cuspidi C., Sala C., Negri F. et al. Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies // *J. Hum. Hypertens.* 2012. Vol. 26. P. 343–349. doi: [10.1038/jhh.2011.104](https://doi.org/10.1038/jhh.2011.104).

60. Mosley J.D., Levinson R.T., Brittain E.L. et al. Clinical features associated with nascent left ventricular diastolic dysfunction in a population aged 40 to 55 years // *Am. J. Cardiol.* 2018. Vol. 121, N 12. P. 1552–1557. doi: [10.1016/j.amjcard.2018.02.042](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.02.042).

61. Świerblewska E., Wolf J., Kunicka K. et al. Prevalence and distribution of left ventricular diastolic dysfunction in treated patients with long-lasting hypertension // *Blood Press.* 2018. Vol. 27, N 6. P. 376–384. doi: [10.1080/08037051.2018.1484661](https://doi.org/10.1080/08037051.2018.1484661).

62. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al., ESC Scientific Document Group; 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur. Heart J.* 2018. Vol. 39, N 33. P. 3021–3104. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.

63. Asplund C. Treatment of hypertension in athletes: an evidence-based review // *Phys. Sportsmed.* 2010. Vol. 38, N 1. P. 37–44. doi: [10.3810/psm.2010.04.1760](https://doi.org/10.3810/psm.2010.04.1760).

64. Schleich K., Smoot M., Ernst M. Hypertension in athletes and active populations // *Curr. Hypertens. Rep.* 2016. Vol. 18. P. 77. URL: <https://doi.org/10.1007/s11906-016-0685-y>.

65. Leischik R., Spelsberg N., Niggemann H. et al. Exercise-induced arterial hypertension – an independent factor for hypertrophy and a ticking clock for cardiac fatigue or atrial fibrillation in athletes? // *F1000Research.* 2014. Vol. 3. P. 105. doi: [10.12688/f1000research.4001.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.4001.1).

REFERENCES

1. Ford E., Ajani U., Groft J., et al. Explaining the decrease in U.S. Deaths from coronary disease, 1980–2000. *N Engl J Med.* 2007; 356: 2388–98. doi: [10.1056/NEJMsa053935](https://doi.org/10.1056/NEJMsa053935).

2. Levy D., Garrison R., Savage D., et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med.* 1990; 322: 1561–6. doi: [10.1056/NEJM199005313222203](https://doi.org/10.1056/NEJM199005313222203).

3. Galderisi M. Diagnosis and management of left ventricular diastolic dysfunction in the hypertensive patient. *Am J Hypertens.* 2011; 24 (5): 507–17. URL: <https://doi.org/10.1038/ajh.2010.235>.

4. Joffres M., Falaschetti E., Gillespie C., et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in national surveys from England, the USA and Canada, and correlation with stroke and ischaemic heart disease mortality: a cross-sectional study. *BMJ.* 2013; 3: e003423. doi: [10.1136/bmjopen-2013-003423](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003423).

5. Malachias M., et al. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 1 – concept, epidemiology and primary prevention. *Arq Bras Cardiol.* 2016; 107 (3): 1–6. doi: [10.5935/abc.20160151](https://doi.org/10.5935/abc.20160151).

6. Boytsov S.A., Balanova Y.A., Shalnova S.A., et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ecce. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention].* 2014; 13 (4): 4–14. URL: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14>. (in Russian)

7. Hurst T., Burke R., Wissner E., et al. Incidence of subclinical atherosclerosis as a marker of cardiovascular risk in retired professional football players. *Am J Cardiol.* 2010; 105 (8): 1107–11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.12.012>.

8. Laukkanen J.A., Khan H., Kurl S., et al. Left ventricular mass and the risk of sudden cardiac death: a population-based study. *J Am Heart Assoc.* 2014; 3 (6): e001285. doi: 10.1161/JAHA.114.001285.
9. Laukkanen J.A., Jennings J.R., Kauhanen J., et al. Relation of systemic blood pressure to sudden cardiac death. *Am J Cardiol.* 2012; 110(3): 378–82. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.03.035>.
10. Black H.R., Sica D., Ferdinand K., White W.B. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: Task Force 6: Hypertension. *Circulation.* 2015; 132 (22): e298–302. doi: 10.1161/CIR.0000000000000242.
11. Le V., Mitiku T., Sungar G., et al. The blood pressure response to dynamic exercise testing: a systematic review. *Prog Cardiovasc Dis.* 2008; 51 (2): 135–60. URL: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2008.07.001>.
12. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018; 39 (33): 3021–104. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
13. Holmqvist L., Mortensen L., Kanckos C., et al. Exercise blood pressure and the risk of future hypertension. *J Hum Hypertens.* 2012; 26: 691–5. URL: <https://doi.org/10.1038/jhh.2011.99>.
14. Agnoletti D. The aerobic exercise training in hypertension: a matter of baking ingredients. *J Hypertens.* 2018; 36 (8): 1651–3. doi: 10.1097/HJH.0000000000001776.
15. Elley C., Arroll B. Review: aerobic exercise reduces systolic and diastolic blood pressure in adults. *BMJ Evid Based Med.* 2002; 7 (6). URL: <http://dx.doi.org/10.1136/ebm.7.6.170>.
16. Predel H. Marathon run: cardiovascular adaptation and cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2014; 35 (44): 3091–8. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy502>.
17. Kodama S., Tanaka S., Saito K., et al. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2007; 167 (10): 999–1008. doi: 10.1001/archinte.167.10.999.
18. Diaz K.M., Shimbo D. Physical activity and the prevention of hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2013; 15 (6): 659–68. doi: 10.1007/s11906-013-0386-8.
19. Florido R., Zhao D., Guallar D., et al. Associations of change in physical activity levels with changes in cardiac structure and function in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation.* 2018; 136: A14655.
20. Tikkanen E., Gustafsson S., Ingelsson E. Associations of fitness, physical activity, strength, and genetic risk with cardiovascular disease: longitudinal analyses in the UK Biobank Study. *Circulation.* 2018; 137 (24): 2583–91. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032432.
21. Lee I.M., Shiroma E.J., Evenson K.R., Kamada M., et al. Accelerometer-measured physical activity and sedentary behavior in relation to all-cause mortality: The Women's Health Study. *Circulation.* 2017; 137 (2): 203–5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031300.
22. Bird S.R., Hawley J.A. Update on the effects of physical activity on insulin sensitivity in humans. *BMJ Open Sport Exerc. Med.* 2017; 2: e000143. doi: 10.1136/bmjsem-2016-000143.
23. Trine M., et al. Interaction of physical activity and body mass index on mortality in coronary heart disease: data from the Nord-Trøndelag Health Study. *Am J Med.* 2017; 130 (8): 949–57. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.01.043.
24. Ven P.C., Wai J.P., Tsai M.K., et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet.* 2011; 378 (9798): 1244–53. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60749-6.
25. McMullen C.W., Harrast M.A., Baggish A.L. Optimal running dose and cardiovascular risk. *Curr Sports Med Rep.* 2018; 17 (6): 192–8. doi: 10.1249/JSR.0000000000000491.
26. Black H.R., Sica D., Ferdinand K., White W.B. AHA/ACC scientific statement. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: Task Force 6: Hypertension: A Scientific Statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66 (21): 2393–7. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.09.038>.
27. Borjesson M., Onerup A., Lundqvist S., Dahlof B. Physical activity and exercise lower blood pressure in individuals with hypertension: narrative review of 27 RCTs. *Br J Sports Med.* 2015; 50 (6). URL: <http://dx.doi.org/10.1136/bjsports-2015-095786>.
28. Arem H., Moore S.C., Patel A., et al. Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship. *JAMA Intern Med.* 2015; 175 (6): 959–67. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0533.
29. Global Recommendations on Physical Activity for Health 2010. URL: https://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/en/
30. Hegde S.M., Solomon S.D. Influence of physical activity on hypertension and cardiac structure and function. *Curr Hypertens Rep.* 2015; 17: 77. URL: <https://doi.org/10.1007/s11906-015-0588-3>.
31. Oja P., Kelly P., Pedisic Z., et al. Associations of specific types of sports and exercise with all-cause and cardiovascular-disease mortality: a cohort study of 80 306 British adults. *Br J Sports Med.* 2017; 51: 812–7. doi: 10.1136/bjsports-2016-096822.
32. Gerche A., Burns A.T., Mooney D.J., et al. Exercise-induced right ventricular dysfunction and structural remodelling in endurance athletes. *Eur Heart J.* 2012; 33 (8): 998–1006. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr397>.
33. O'Keefe J.H., Patil H.R., Lavie C.J., et al. Potential adverse cardiovascular effects from excessive endurance exercise. *Mayo Clin Proc.* 2012; 87 (6): 587–95. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.04.005.
34. Fairheller D.L., Aichele K.R., Oakman J.E., et al. Vascular health in American football players: cardiovascular risk increased in Division III players. *Int J Vasc Med.* 2016; 2016: 6851256. doi: 10.1155/2016/6851256.
35. Kim J.H., Malhotra R., Chiampas G., d'Hemecourt P., et al. Cardiac arrest during long-distance running races. *N Engl J Med.* 2012; 366: 130–40. doi: 10.1056/NEJMoa1106468.
36. Berge H.M., Isern C.B., Berge E. Blood pressure and hypertension in athletes: a systematic review. *Br J Sports Med.* 2015; 49: 716–23. doi: 10.1136/bjsports-2014-093976.
37. Caselli S., Sequi A/V., Lemme E., et al. Prevalence and management of systemic hypertension in athletes. *Am J Cardiol.* 2017; 119 (10): 1616–22. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.02.011>.
38. Bobrie G., Clerson P., Ménard J., et al. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens.* 2008; 26 (9): 1715–25. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282fbcdf.
39. Trachsel L.D., Carlen F., Brugger N., et al. Masked hypertension and cardiac remodeling in middle-aged endurance athletes. *J Hypertens.* 2015; 33: 1276–83. doi: 10.1097/HJH.0000000000000558.
40. Morrison B.N., McKinney J., Isserow S., et al. Assessment of cardiovascular risk and preparticipation screening protocols in masters athletes: the Masters Athlete Screening Study (MASS): across-sectional study. *BMJ Open Sport Exerc. Med.* 2018; 4: e000370. doi: 10.1136/bmjsem-2018-000370.
41. Shapero K., Deluca J., Contursi M., et al. Cardiovascular risk and disease among masters endurance athletes: insights from the Boston MASTER (Masters Athletes Survey To Evaluate Risk) Initiative. *Sports Med Open.* 2016; 2: 29. URL: <https://doi.org/10.1186/s40798-016-0053-0>.
42. De Matos L., Calderia N., Perlingeiro P., et al. Cardiovascular risk and clinical factors in athletes: 10 years of evaluation. *Med Sci Sports Exerc.* 2011; 43 (6): 943–50. doi: 10.1249/MSS.0b013e318203d5cb.
43. George K., Spence A., Naylor L.H., et al. Cardiac adaptation to acute and chronic participation in endurance sports. *Heart.* 2011; 97 (24). URL: <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300536>.
44. Weiner R.B., Baggish A.L. Exercise-induced cardiac remodeling. *Prog Cardiovasc Dis.* 2012; 54 (5): 380–6. URL: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2012.01.006>.
45. Banfi G., Colombini A., Lombardi G., Lubkowska A. Metabolic markers in sports medicine. *Adv Clin Chem.* 2012; 56: 1–54. URL: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394317-0.00015-7>.
46. Pluim B.M., Zwinderman A.H., van der Laarse A., van der Wall E.E. The athlete's heart. A meta-analysis of cardiac structure and function. *Circulation.* 2000; 101 (3): 336–44.
47. Lovic D., Narayan P., Pittaras A., et al. Left ventricular hypertrophy in athletes and hypertensive patients. *J Clin Hypertens.* 2017; 19 (4). URL: <https://doi.org/10.1111/jch.12977>.
48. Cornelissen V.A., Smart N.A. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2013; 2 (1): e004473. doi: 10.1161/JAHA.112.004473.
49. Kreso A., Barakovic F., Medjedovic S., et al. Electrocardiographic and echocardiographic imaging of the heart of athletes and patients

with hypertension. *Med Arch*. 2015; 69 (5): 319–22. doi: 10.5455/medarh.2015.69.319-322.

50. Wilhelm M., Roten L., Tanner H., et al. Gender differences of atrial and ventricular remodeling and autonomic tone in nonelite athletes. *Am J Cardiol*. 2011; 108 (10): 1489–95. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.06.073>.

51. Tsioufis C. «Hearts that strain»: distinguishing athlete's heart from hypertensive disease in the echo lab and beyond. *Hellenic J Cardiol*. 2018; 59 (3): 189–91. URL: <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2018.06.006>.

52. Kjaer A., Meyer C., Wachtell K., et al. Positron emission tomographic evaluation of regulation of myocardial perfusion in physiological (elite athletes) and pathological (systemic hypertension) left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol*. 2005; 96 (12): 1692–8.

53. Niebauer J., Borjesson M., Carre F., et al. Recommendations for participation in competitive sports of athletes with arterial hypertension: a position statement from the sports cardiology section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J*. 2018; 39 (40): 3664–71. doi: 10.1093/eurheartj/ehy511.

54. Kjeldsen S., Feldman R.D., Lisheng L., et al. Updated national and international hypertension guidelines: a review of current recommendations. *Drugs*. 2014; 74 (17): 2033–51. doi: 10.1007/s40265-014-0306-5.

55. Caselli S., Vaquer Segui A., Quattrini F., et al. Upper normal values of blood pressure response to exercise in Olympic athletes. *Am Heart J*. 2016; 177: 120–8. doi: 10.1016/j.ahj.2016.04.020.

56. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015; 28 (1): 1–39. URL: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>.

57. Demidova N.Y., Belousov Y.V. Echocardiographic signs of «hypertensive heart». *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya* [Pathology of Blood Circulation and Cardiac Surgery]. 2006; (4): 75–8. (in Russian).

58. Fagard R. Athlete's heart. *Heart*. 2003; 89: 1455–61.

59. Cuspidi C., Sala C., Negri F., et al. Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies. *J Hum Hypertens*. 2012; 26: 343–9. doi: 10.1038/jhh.2011.104.

60. Mosley J.D., Levinson R.T., Brittain E.L., et al. Clinical features associated with nascent left ventricular diastolic dysfunction in a population aged 40 to 55 years. *Am J Cardiol*. 2018; 121 (12): 1552–7. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.02.042.

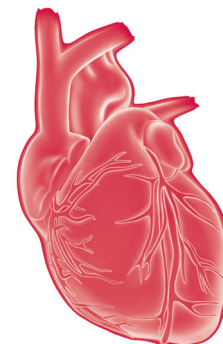
61. Świerblewska E., Wolf J., Kunicka K., et al. Prevalence and distribution of left ventricular diastolic dysfunction in treated patients with long-lasting hypertension. *Blood Press*. 2018; 27 (6): 376–84. doi: 10.1080/08037051.2018.1484661.

62. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. ESC Scientific Document Group; 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39 (33): 3021–104. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.

63. Asplund C. Treatment of hypertension in athletes: an evidence-based review. *Phys Sportsmed*. 2010; 38 (1): 37–44. doi: 10.3810/psm.2010.04.1760.

64. Schleich K., Smoot M., Ernst M. Hypertension in athletes and active populations. *Curr Hypertens Rep*. 2016; 18: 77. URL: <https://doi.org/10.1007/s11906-016-0685-y>.

65. Leischik R., Spelsberg N., Niggemann H., et al. Exercise-induced arterial hypertension – an independent factor for hypertrophy and a ticking clock for cardiac fatigue or atrial fibrillation in athletes? *F1000Research*. 2014; 3: 105. doi: 10.12688/f1000research.4001.1.



PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Часть 1

Чаулин А.М.^{1,2},
Дупляков Д.В.^{1,2}

¹ ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара, Россия

² ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

В 1-й части литературного обзора представлена краткая историческая справка об открытии и изучении механизма действия PCSK-9. Описываются и анализируются наиболее значимые экспериментальные работы, которые повлекли за собой череду важнейших открытий, в том числе создание новой группы гиполипидемических средств – ингибиторов PCSK-9. Дана классификация мутаций/полиморфизмов, приводящих к повышению и снижению активности PCSK-9. Обсуждаются основные этапы биосинтеза PCSK-9, углубленное изучение которых позволило идентифицировать новые потенциальные мишени для таргетного блокирования PCSK-9. Также сообщается о недавно обнаруженных и представляющих интерес нелипидных эффектах PCSK-9: воспалительных реакциях и процессах гемостаза, играющих важную роль в этиологии и патогенезе атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний.

Во 2-й части обзора PCSK-9 рассматривается в качестве биомаркера сердечно-сосудистых заболеваний. Представлены методы определения, концентрации PCSK-9 у здоровых людей и в категории пациентов с различными сердечно-сосудистыми отклонениями. Обсуждается прогностическая значимость повышенных концентраций PCSK-9. Согласно многочисленным клиническим исследованиям, концентрация PCSK-9 в сыворотке крови может быть взаимосвязана как с метаболическими показателями (липидным спектром, глюкозой, γ -глутамилтранспептидазой, инсулином, натрийуретическими пептидами и др.), так и клинико-функциональными данными (пол, возраст, индекс массы тела, сосудистые ультразвуковые параметры). Тем не менее некоторые исследования показали несогласованные результаты, а именно относительно широкий разброс референсных концентраций, а также очень слабую или полное отсутствие корреляции с вышеуказанными показателями. Суммируя все сведения, мы предполагаем возможные причины и делаем попытку объяснить данные противоречивые результаты.

Для цитирования: Чаулин А.М., Дупляков Д.В. PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Часть 1 // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 2. С. 45–57. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12005.

Статья поступила в редакцию 14.05.2019. Принята в печать 11.06.2019.

Ключевые слова:

обзор литературы, PCSK-9, холестерин, липопротеины низкой плотности, рецепторы липопротеинов низкой плотности, атеросклероз, воспаление, гемостаз

PCSK-9: modern views about biological role and possibilities of use as a diagnostic marker for cardiovascular diseases. Part 1

Chaulin A.M.^{1,2}, Duplyakov D.V.^{1,2}

¹ Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara, Russia

² Samara State Medical University, Samara, Russia

In the first part of the literature review a brief historical digression on the PCSK-9 mechanism of action discovery and study is represented. The most important experimental works are described and analyzed. All of them were followed by a series of important discoveries, including creation of a new group of lipid-lowering agents – PCSK-9 inhibitors. Classification of mutations/polymorphisms that lead to an increase and a decrease in PCSK-9 activity is given. The main stages of PCSK-9 biosynthesis are discussed, in-depth study of which allowed to identify new potential targets for targeted blocking of PCSK-9. Recently discovered interesting PCSK-9 non-lipid effects are also reported. Among them: inflammatory reactions and processes of hemostasis that play an important role in etiology and pathogenesis of atherosclerosis and cardiovascular diseases.

In the second part of the review, PCSK-9 is considered as a biomarker of cardiovascular diseases. Methods for PCSK-9 concentration determination in healthy people and in category of patients with various cardiovascular abnormalities are represented. Prognostic significance of elevated PCSK-9 concentrations is discussed. According to numerous clinical trials PCSK-9 serum concentration can be connected with both metabolic parameters (fats, glucose, γ -glutamyltransferase, insulin, natriuretic peptides etc.) and clinical-functional data (gender, age, body mass index, vascular ultrasound parameters). Nevertheless, some studies have shown conflicting results: relatively wide variation of reference concentrations, as well as very weak or general lack of correlation with indicators that were described above. Sum it up so far we suspect potential reason and make an attempt to explain the conflicting results.

For citation: Chaulin A.M., Duplyakov D.V. PCSK-9: modern views about biological role and possibilities of use as a diagnostic marker for cardiovascular diseases. Part 1. Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (2): 45–57. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12005. (in Russian)

Received 14.05.2019. Accepted for publication 11.06.2019.

Keywords:

literature review, PCSK-9, cholesterol, low-density lipoproteins, low-density lipoprotein receptors, atherosclerosis, inflammation, hemostasis

ИСТОРИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ОТКРЫТИЯ И ИЗУЧЕНИЯ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ PCSK-9

Липидная гипотеза возникновения атеросклероза имеет весьма богатую историю. Первые экспериментальные исследования этиологии и патогенеза атеросклероза происходили в Императорской Военно-медицинской академии (ныне ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России) в г. Санкт-Петербурге. В 1908 г. А.И. Игнатовский обнаружил, что у кроликов, которых держали на жировой диете (жирное молоко, яйца, мясо), впоследствии развивался выраженный атеросклероз аорты, однако главный виновный компонент диеты ему не был известен. В 1913 г. Н.Н. Аничков установил, что ключевым компонентом жировой диеты, который приводил к атероматозному поражению артериальных сосудов, был холестерин (ХС). Долгое время липидная теория не получала широкого признания по ряду причин. В частности, среди них были сообщения других ученых об отсутствии сосудистых поражений в ответ на жировую диету у других животных, так как тогда еще не было известно о межвидовых метаболических различиях, весьма существенных влияющих на уровень холестерина в крови. Другая причина заключалась в господствующей тогда фаталистической точке зрения: человеческий атеросклероз является неизбежным следствием старения и не подлежит модификации. Окончательное всеобщее признание липидная теория получила в 1984 г., когда Национальным институтом сердца было завершено первое крупномасштабное двойное слепое рандомизированное исследование, длившееся 7 лет. В нем было показано, что снижение уровня ХС в крови значительно уменьшает риск развития инфаркта миокарда [1].

В 1985 г. американские ученые молекулярные генетики М. Браун и Д. Гольдштейн после многолетнего труда в лаборатории Техасского университета в Далласе (США) были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине за обнаружение рецепторов липопротеинов низкой плотности (рЛПНП) и установление их роли в развитии семейной гиперхолестеринемии (СГХС). Они доказали, что элиминация частиц ЛПНП из кровотока происходит с помощью рЛПНП и зависит от их числа. Подробно изучив молекулярные механизмы регуляции, они установили, что количество и скорость образования рЛПНП определяется внутриклеточным содержанием ХС: при уменьшении ХС происходит увеличение скорости синтеза рЛПНП в гепатоцитах, а при увеличении ХС – синтез рЛПНП замедляется. Однако точные механизмы разрушения и удаления рЛПНП с поверхности клеточной мембраны долгое время оставались неясными [2, 3].

С 1990 по 2003 г. было открыто и изучено 8 секреторных кексиноподобных субтилаз млекопитающих: все они – ферменты, отвечающие за созревание (посттрансляционные модификации) неактивных предшественников белка путем отщепления концевых аминокислот. Многочисленные исследования определили важные функциональные роли пропротеин-конвертаз в этиологии и патогенезе

онкогенеза, сахарного диабета, вирусных и бактериальных инфекций, атеросклероза и нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни Альцгеймера и др. [4]. В 2003 г. группой канадских исследователей под руководством N.G. Seidah был идентифицирован 9-й представитель семейства секреторных субтилаз – конвертаза 1, регулирующая апоптоз нейронов (NARC-1). Это название было дано, ввиду того что экспрессия (уровень мРНК) данного белка повышается при инициировании апоптоза в первичных нейрональных культурах. Второе название, которое в настоящее время используется чаще, пропротеин-конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK-9), было введено из-за функционального сходства с 8 другими представителями семейства субтилаз (пропротеин-конвертаз). Благодаря методам нозерн-блоттинга и гибридационной гистохимии *in situ* была обнаружена локализация NARC-1/PCSK-9 в центральной нервной системе, особенно в эмбриональных нейронах головного мозга, гепатоцитах, мезенхимальных клетках почки, эпителии тонкой и толстой кишки, легких, селезенке, тимусе. Авторы также отметили, что наиболее высокий уровень экспрессии мРНК NARC-1 наблюдался в более молодых (эмбриональных) клетках, отличающихся наибольшей способностью к пролиферации и дифференцировке, что позволило выдвинуть предположение об участии NARC-1 в гистогенезе и регенерации данных органов (гепатогенезе, нейрогенезе, нефрогенезе) [5].

S. Poirier и соавт. подтвердили жизненно важное значение NARC-1 (PCSK-9) для развития центральной нервной системы некоторых животных. Специфическое нокаутирование гена *PCSK-9* у грызунов и рыбок данио приводило к гибели эмбрионов на 3-и сутки от момента оплодотворения. При гистологическом исследовании погибших организмов были обнаружены апоптотические изменения и общая дезорганизация нейронов мозжечка, заднего и среднего мозга [6].

В последующем другими исследованиями были выявлены и продолжают изучаться еще несколько важных функций PCSK-9 – участие в метаболизме ХС-ЛПНП и воспалительных процессах, которые играют важнейшую роль в этиологии и патогенезе атеросклероза.

В 2003 г. французский ученый М. Abifadel и соавт. проводили генетические исследования в семьях с гиперхолестеринемией, при которой возникало рефрактерное к терапии увеличение общего ХС и ЛПНП, инициирующих преждевременное становление ИБС и повышающих частоту летальных исходов в молодом возрасте. Обнаруженные ими генетические аномалии не были связаны ни с геном рЛПНП, ни с геном атерогенного («плохого») аполипопротеина В (апоВ), мутации в которых на тот период считали единственными причинами СГХС. С помощью секвенирования гена *PCSK-9*, расположенного на хромосоме 1, ими были идентифицированы 2 миссенс-мутации (т.е. точечные мутации, при которых замена нуклеотида приводит к кодированию другой аминокислоты): 1) в 2-м экзоне на 625-й позиции нуклеотид тимин был заменен на аденин (625G>T), что приводило к кодированию другой аминокислоты в полипептидной цепи – вместо аргинина

в 127-й позиции находился серин (S127R); 2) в 4-м экзоне на 890-й позиции вместо нуклеотида тимина был цитозин (890T>C), из-за чего в 216-й позиции полипептидной цепи вместо аминокислоты лейцин транслировалась аминокислота фенилаланин (F216L). 2 вышеописанные мутации были найдены у 12,5% обследованных французских семей с аутосомно-доминантной гиперхолестеринемией [7].

Таким образом, ген *PCSK-9* был обозначен 3-м по частоте и распространенности геном – виновником СГХС. По мере дальнейшего изучения список обнаруженных мутаций гена *PCSK-9*, ассоциированных с СГХС, был расширен, кроме того, были найдены мутации/полиморфизмы *PCSK-9*, замедляющие развитие атеросклероза. К настоящему времени известно более 50 аминокислотных вариаций, приводящих к изменению уровней ХС и ЛПНП в крови у людей [8, 9]. Данные мутации и полиморфизмы классифицируются на 2 группы.

1. *Мутации/полиморфизмы усиления функции*, приводящие к усилению активности *PCSK-9*, что сопровождается повышением концентрации ХС-ЛПНП в крови и/или развитием СГХС.

2. *Мутации/полиморфизмы потери функции*, приводящие к ослаблению активности *PCSK-9*, что ведет к гиполипидемии [10].

Стоит отметить, что распространенность этих мутаций и полиморфизмов, а также клиническое течение сильно варьирует в зависимости от расово-популяционных, региональных и других особенностей. Так, например, полиморфизм 1420G>A, приводящий к усилению активности *PCSK-9*, в большинстве популяций не связан с изменениями концентраций ХС-ЛПНП, однако в японской популяции данный полиморфизм был ассоциирован с повышенным уровнем общего ХС и ЛПНП [11]. Другой полиморфизм 23968A>G, также сопровождающийся усилением функции *PCSK-9*, в итальянской популяции положительно ассоциировался с увеличением толщины комплекса интима-медиа общей каротидной артерии и уровнем ЛПНП, в то время как в тайваньском регионе связь между тем же самым полиморфизмом 23968A>G и концентрацией ЛПНП отсутствовала [12, 13].

Актуальность изучения *PCSK-9* в липидном метаболизме была обусловлена необходимостью создания новой группы липидкорректирующей терапии, ввиду того что использование статинов далеко не всегда приводило к достижению целевых уровней ХС и ЛПНП. Несмотря на прием максимальных дозировок статинов, у многих пациентов резидуальный сердечно-сосудистый риск по-прежнему оставался высоким. Препараты статинов были бессильны против СГХС. Кроме того, 30% пациентов не переносят статинотерапию, чаще всего встречаются побочные эффекты со стороны мышц и печени [14, 15].

В многочисленных экспериментах на животных моделях и изолированных культивируемых клетках изучался как механизм действия *PCSK-9*, так и факторы, регулирующие концентрацию этого белка. Ниже приведены наиболее значимые фундаментальные и экспериментальные

труды зарубежных коллег-первооткрывателей, глубокие анализы которых оказали и продолжают оказывать влияние на развитие знаний и представлений о значимости *PCSK-9*.

По данным экспериментального исследования К.Н. Maxwell (2003), диета с высоким содержанием ХС сопровождается 2-кратным снижением мРНК *PCSK-9* в печени мышей. В то же время при низком внутриклеточном содержании стеролов (холестерина) и жирных кислот активируются 3 ДНК-связывающих белка, называемых также факторами транскрипции **SREBP-1a, -1c, -2** (белки, связывающие стерол-регуляторный элемент), которые активируют гены белков-ферментов, участвующих в биосинтезе и метаболизме холестерина и жирных кислот: ГМГ-КоА-синтаза, ГМГ-КоА-редуктаза, *PCSK-9*, ацетил-КоА-карбоксилаза и др. [16].

В 2004 г. G. Dubuc и соавт. впервые показали, что экспрессия мРНК *PCSK-9* усиливается в культивируемых человеческих гепатоцитах *in vitro* под действием ряда представителей статинов (ловастатин, симвастатин, церивастатин, аторвастатин, питавастатин). При добавлении мевалоновой кислоты (мевалоната) происходило аннулирование статин-индуцированной элевации *PCSK-9*. Повышенная экспрессия *PCSK-9* связана с активацией инициатора транскрипции SREBP-2 в условиях внутриклеточной гипохолестеринемии, что согласуется с данными предыдущего исследования. Кроме того, авторы отметили дозозависимое влияние статинов на повышение уровней мРНК *PCSK-9* [17]. В последующих исследованиях на людях также было отмечено, что статины увеличивают активность *PCSK-9* (рис. 1), что, по всей видимости, и обуславливает рефрактерность или слабый ответ к статинотерапии у ряда пациентов. Кроме того, отмечено, что удвоение дозировки статинов не приводило к пропорциональному (удвоенному) снижению концентрации ЛПНП. Наблюдения Н.Е. Careskey и соавт. (2008) влияния дозировки статинов на уровни ЛПНП соответствовали «правилу 6%», которое гласит, что каждое удвоение дозы статина приводит к уменьшению ХС-ЛПНП на 6%: так, 10 мг аторвастина привели к снижению ЛПНП на 30%, удвоение дозы дополнительно понижало ЛПНП на 6%, а 4-кратная доза вызвала общее снижение на 42% (т.е. 30+12%) [18].

Ингибиторы *PCSK-9* нейтрализуют статин-индуцированную элевацию *PCSK-9* (см. рис. 1). Учитывая данный механизм действия, возникло предположение, что статины и ингибиторы *PCSK-9* являются синергистами, что впоследствии было подтверждено в многочисленных клинических исследованиях.

Механизм действия *PCSK-9* был установлен в нескольких исследованиях с использованием животных моделей и культивируемых клетках с избыточной экспрессией и нокаутом гена, кодирующего *PCSK-9*. У мышей с нокаутированным (инактивированным) геном *PCSK-9* наблюдалось значимое понижение плазменных уровней ХС и ЛПНП за счет увеличения экспрессии рЛПНП в печени [19]. S.W. Park и соавт. обнаружили снижение рЛПНП в печени и повышение плазменных концентраций

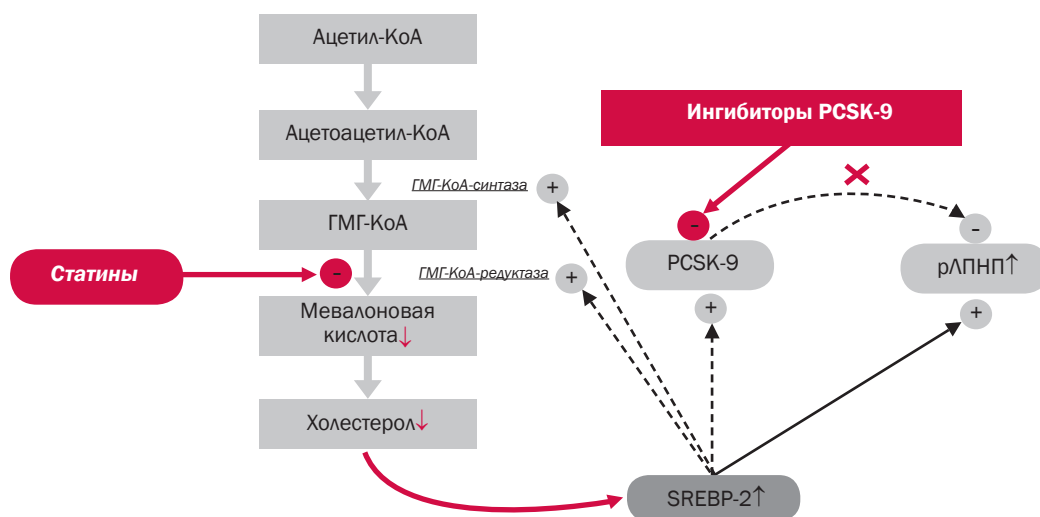


Рис. 1. Молекулярный механизм статин-индуцированного повышения PCSK-9
Здесь и в рис 2, 3: расшифровка аббревиатур дана в тексте.

ХС-ЛПНП у мышей с гиперэкспрессией гена *PCSK-9*. Авторы предположили, что PCSK-9 не только связывает и способствует разрушению уже синтезированного рЛПНП с поверхности гепатоцитов, но и ингибирует образование рЛПНП на уровне посттранскрипционных и посттрансляционных событий [20]. К.Н. Maxwell в эксперименте *in vitro*, вызывая сверхэкспрессию гена *PCSK-9* в гепатоцитах человека с помощью аденовируса, обнаружил резкое увеличение деградации как зрелого рЛПНП, так и созревающего предшественника рЛПНП при транспорте из эндоплазматического ретикулума (в компартменте пост-эндоплазматического ретикулума) [21].

Р. Costet и соавт. (2006) изучали влияние режима питания и инсулина на степень экспрессии PCSK-9 в ткани печени и концентрации этого белка в плазме крови. У мышей после 24-часового голодания произошло снижение уровня мРНК PCSK-9 на 73% в гепатоцитах, что привело к 2-кратному снижению концентрации PCSK-9 в плазме. При возобновлении питания с высоким содержанием углеводов восстанавливалась экспрессия мРНК PCSK-9 в гепатоцитах и приходила к норме концентрация PCSK-9 в плазме крови в течение 24 ч. Введение инсулина приводило к значительной активации экспрессии PCSK-9 в опытах *in vitro* и *in vivo*, что сопровождалось повышением плазменного уровня PCSK-9. На основании полученных результатов авторы предполагают, что PCSK-9 будет играть важную роль при дислипидемиях, возникающих на фоне инсулинсвязанных патологий, таких как сахарный диабет [22]. Отметим также, что результаты данного исследования объясняют получившуюся корреляцию между уровнями глюкозы и PCSK-9 в некоторых последующих исследованиях: так, в ответ на гипергликемию вырабатывается пропорциональное количество инсулина, который, в свою очередь, повышает концентрацию PCSK-9.

В последующем ученым удалось обнаружить несколько мутаций, приводящих к снижению количества PCSK-9, что, в свою очередь, обуславливало снижение ХС-ЛПНП и меньшую вероятность развития сосудистых поражений.

Примерно у 2% представителей темнокожих рас были обнаружены 2 мутации, которые сопровождаются примерно 40% снижением среднего уровня ХС-ЛПНП, однако обе эти мутации практически не встречаются у представителей белых рас. В то же время мутация в нуклеотидной позиции гена *PCSK-9* (137G-T), приводившая к замене аминокислоты аргинина на лейцин в 46-м положении полипептидной цепи, сопровождалась снижением уровня ЛПНП на 21%. Эта мутация распространена больше у представителей белых рас (3,2%), а не среди темнокожих (0,6%) [23, 24].

У исследователей возникали вопросы: если повышение уровня ЛПНП в крови, опосредованное высокой активностью PCSK-9, вызывает и утяжеляет течение ИБС, то способно ли предотвратить или смягчить это заболевание снижение ЛПНП, обусловленное пониженной активностью PCSK-9? В ряде работ было продемонстрировано, что снижение частоты коронарных поражений тесно ассоциировано со снижением уровня ЛПНП в сыворотке крови. В то же время данные отдаленных прогнозов весьма противоречивы. В 2006 г. J. Cohen и соавт., используя генетические исследования (полимеразная цепная реакция в режиме реального времени – Real-Time-PCR), изучили и описали мутации в белке PCSK-9 у 3363 темнокожих и у 9524 представителей белых рас. Эти мутации сопровождалось снижением ЛПНП на 15–28%, что способствовало достоверному снижению риска ИБС на 47–88%. На основании длительного периода наблюдения за пациентами был сделан вывод, что снижение ХС-ЛПНП, обусловленное мутациями в гене *PCSK-9*, значительно снижает риск возникновения ишемической болезни сердца (ИБС) в течение всей жизни даже при наличии множества других факторов риска [25].

Данные открытия и наблюдения имеют не только теоретическую ценность, но и большое практическое значение, оказав влияние на ход борьбы с гиперхолестеринемией. Передовые терапевтические разработки новых гиполипидемических препаратов, понижающих уровень PCSK-9, основаны на использовании моноклональных

антител, вакцин, пептидов, небольших (низкомолекулярных) молекул, антисмысловых олигонуклеотидов, малых интерферирующих РНК и др. Среди данных групп препаратов моноклональные антитела против PCSK-9 прошли определенные этапы клинических испытаний и оказались наиболее близки к использованию в рутинной клинической практике: алирокумаб (Regeneron/Sanofi), эволокумаб (Amgen), бокозикумаб (Pfizer), RG7652 (Roche/Genentech), LGT209 (Novartis) и LY3015014 (Eli Lilly) [26]. Из них алирокумаб и эволокумаб в 2015 г. получили одобрение для практического применения FDA (Food and Drug Administration) в США и EMEA (European Medicines Agency) в странах Европы. С 2016 г. данные препараты разрешены в России для лечения гипер- и дислипидемий и могут использоваться как в составе комплексной липидкорректирующей терапии в качестве дополнения к статинам/фибратам, так и в виде монотерапии и дополнения к диете. При всех преимуществах существует весомый недостаток, лимитирующий повсеместное применение, – чрезвычайно высокая стоимость [27, 28]. Несмотря на доказанное отсутствие кратковременных побочных эффектов, мало изучены долгосрочные нежелательные последствия.

Альтернативные стратегии долгосрочного ингибирования включают разработку вакцин на основе пептидов, которые индуцируют иммунную систему для выработки аутоантител против PCSK-9. Активная вакцинация по своему механизму действия сопоставима с действием вводимых моноклональных антител, которые с позиции иммунологии обеспечивают пассивный иммунитет. Однако при активном виде вакцинации создается более длительный эффект, что требует меньшее количество введений и, соответственно, экономически выгоднее. Пептидная вакцина АТ04А показала обнадеживающие результаты в экспериментах на мышах.

Антисмысловые нуклеотиды и малые интерферирующие РНК основаны на технологиях редактирования генома, ответственного за этапы биосинтеза PCSK-9: регуляция экспрессии (транскрипции), посттранскрипционных событий и трансляции PCSK-9 [29].

Помимо вышеперечисленных классов гипохолестеринемических препаратов, существуют сообщения об антихолестеринемических свойствах растительных компонентов, в том числе об их влиянии на уровни PCSK-9. Одним из наиболее изученных фитохимических веществ является кверцетин-3-глюкозид – биофлавоноид, содержащийся во многих фруктах и овощах [30]. М. Mbiay (2014) установил, что растительный флавоноид кверцетин-3-глюкозид снижает гиперхолестеринемия в клеточной культуре человеческих гепатоцитов как за счет увеличения экспрессии рЛПНП, так и за счет снижения секреции PCSK-9, что приводит к повышению поглощения частиц ЛПНП гепатоцитами, претендуя на роль эффективного гипохолестеринемического агента [31]. В экспериментальных работах на кроликах продемонстрирована способность кверцетина снижать вызванную жировой диетой гиперлипидемию, процессы перекисного окисления липидов в стенке аорты и уменьшать образование ате-

росклеротических бляшек на поверхности интимы аорты и сонных артерии [32, 33]. М. Mbiay и соавт. (2018) в недавнем исследовании также показали ослабление гиперлипидемии под действием кверцетина. У мышей, находившихся на диете с высоким содержанием ХС, дополненной кверцетин-3-глюкозидом, отмечалось снижение концентраций ХС-ЛПНП, PCSK-9 в плазме крови по сравнению с группой мышей, не получивших кверцетиновой добавки. Помимо этого, кверцетин повышал образование рЛПНП в печени и поджелудочной железе, а также ослаблял опосредованно возникшую гиперинсулинемию у подопытных животных [34]. Н.Н. Kang и соавт. в эксперименте на мышах отметили гипохолестеринемическое действие экстракта кожуры лука, который содержит большое количество флавоноидов, в основном кверцетина. Группа животных, получающих высокохолестериную диету и 100–200 мг экстракта луковой кожуры, имела значимо более низкие уровни общего ХС, ЛПНП, атерогенный индекс, печеночные триглицериды по сравнению с мышами, которые находились на высокохолестериновой диете и не получали экстракт кожуры лука. Подгруппа мышей, получающих наибольшую дозу экстракта (200 мг), отличалась наилучшими сывороточными липидными параметрами и имела значительно более высокие уровни мРНК ЛПНП в печени и фекального холестерина, что в очередной раз свидетельствует о важности растительных биофлавоноидов для повышения рЛПНП и механизме экскреции липидов по пути (печень → желчь → кишечник → кал) [35].

Некоторые исследователи отмечают, что PCSK-9 регулирует экспрессию рЛПНП не только в гепатоцитах, но и в непеченочных тканях (коре надпочечников, поджелудочной железе, жировой ткани и др.), что может вносить существенный вклад в регулирование сывороточных концентраций липопротеиновых частиц. Так, А. Roubtsova и соавт., относительно недавно обнаружили экспрессию PCSK-9 в висцеральной жировой ткани (перигонадном жире) мышей. Показано, что PCSK-9 регулирует уровни рЛПНП в жировой ткани, что свидетельствует о том, что повышенные концентрации PCSK-9 поддерживают высокий уровень холестерина за счет деградации рЛПНП, как оказалось, не только в печени, но и в жировой ткани. В то же время прирост уровней PCSK-9 ограничивает висцеральный адипогенез. Авторы также отметили, что у самок мышей уровни циркулирующего PCSK-9 были примерно в 1,5 раза выше, чем у самцов ($p < 0,0005$). Введение эстрогена (17β-эстрадиола) приводило к повышению концентрации PCSK-9 в 2 раза, а овариэктомия сопровождалась снижением мРНК PCSK-9 в 0,7 раза и выраженной депрессией ключевого фермента синтеза холестерина (ГМГ-КоА-редуктазы), которые восстанавливали свои первоначальные уровни после введения животным 17β-эстрадиола [36, 37]. Таким образом, данное исследование объясняет полученную в ходе других исследований корреляцию PCSK-9 с индексом массы тела, а также наиболее вероятную причину гендерных различий в параметрах липидного спектра и уровнях PCSK-9.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О БИОСИНТЕЗЕ И МЕТАБОЛИЗМЕ PCSK-9

Ген, содержащий и кодирующий информацию о протеине PCSK-9, имеет размер 22 т.п.н., он локализован на коротком плече хромосомы 1 в положении 1p.32.3 и состоит из 12 экзонов и 11 интронов. Экспрессия (транскрипция) гена *PCSK-9* в основном регулируется транскрипционным фактором SREBP-2, количество которого зависит от содержания жиров внутри клетки, преимущественно холестерина, и по механизму отрицательной обратной связи поддерживает интраклеточный липидный гомеостаз. 2-й активатор транскрипции, характерный, как правило, для печени, – ядерный фактор гепатоцитов (HNF-1 α). В результате транскрипции образуется про-мРНК PCSK-9, которая после посттранскрипционных модификаций (процессинга), наиболее важным из которых является вырезание интронов и сшивание экзонов (сплайсинг), превращается в мРНК PCSK-9.

На следующем этапе, который происходит в рибосомах, полинуклеотидная последовательность мРНК транслируется в цепочку аминокислот (белок). Изначально образуется незрелый предшественник – пре-про-PCSK-9, имеющий в своем составе 692 аминокислоты и состоящий из 4 доменов: сигнальный пептид, N-концевой (продомен), каталитический домен, С-концевой домен (домен, богатый гистидином и цистеином). Молекулярная масса пре-про-PCSK-9 составляет 74 кДа (рис. 2).

Последующие события созревания белка PCSK-9: частичный протеолиз, фолдинг, транспортировка, глико-

зилирование и др., объединяемые термином «этап посттрансляционных (постсинтетических) модификаций», происходят в шероховатом эндоплазматическом ретикулуме (ЭР) и в комплексе Гольджи. Важность данных событий показана в нескольких исследованиях и продолжает изучаться ввиду поиска потенциальных мишеней таргетной терапии. На рис. 3 приведены некоторые мутации, изменяющие этапы биосинтеза PCSK-9, что может приводить как к усилению, так и к угнетению активности PCSK-9.

В ЭР происходят отщепление сигнального пептида (~2кДа), состоящего из 30 аминокислот, от пре-про-PCSK-9 и образование про-PCSK-9 с молекулярной массой 72 кДа. Затем от про-PCSK-9 происходит аутокаталитическое отсоединение продомена (~14 кДа), однако он остается нековалентно связанным с каталитическим доменом и действует как компаньон, блокируя каталитическую активность, а также правильное формирование (сворачивание или фолдинг) белка про-PCSK-9, что является необходимым условием для выхода из ЭР и оптимального транспорта в сторону комплекса Гольджи. Установлено, что для обеспечения аутокаталитического отщепления продомена с частицами про-PCSK-9 в ЭР взаимодействуют синтезированные предшественники рЛПНП. В свою очередь, аутокаталитически расщепленный про-PCSK-9 выполняет роль шаперона для фолдинга (упаковки) и выхода из ЭР частиц, синтезированных частиц рЛПНП. T.B. Strom подтвердил данную гипотезу, обнаружив, что при мутациях, сопровождающихся нарушением аутокаталитического протеолиза про-PCSK-9, нарушается фолдинг рЛПНП, в результате чего они не могут выйти из ЭР

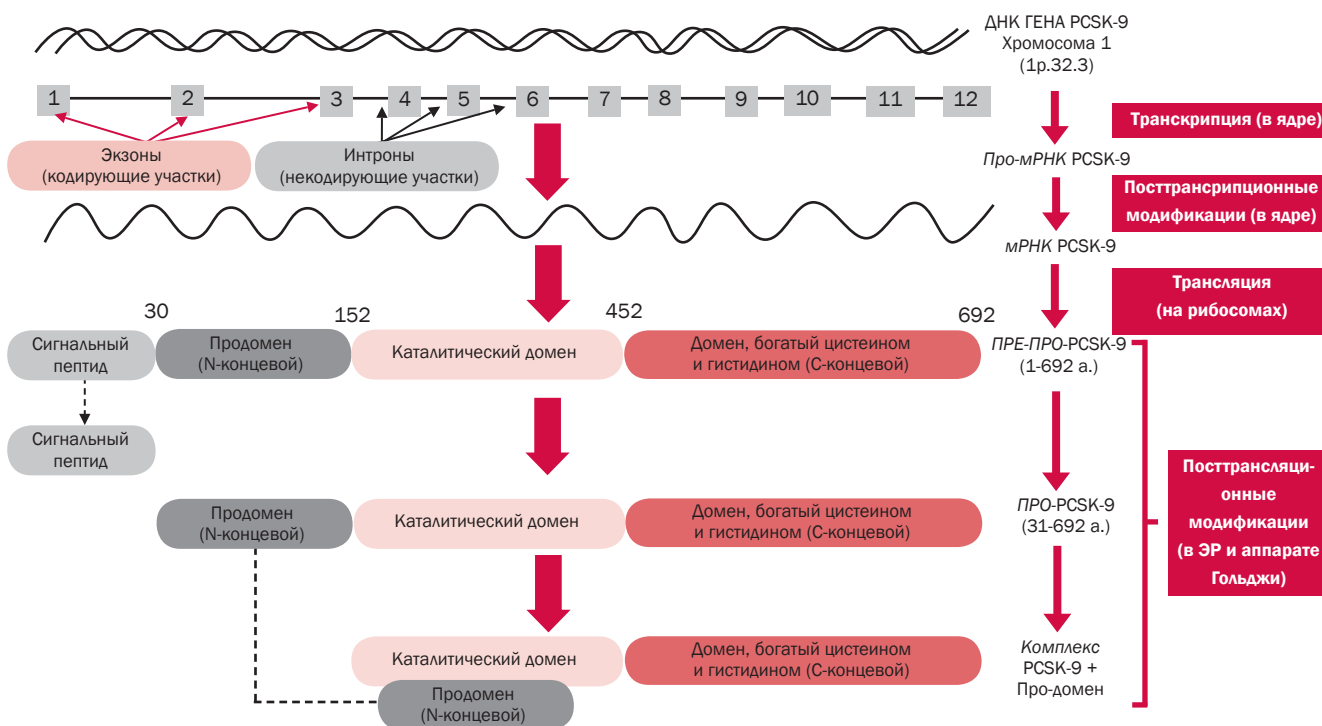


Рис. 2. Этапы биосинтеза PCSK-9
Модифицировано с использованием [29, 38] с изменениями и дополнениями.

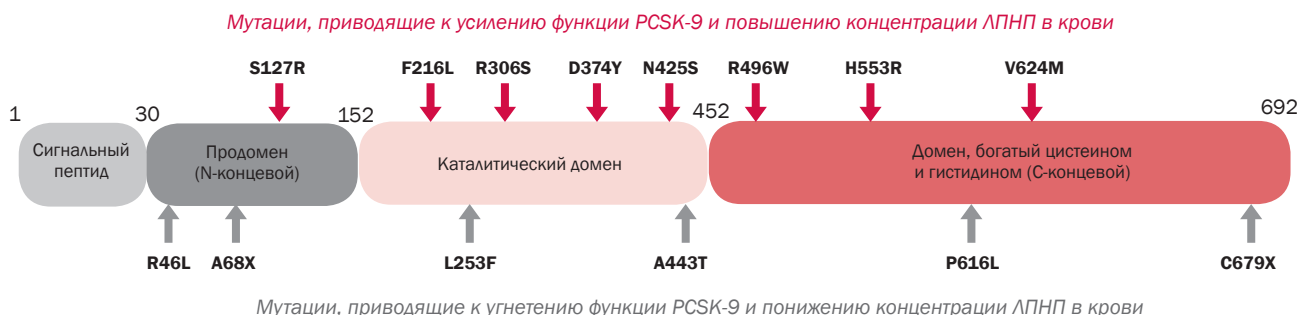


Рис. 3. Мутации, влияющие на активность PCSK-9
 Модифицировано с использованием [38, 39] с изменениями и дополнениями.

и транспортироваться к клеточной мембране [40]. Таким образом, некоторые межбелковые взаимодействия PCSK-9 и рЛПНП, происходящие в ЭР, можно рассматривать как их взаимовыгодное сотрудничество.

S. Venjannet и соавт. описали мутацию С679Х, при которой происходит потеря части продомена, что сопровождается нарушением фолдинга и высвобождения PCSK-9 из ЭР [41]. J. Cameron и соавт. с помощью секвенирования гена *PCSK-9* также выявили мутацию S462P, при которой значительная часть синтезированных белковых молекул PCSK-9 в результате нарушенного фолдинга не могли выйти из ЭР и оставались там. Только небольшое количество PCSK-9 высвобождалось из ЭР, однако результаты проточной цитометрии показали, что данный мутантный белок не способен разрушать рЛПНП [42].

Из ЭР про-PCSK-9 затем транспортируется в комплекс Гольджи, причем продомен, который по-прежнему нековалентно присоединен к каталитическому домену, играет важную роль, блокируя присоединение других белков и пептидов, а также защищая PCSK-9 от расщепления другими внутриклеточными протеазами, в частности от фурина, который, кстати, является представителем того же, что и PCSK-9, семейства пропротеиновых конвертаз. Сообщается, что при 2 мутациях А443Т и С679Х повышается восприимчивость к расщеплению фурином, что сопровождается укорочением жизни молекулы PCSK-9 и пониженной способностью к разрушению рЛПНП. Поэтому исследователи предлагают разработку группы препаратов, модулирующих действие фурина, что можно будет использовать для лечения дислипидемий [41].

Транспортировка про-PCSK-9 из эндоплазматического ретикула в аппарат Гольджи зависит от белка SEC24A, который необходим для формирования транспортных везикул (пузырьков), внутри которых и будет находиться про-PCSK-9. По данным W.X. Chen и соавт., у мышей с дефицитом белка SEC24A снижается секреция PCSK-9 и увеличивается количество рЛПНП в печени, что приводит к снижению ХС-ЛПНП [43]. Фармакологическое ингибирование белка SEC24A может быть альтернативным подходом для ограничения секреции PCSK-9.

В аппарате Гольджи происходит окончательное отсоединение продомена и гликозилирование (присоединение углеводного фрагмента), в результате чего образует-

ся зрелая молекула гликопротеина PCSK-9. Параллельно с созреванием PCSK-9 в комплексе Гольджи происходит созревание синтезированных рЛПНП. Учитывая это, предполагается, что процесс захвата и разрушения частиц рЛПНП начинается уже в комплексе Гольджи под действием зрелого белка PCSK-9 [44].

Недавно было обнаружено, что в аппарате Гольджи с белком PCSK-9 взаимодействует белок сортилин. С. Gustafsen и соавт. установили в когорте здоровых людей, что концентрации PCSK-9 и сортилина в плазме крови положительно коррелировали. Кроме того, в экспериментальных моделях у мышей с инактивированием гена сортилина *SORT1* наблюдалось снижение концентрации PCSK-9 в плазме крови, в то время как избыточная экспрессия *SORT1* сопровождалась повышением плазменных уровней PCSK-9. На основании данных наблюдений исследователи считают, что сортилин необходим для транспортировки PCSK-9 к клеточной мембране и его секреции во внеклеточное пространство (кровь). Учитывая, что сортилин выделяется в количествах, пропорциональных PCSK-9, предполагается его дальнейшее использование в качестве биомаркера, что нуждается в дальнейшем изучении и уточнении [45].

В ряде исследований отмечается, что сортилин представляет собой многообещающую терапевтическую мишень при дислипидемиях. Так, С. Chen и соавт. сообщают, что нокаутирование гена сортилина и использование фармакологических ингибиторов сортилина у мышей с экспериментально имитированной/индуцированной гиперхолестеринемией, приводят к снижению уровня ХС в плазме. Помимо этого, отмечаются уменьшение количества триглицеридов в печени и ослабление стеатоза у сортилин-дефицитных мышей по сравнению с контрольной группой мышей, не получавших фармакологической поддержки [46, 47].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ PCSK-9: ЛИПИДНЫЕ И НЕЛИПИДНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Синтезированный в гепатоците и вышедший в циркуляцию PCSK-9 связывается с рЛПНП на клеточной мембране гепатоцитов, что приводит к его интернализации

(погружению) посредством эндоцитоза в цитоплазму, после чего комплекс PCSK-9–рЛПНП захватывается и разрушается лизосомами. Чем больше PCSK-9 образовалось в клетке, тем выше его концентрация в плазме/сыворотке крови и тем больше он захватит рЛПНП и заберет с собой на лизосомную деградацию и тем меньше рЛПНП останется на клеточной мембране.

Помимо основной роли PCSK-9, выполняемой на поверхности гепатоцита, есть основания полагать, что данный белок нарушает образование рЛПНП на уровне посттрансляционных модификаций, происходящих в эндоплазматическом ретикулуме, аппарате Гольджи и на этапе транспорта рЛПНП к поверхности гепатоцита [20, 21, 44].

Уменьшенное содержание на поверхности гепатоцитов числа рЛПНП, являющихся главными местами связывания циркулирующих атерогенных частиц, приводит к более длительной циркуляции ЛПНП в крови и к возникновению гиперхолестеринемии.

Иными словами, те частицы ХС-ЛПНП, которым не достанется (не хватит) одноименных рецепторов, не смогут прикрепиться к мембране, попасть внутрь гепатоцита и удалиться из организма по пути гепатоцит → желчь → кишечник → каловые массы, а продолжат циркулировать и накапливаться, что, однако, не безобидно ввиду последующей избыточной доставки ХС в стенки сосудов. В подобных условиях нарушается равновесие между скоростью доставки ХС и скоростью уборки макрофагмискевенджерерами, что в конечном итоге приведет к их перегрузке и трансформации в «пенистые» клетки, что является одним из ключевых факторов запуска и прогрессирования атеросклеротического процесса.

Учитывая, что количество ЛПНП в сыворотке крови обратно пропорционально числу (плотности) одноименных рецепторов, можно сказать, что степень тяжести мутации (клиническое течение) определяется количеством рЛПНП на поверхности гепатоцитов. Так, мутации при СГХС, усиливающие активность PCSK-9 на столько, что все рЛПНП оказываются разрушены и полностью отсутствуют на клеточной мембране, как правило, нежизнеспособны и заканчиваются смертью в детском и молодом возрасте от сердечно-сосудистых катастроф.

Важно отметить, что гликопротеин PCSK-9 обладает немалым количеством нелипидных эффектов. Среди них жизненно значение могут иметь процессы регенерации ряда органов, в частности печени, центральной нервной системы, почек и др., что может поставить вопросы учета агрессивности терапии (подбор дозы) ингибиторов PCSK-9 у определенных категорий пациентов: с хроническими заболеваниями и сниженными компенсаторными возможностями данных органов [5, 6, 8, 9]. Краткосрочные побочные воздействия в клинических исследованиях не наблюдали, однако долгосрочные эффекты еще мало изучены и требуют дальнейшего уточнения.

Другая группа нелипидных эффектов PCSK-9, весьма вероятно, способствует прогрессированию атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний за счет воспалительных реакций, стресса, гликемии, системы гемостаза,

стеатоза (жировой дистрофии печени) и др. Некоторые исследователи направили свои усилия на раскрытие и уточнение молекулярных механизмов, лежащих в основе нелипидных эффектов PCSK-9.

H. Lan и соавт. (2010) обнаружил, что PCSK-9, независимо от влияния на поглощение холестерина, играет роль в процессах убиквитирования белков, в метаболизме ксенобиотиков, клеточном цикле, воспалении и стрессовой реакции [48].

Другая группа исследователей оценила влияние PCSK-9 на системную инфекцию, воспаление и состояние системы коагуляции при сепсисе. Избыточная концентрация PCSK-9 утяжеляет полиорганную патологию за счет усиления гиперкоагуляции и воспаления, а ингибирование PCSK-9, напротив, снижает гиперкоагуляцию, воспаление и вероятность смерти [49]. Участие PCSK-9 в воспалительной реакции подтверждено работами K.R. Walley и соавт., обнаружившими снижение продукции воспалительных цитокинов [фактора некроза опухоли- α , фактора хемоаттаксиса моноцитов-1, интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-10 и др.] у мышей с нокаутированным геном PCSK-9. Учитывая, что данные воспалительные цитокины играют одну из ведущих ролей в этиологии и патогенезе атеросклеротического воспаления, ингибирование PCSK-9, помимо улучшения параметров липидного спектра, будет замедлять ход атеросклероза за счет ограничения воспалительной реакции в атеросклеротической бляшке [50].

В группе мышей с смоделированным перитонитом при введении ингибиторов PCSK-9 уменьшались показатели воспаления (концентрации цитокинов) и улучшалась выживаемость при сравнении с группой мышей, не получивших данной фармакологической поддержки [51].

Примечательно, что патогенные липиды микроорганизмов, такие как эндотоксин (липолисахарид) грамотрицательных бактерий и липотейхоевая кислота грамположительных микробов, адсорбируются и переносятся частицами ЛПНП в печень, откуда, попадая в желчь и кишечник, выводятся из организма. Поэтому блокирование PCSK-9 станет полезной терапевтической стратегией у пациентов с сепсисом, так как будет предотвращать разрушение рЛПНП и увеличивать клиренс патогенных липидов [52].

Учитывая наблюдения об улучшении выживаемости у животных с сепсисом при ингибировании PCSK-9, K.R. Genga и соавт. (2019) исследовали долгосрочный прогноз в группе из 342 пациентов, которые выжили через 28 дней после госпитализации с сепсисом в больницах Ванкувера (Канада). Всем пациентам было проведено генотипирование методом Real-Time PCR. В группе пациентов с аллелями гена PCSK-9, приводящими к снижению его активности и концентрации, наблюдалось ускоренное снижение количества нейтрофилов ($p=0,010$), уменьшался риск однолетней смертности или реадмиссии, связанной с инфекцией ($p=0,006$) [53].

K.R. Feingold и соавт. в экспериментальном исследовании на лабораторных мышах установили, что воспаление стимулирует экспрессию PCSK-9 в печени и почках. В ответ на введение эндотоксина кишечной палочки

(*E. coli*) (липополисахарида) концентрация мРНК PCSK-9 в печени возрастала в 2,5 раза в течение 4 ч и в 12,5 раза в течение 38 ч. Авторы предполагают, что PCSK-9 играет роль в защите данных органов от инфекционного воспаления [54]. Тем не менее следует учитывать, что в подобных условиях настолько возросшая экспрессия PCSK-9 приведет к инактивации значительного числа рЛПНП и к повышению сывороточной концентрации ХС-ЛПНП, что указывает на явную связь между поражением тяжелыми инфекционно-воспалительными процессами с повреждением сосудов и последующим запуском атеросклероза.

S. Li и соавт. (2014) обнаружили ассоциацию уровней PCSK-9 с количеством лейкоцитов и их подтипами, на основании чего предполагают потенциальное участие PCSK-9 в развитии у пациентов с ИБС хронического воспаления, которое играет важную роль в прогрессировании атеросклеротического процесса [55].

Сообщается об экспрессии PCSK-9 в атеросклеротической бляшке, которая, по всей видимости, играет роль в атеросклеротическом воспалении, в частности активирует макрофаги для выработки цитокинов, которые, в свою очередь, будут дополнительно способствовать миграции моноцитов в сосудистую стенку, запуская патогенетический порочный круг. В исследовании ATHEROREMO-IVUS изучалась взаимосвязь между сывороточными уровнями PCSK-9 и данными внутрисосудистого ультразвукового исследования с функцией виртуальной гистологии (IVUS-VH) у 581 пациента с ОКС. Обнаружилась взаимосвязь концентраций PCSK-9 с фракцией и количеством ткани некротического ядра при коронарном атеросклерозе, вне зависимости от уровня ХС-ЛПНП и использования статинов. Это свидетельствует о том, что PCSK-9 может напрямую стимулировать воспалительный процесс в атеросклеротической бляшке независимо от параметров липидного спектра [56].

B. Genser и соавт. (2016) провели проспективное исследование для оценки прогностической ценности уровней PCSK-9 в плазме у большого количества пациентов ($n=2030$), доставленных с ОКС в больницы Швейцарии. Высокие концентрации PCSK-9 при поступлении были связаны с острофазовым воспалением (концентрацией CRP) и гиперхолестеринемией [57].

T. Ueland и соавт. (2018) сообщают о повышении уровней PCSK-9 у пациентов, доставленных с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST. Повышенные уровни PCSK-9 ассоциировали с количеством нейтрофилов ($r=0,24$; $p=0,009$). Введение тоцилизумаба – препарата, блокирующего рецепторы к одному из главных воспалительных цитокинов (ИЛ-6), способствовало снижению количества нейтрофилов и концентрации PCSK-9. Авторы считают, что пациентам с ОКС будет полезна терапия анти-ИЛ-6 для коррекции уровней PCSK-9 при наличии острофазовой воспалительной реакции [58].

В нескольких исследованиях показана взаимосвязь PCSK-9 с системой гемостаза. S. Li и соавт. отметили корреляцию между концентрацией PCSK-9 как с количеством тромбоцитов ($r=0,218$; $p<0,001$), так и с тромбоцитарным индексом – тромбокритом ($r=0,250$; $p<0,001$) у 330 пациентов со стабильной ИБС [59].

У мышей с более высокой концентрацией PCSK-9 отмечали более высокие уровни маркера свертывания крови – тромбин-антитромбиновых комплексов и пониженные концентрации антикоагулянтного протеина С, что указывает на связь между повышенными концентрациями PCSK-9 и гиперкоагуляцией [49]. У мышей с нокаутированным геном PCSK-9 наблюдали менее выраженные артериальные и венозные тромбозы. У пациентов с ОКС, получающих ингибиторы пуринергических рецепторов тромбоцитов (P2Y₁₂), обнаружена взаимосвязь между сывороточными концентрациями PCSK-9 и остаточной реактивностью тромбоцитов [60].

E. Ochoa E. и соавт. недавно сообщили о взаимосвязи полиморфизма гена PCSK-9 (*rs562556*), усиливающего функцию белка PCSK-9, с наличием циркулирующих в крови антифосфолипидных антител, что свидетельствует о повышенной склонности к тромбообразованию и может рассматриваться как фактор риска развития инфаркта миокарда. Антифосфолипидные антитела являются диагностическим критерием антифосфолипидного синдрома – сложного аутоиммунного заболевания, основной причиной смертности которого является тромбоз [61]. Изучение конкретной роли PCSK-9 в процессах гемостаза представляет дальнейший интерес.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чаулин Алексей Михайлович (Chaulin Aleksey M.) – врач клинической лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», ассистент кафедры гистологии и эмбриологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

E-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-2712-0227>

Дупляков Дмитрий Викторович (Duplyakov Dmitriy V.) – доктор медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

E-mail: duplyakov@yahoo.com

<https://orcid.org/0000-0002-6453-2976>

ЛИТЕРАТУРА

1. Buja L.M., Nikolai N. Anitschkow and the lipid hypothesis of atherosclerosis // *Cardiovasc. Pathol.* 2014. Vol. 23, N 3. P. 183–184. doi: 10.1016/j.carpath.2013.12.004.
2. Кухарчук В.В., Бажан С.С. Пропропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) – регулятор экспрессии рецепторов липопротеинов низкой плотности // *Атеросклероз и дислипидемии.* 2013. № 2 (11). С. 19–25.
3. Goldstein J.L., Brown M.S. The LDL receptor // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009. Vol. 29, N 4. P. 431–438. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.179564.
4. Basak A. Inhibitors of proprotein convertases // *J. Mol. Med.* 2005. Vol. 83, N 11. P. 844–855. doi: 10.1007/s00109-005-0710-0.
5. Seidah N.G., Benjannet S., Wickham L., Marcinkiewicz J. et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2003. Vol. 100, N 3. P. 928–933. doi: 10.1073/pnas.0335507100.
6. Poirier S., Prat A., Marcinkiewicz E., Paquin J. et al. Implication of the proprotein convertase NARC-1/PCSK9 in the development of the nervous system // *J. Neurochem.* 2006. Vol. 98, N 3. P. 838–850. doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.03928.x.
7. Abifadel M., Varret M., Rabes J.P., Allard D. et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia // *Nat. Genet.* 2003. Vol. 34, N 2. P. 154–156. doi: 10.1038/ng1161.
8. Abifadel M., Rabes J.P., Devillers M., Munnich A. et al. Mutations and polymorphisms in the proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) gene in cholesterol metabolism and disease // *Hum. Mutat.* 2009. Vol. 30, N 4. P. 520–529. doi: 10.1002/humu.20882.
9. Abifadel M., Guerin M., Benjannet S., Rabes J.P. et al. Identification and characterization of new gain-of-function mutations in the PCSK9 gene responsible for autosomal dominant hypercholesterolemia // *Atherosclerosis.* 2012. Vol. 223, N 2. P. 394–400. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.04.006.
10. Кукава Н.Г. Ассоциация полиморфизмов в белок-кодирующих генах и уровня экспрессии микроРНК с развитием инфаркта миокарда и долгосрочный прогноз после инфаркта миокарда по данным проведенного генетического анализа: дис. ... канд. мед. наук. М., 2017. 140 с.
11. Miyake Y., Kimura R., Kokubo Y., Okayama A. et al. Genetic variants in PCSK9 in the Japanese population: rare genetic variants in PCSK9 might collectively contribute to plasma LDL cholesterol levels in the general population // *Atherosclerosis.* 2008. Vol. 196, N 1. P. 29–36. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.12.035.
12. Norata G.D., Garlaschelli K., Grigore L., Raselli S. et al. Effects of PCSK9 variants on common carotid artery intima media thickness and relation to ApoE alleles // *Atherosclerosis.* 2010. Vol. 208, N 1. P. 177–182. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.06.023.
13. Hsu L.A., Teng M.S., Ko Y.L., Chang C.J. et al. The PCSK9 gene E670G polymorphism affects low-density lipoprotein cholesterol levels but is not a risk factor for coronary artery disease in ethnic Chinese in Taiwan // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2009. Vol. 47, N 2. P. 154–158. doi: 10.1515/CCLM.2009.032.
14. Al-Mohaisen M.A., Ignaszewski M.J., Frohlich J., Ignaszewski A.P. Statin-associated muscle adverse events: update for clinicians // *Sultan Qaboos Univ. Med. J.* 2016. Vol. 16, N 4. P. e406–e415. doi: 10.18295/squmj.2016.16.04.002.
15. Stroes E.S., Thompson P.D., Corsini A., Vladutiu G.D. et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy – European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management // *Eur. Heart J.* 2015. Vol. 36, N 17. P. 1012–1022. doi: 10.1093/eurheartj/ehv043.
16. Maxwell K.N., Soccio R.E., Duncan E.M., Sehayek E. et al. Novel putative SREBP and LXR target genes identified by microarray analysis in liver of cholesterol-fed mice // *J. Lipid. Res.* 2003. Vol. 44, N 11. P. 2109–2119. doi: 10.1194/jlr.M300203-JLR200.
17. Dubuc G., Chamberland A., Wassef H., Davignon J. et al. Statins upregulate PCSK9, the gene encoding the proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase-1 implicated in familial hypercholesterolemia // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004. Vol. 24, N 8. P. 1454–1459. doi: 10.1161/01.ATV.0000134621.14315.43.
18. Careskey H.E., Davis R.A., Alborn W.E., Troutt J.S. et al. Atorvastatin increases human serum levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 // *J. Lipid. Res.* 2008. Vol. 49, N 2. P. 394–398. doi: 10.1194/jlr.M700437-JLR200.
19. Rashid S., Curtis D.E., Garuti R., Anderson N.N. et al. Decreased plasma cholesterol and hypersensitivity to statins in mice lacking Pcsk9 // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2005. Vol. 102, N 15. P. 5374–5379. URL: <https://doi.org/10.1073/pnas.0501652102>.
20. Park S.W., Moon Y.A., Horton J.D. Post-transcriptional regulation of low density lipoprotein receptor protein by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9a in mouse liver // *J. Biol. Chem.* 2004. Vol. 279, N 48. P. 50 630–50 638. doi: 10.1074/jbc.M410077200.
21. Maxwell K.N., Fisher E.A., Breslow J.L. Overexpression of PCSK9 accelerates the degradation of the LDLR in a post-endoplasmic reticulum compartment // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2005. Vol. 102, N 6. P. 2069–2074. doi: 10.1073/pnas.0409736102.
22. Costet P., Cariou B., Lambert G., Lalanne F. et al. Hepatic PCSK9 expression is regulated by nutritional status via insulin and sterol regulatory element-binding protein 1c // *J. Biol. Chem.* 2006. Vol. 281, N 10. P. 6211–6218. doi: 10.1074/jbc.M508582200.
23. Kotowski I.K., Pertsemlidis A., Luke A., Cooper R.S. et al. A spectrum of PCSK9 alleles contributes to plasma levels of low-density lipoprotein cholesterol // *Am. J. Hum. Genet.* 2006. Vol. 78, N 3. P. 410–422. doi: 10.1086/500615.
24. Cohen J.C., Pertsemlidis A., Kotowski I.K., Graham R. et al. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9 // *Nat. Genet.* 2005. Vol. 37, N 2. P. 161–165. doi: 10.1038/ng1509.
25. Cohen J.C., Boerwinkle E., Mosley T.H. Jr, Hobbs H.H. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 354, N 12. P. 1264–1272. doi: 10.1056/NEJMoa054013.
26. Коулан Н., Мамедов М.Н. Перспективы новой тактики липид-снижающей терапии: клиническая эффективность и профиль безопасности ингибиторов пропротеин/конвертазы субтилизин/кексина типа 9 // *Международ. журн. сердца и сосуда. забол.* 2016. Т. 4, № 11. С. 3–7.
27. Павлова Т.В., Дупляков Д.В., Воронцова С.А., Гусева Г.Н. Перспективы ведения пациентов со стабильным течением атеросклероза // *Кардиология: новости, мнения, обучение.* 2018. Т. 6, № 2. С. 9–14. doi: 10.24411/2309-1908-2018-12001.
28. Ежов М.В. Последние достижения в ведении атеросклероза и гиперлипидемии // *Мед. совет.* 2015. № 7. С. 5–10. doi: 10.21518/2079-701X-2017-4-5-10.
29. Nishikido T., Ray K.K. Non-antibody approaches to proprotein convertase subtilisin kexin 9 inhibition: siRNA, antisense oligonucleotides, adnectins, vaccination, and new attempts at small-molecule inhibitors based on new discoveries // *Front. Cardiovasc. Med.* 2019. Vol. 5. P. 199. doi: 10.3389/fcvm.2018.00199.
30. Romano B., Pagano E., Montanaro V., Fortunato A.L. et al. Novel insights into the pharmacology of flavonoids // *Phytother. Res.* 2013. Vol. 27, N 11. P. 1588–1596. doi: 10.1002/ptr.5023.
31. Mbikay M., Sirois F., Simoes S., Mayne J. et al. Quercetin-3-glucoside increases low-density lipoprotein receptor (LDLR) expression, attenuates proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) secretion, and stimulates LDL uptake by Huh7 human hepatocytes in culture // *FEBS Open Bio.* 2014. Vol. 4. P. 755–762. doi: 10.1016/j.fob.2014.08.003.
32. Juzwiak S., Wojcicki J., Mokrzycki K., Marchlewicz M. et al. Effect of quercetin on experimental hyperlipidemia and atherosclerosis in rabbits // *Pharmacol. Rep.* 2005. Vol. 57, N 5. P. 604–609. PMID: 16227643.
33. Kamada C., da Silva E.L., Ohnishi-Kameyama M., Moon J.H. et al. Attenuation of lipid peroxidation and hyperlipidemia by quercetin glucoside in the aorta of high cholesterol-fed rabbit // *Free Radic. Res.* 2005. Vol. 39, N 2. P. 185–194. doi: 10.1080/10715760400019638.
34. Mbikay M., Mayne J., Sirois F., Fedoryak O. et al. Mice fed a high-cholesterol diet supplemented with quercetin-3-glucoside show attenuated hyperlipidemia and hyperinsulinemia associated with differential regulation of PCSK9 and LDLR in their liver and pancreas // *Mol. Nutr. Food Res.* 2018. Vol. 62, N 9. Article ID e1700729. doi: 10.1002/mnfr.201700729.
35. Kang H.J., Pichiah P.B.T., Abinaya R.V., Sohn H.S. et al. Hypocholesterolemic effect of quercetin-rich onion peel extract in

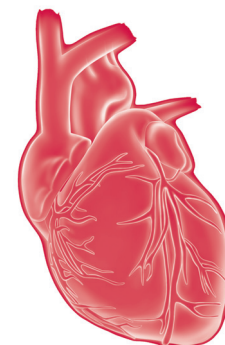
- C57BL/6J mice fed with high cholesterol diet // *Food Sci. Biotechnol.* 2016. Vol. 25, N 3. P. 855–860. doi: 10.1007/s10068-016-0141-4.
36. Roubtsova A., Munconda M.N., Awan Z., Marcinkiewicz J. et al. Circulating proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) regulates VLDLR protein and triglyceride accumulation in visceral adipose tissue // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011. Vol. 31, N 4. P. 785–791. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.220988.
37. Roubtsova A., Chamberland A., Marcinkiewicz J., Essalmani R. et al. PCSK9 deficiency unmasks a sex- and tissue-specific subcellular distribution of the LDL and VLDL receptors in mice // *J. Lipid. Res.* 2015. Vol. 56, N 11. P. 2133–2142. doi: 10.1194/jlr.M061952.
38. Awan Z., Baass A., Genes J. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): lessons learned from patients with hypercholesterolemia // *Clin. Chem.* 2014. Vol. 60, N 11. P. 1380–1389. doi: 10.1373/clinchem.2014.225946.
39. Horton J.D., Cohen J.C., Hobbs H.H. Molecular biology of PCSK9: its role in LDL metabolism // *Trends Biochem. Sci.* 2007. Vol. 32, N 2. P. 71–77. doi: 10.1016/j.tibs.2006.12.008.
40. Strom T.B., Tveten K., Leren T.P. PCSK9 acts as a chaperone for the LDL receptor in the endoplasmic reticulum // *Biochem. J.* 2014. Vol. 457, N 1. P. 99–105. doi: 10.1042/BJ20130930.
41. Benjannet S., Rhainds D., Hamelin J., Nassoury N. et al. The proprotein convertase (PC) PCSK9 is inactivated by furin and/or PC5/6A: functional consequences of natural mutations and post-translational modifications // *J. Biol. Chem.* 2006. Vol. 281, N 41. P. 30 561–30 572. doi: 10.1074/jbc.M606495200.
42. Cameron J., Holla O.L., Laerdahl J.K., Kulseth M.A. et al. Mutation S462P in the PCSK9 gene reduces secretion of mutant PCSK9 without affecting the autocatalytic cleavage // *Atherosclerosis.* 2009. Vol. 203, N 1. P. 161–165. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.10.007.
43. Chen X.W., Wang H., Bajaj K., Zhang P. et al. SEC24A deficiency lowers plasma cholesterol through reduced PCSK9 secretion // *eLife.* 2013. Vol. 2. Article ID e00444. doi: 10.7554/eLife.00444.
44. Попова А.Б., Нозадзе Д.Н., Сергиенко И.В. Роль PCSK9 в генезе развития сердечно-сосудистых заболеваний // *Атеросклероз и дислипидемии.* 2016. № 3 (24). С. 5–14.
45. Gustafsen C., Kjolby M., Nyegaard M., Mattheisen M. et al. The hypercholesterolemia-risk gene SORT1 facilitates PCSK9 secretion // *Cell Metab.* 2014. Vol. 19, N 2. P. 310–318. doi: 10.1016/j.cmet.2013.12.006.
46. Chen C., Li J., Matye D.J., Wang Y. et al. Hepatocyte sortilin 1 knockout and treatment with a sortilin 1 inhibitor reduced plasma cholesterol in Western diet-fed mice // *J. Lipid. Res.* 2019. Vol. 60, N 3. P. 539–549. doi: 10.1194/jlr.M089789.
47. Gao A., Cayabyab F.S., Chen X., Yang J. et al. Implications of sortilin in lipid metabolism and lipid disorder diseases // *DNA Cell Biol.* 2017. Vol. 36, N 12. P. 1050–1061. doi: 10.1089/dna.2017.3853.
48. Lan H., Pang L., Smith M.M., Levitan D. et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) affects gene expression pathways beyond cholesterol metabolism in liver cells // *J. Cell. Physiol.* 2010. Vol. 224, N 1. P. 273–281. doi: 10.1002/jcp.22130.
49. Dwivedi D.J., Grin P.M., Khan M., Prat A. et al. Differential expression of PCSK9 modulates infection, inflammation, and coagulation in a murine model of sepsis // *Shock.* 2016. Vol. 46, N 6. P. 672–680. doi: 10.1097/SHK.0000000000000682.
50. Walley K.R., Francis G.A., Opal S.M., Stein E.A. et al. The central role of Pcsk9 in septic pathogen lipid transport and clearance // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015. Vol. 191, N 11. P. 1275–1286. doi: 10.1164/rccm.201505-0876CI.
51. Walley K.R., Thain K.R., Russell J.A., Reilly M.P. et al. Pcsk9 is a critical regulator of the innate immune response and septic shock outcome // *J. Cell. Transl. Med.* 2014. Vol. 6, N 258: P. 258ra143. doi: 10.1126/scitranslmed.3008782.
52. Walley K.R. Role of lipoproteins and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in endotoxin clearance in sepsis // *Curr. Opin. Crit. Care.* 2016. Vol. 22, N 5. P. 464–469. doi: 10.1097/MCC.0000000000000351.
53. Genga K.R., Lo C., Cirstea M.S., Leitao Filho F.S. et al. Impact of PCSK9 loss-of-function genotype on 1-year mortality and recurrent infection in sepsis survivors // *EBioMedicine.* 2018. Vol. 38. P. 257–264. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.11.032.
54. Feingold K.R., Moser A.H., Shigenaga J.K., Patzek S.M. et al. Inflammation stimulates the expression of PCSK9 // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008. Vol. 374, N 2. P. 341–344. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.07.023.
55. Li S., Guo Y.L., Xu R.X., Zhang Y. et al. Association of plasma PCSK9 levels with white blood cell count and its subsets in patients with stable coronary artery disease // *Atherosclerosis.* 2014. Vol. 234, N 2. P. 441–445. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.001.
56. Cheng J.M., Oemrawsingh R.M., Garcia-Garcia H.M., Boersma E. et al. PCSK9 in relation to coronary plaque inflammation: results of the ATHEROREMO-IVUS study // *Atherosclerosis.* 2016. Vol. 248. P. 117–122. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.010.
57. Gencer B., Montecucco F., Nanchen D., Carbone F. et al. Prognostic value of PCSK9 levels in patients with acute coronary syndromes // *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37, N 6. P. 546–553. doi: 10.1093/eurheartj/ehv637.
58. Ueland T., Kleveland O., Michelsen A.E., Wiseth R. et al. Serum PCSK9 is modified by interleukin-6 receptor antagonism in patients with hypercholesterolaemia following non-ST-elevation myocardial infarction // *Open Heart.* 2018. Vol. 5, N 2. Article ID e000765. doi: 10.1136/openhrt-2017-000765.
59. Li S., Zhu C.G., Guo Y.L., Xu R.X. et al. The relationship between the plasma PCSK9 levels and platelet indices in patients with stable coronary artery disease // *J. Atheroscler. Thromb.* 2015. Vol. 22, N 1. P. 76–84. doi: 10.5551/jat.25841.
60. Paciullo F., Momi S., Gresele P. PCSK9 in haemostasis and thrombosis: possible pleiotropic effects of PCSK9 inhibitors in cardiovascular prevention // *Thromb. Haemostas.* 2019. Vol. 119, N 3. P. 359–367. doi: 10.1055/s-0038-1676863.
61. Ochoa E., Iriando M., Manzano C., Fullaondo A. et al. LDLR and PCSK9 are associated with the presence of antiphospholipid antibodies and the development of thrombosis in aPLA carriers // *PLoS One.* 2016. Vol. 11, N 1. Article ID e0146990. doi: 10.1371/journal.pone.0146990.

REFERENCES

1. Buja L.M., Nikolai N. Anitschkow and the lipid hypothesis of atherosclerosis. *Cardiovasc Pathol.* 2014; 23 (3): 183–84. doi: 10.1016/j.carpath.2013.12.004.
2. Kukharchuk V.V., Bajan S.S. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) – control the expression of low density lipoprotein receptor. *Atherosclerosis i dislipidemii [Atherosclerosis and Dyslipidemia].* 2013; 2 (11): 19–25. (in Russian)
3. Goldstein J.L., Brown M.S. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 29 (4): 431–8. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.179564.
4. Basak A. Inhibitors of proprotein convertases. *J Mol Med.* 2005; 83 (11): 844–55. doi: 10.1007/s00109-005-0710-0.
5. Seidah N.G., Benjannet S., Wickham L., Marcinkiewicz J., et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100 (3): 928–33. doi: 10.1073/pnas.0335507100.
6. Poirier S., Prat A., Marcinkiewicz E., Paquin J., et al. Implication of the proprotein convertase NARC-1/PCSK9 in the development of the nervous system. *J Neurochem.* 2006; 98 (3): 838–50. doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.03928.x.
7. Abifadel M., Varret M., Rabes J.P., Allard D., et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003; 34 (2): 154–6. doi: 10.1038/ng1161.
8. Abifadel M., Rabes J.P., Devillers M., Munnich A., et al. Mutations and polymorphisms in the proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) gene in cholesterol metabolism and disease. *Hum Mutat.* 2009; 30 (4): 520–9. doi: 10.1002/humu.20882.
9. Abifadel M., Guerin M., Benjannet S., Rabes J.P., et al. Identification and characterization of new gain-of-function mutations in the PCSK9 gene responsible for autosomal dominant hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2012; 223 (2): 394–400. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.04.006.
10. Kukava N.G. Association of polymorphisms in protein-coding genes and microRNA expression level with myocardial infarction development and long-term prognosis after myocardial infarction according to genetic analysis: *Diss. Moscow, 2017: 140 p.* (in Russian)

11. Miyake Y., Kimura R., Kokubo Y., Okayama A., et al. Genetic variants in PCSK9 in the Japanese population: rare genetic variants in PCSK9 might collectively contribute to plasma LDL cholesterol levels in the general population. *Atherosclerosis*. 2008; 196 (1): 29–36. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.12.035.
12. Norata G.D., Garlaschelli K., Grigore L., Raselli S., et al. Effects of PCSK9 variants on common carotid artery intima media thickness and relation to ApoE alleles. *Atherosclerosis*. 2010; 208 (1): 177–82. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.06.023.
13. Hsu L.A., Teng M.S., Ko Y.L., Chang C.J., et al. The PCSK9 gene E670G polymorphism affects low-density lipoprotein cholesterol levels but is not a risk factor for coronary artery disease in ethnic Chinese in Taiwan. *Clin Chem Lab Med*. 2009; 47 (2): 154–8. doi: 10.1515/CCLM.2009.032.
14. Al-Mohaisen M.A., Ignaszewski M.J., Frohlich J., Ignaszewski A.P. Statin-associated muscle adverse events: update for clinicians. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2016; 16 (4): e406–15. doi: 10.18295/squmj.2016.16.04.002.
15. Stroes E.S., Thompson P.D., Corsini A., Vladutiu G.D., et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy – European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015; 36 (17): 1012–22. doi: 10.1093/eurheartj/ehv043.
16. Maxwell K.N., Soccio R.E., Duncan E.M., Sehayek E., et al. Novel putative SREBP and LXR target genes identified by microarray analysis in liver of cholesterol-fed mice. *J Lipid Res*. 2003; 44 (11): 2109–19. doi: 10.1194/jlr.M300203-JLR200.
17. Dubuc G., Chamberland A., Wassef H., Davignon J., et al. Statins upregulate PCSK9, the gene encoding the proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase-1 implicated in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24 (8): 1454–9. doi: 10.1161/01.ATV.0000134621.14315.43.
18. Careskey H.E., Davis R.A., Alborn W.E., Troutt J.S., et al. Atorvastatin increases human serum levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *J Lipid Res*. 2008; 49 (2): 394–8. doi: 10.1194/jlr.M700437-JLR200.
19. Rashid S., Curtis D.E., Garuti R., Anderson N.N., et al. Decreased plasma cholesterol and hypersensitivity to statins in mice lacking Pcsk9. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102 (15): 5374–9. URL: <https://doi.org/10.1073/pnas.0501652102>.
20. Park S.W., Moon Y.A., Horton J.D. Post-transcriptional regulation of low density lipoprotein receptor protein by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9a in mouse liver. *J Biol Chem*. 2004; 279 (48): 50 630–8. doi: 10.1074/jbc.M410077200.
21. Maxwell K.N., Fisher E.A., Breslow J.L. Overexpression of PCSK9 accelerates the degradation of the LDLR in a post-endoplasmic reticulum compartment. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102 (6): 2069–74. doi: 10.1073/pnas.0409736102.
22. Costet P., Cariou B., Lambert G., Lalanne F., et al. Hepatic PCSK9 expression is regulated by nutritional status via insulin and sterol regulatory element-binding protein 1c. *J Biol Chem*. 2006; 281 (10): 6211–8. doi: 10.1074/jbc.M508582200.
23. Kotowski I.K., Pertsemlidis A., Luke A., Cooper R.S., et al. A spectrum of PCSK9 alleles contributes to plasma levels of low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Hum Genet*. 2006; 78 (3): 410–22. doi: 10.1086/500615.
24. Cohen J.C., Pertsemlidis A., Kotowski I.K., Graham R., et al. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nat Genet*. 2005; 37 (2): 161–5. doi: 10.1038/ng1509.
25. Cohen J.C., Boerwinkle E., Mosley T.H. Jr, Hobbs H.H. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2006; 354 (12): 1264–72. doi: 10.1056/NEJMoa054013.
26. Koylan N., Mamedov M.N. Opportunities of new lipid-lowering therapy: proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors' clinical efficacy and safety profile. *Mezhdunarodniy zhurnal sedtsa i sosudistykh zabolovaniy [International Journal of Heart and Vascular Diseases]*. 2016; 4 (11): 3–7. (in Russian)
27. Pavlova T.V., Duplyakov D.V., Vorontsova S.A., Guseva G.N. Prospects for managing patients with stable atherosclerosis. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Cardiology: News, Opinions, Training]*. 2018; 6 (2): 9–14. doi: 10.24411/2309-1908-2018-12001. (in Russian)
28. Ezhov M.V. Recent progress in the management of atherosclerosis and hyperlipidemia. *Meditsinskiy sovet (Medical Council)*. 2015; (7): 5–10. doi: 10.21518/2079-701X-2017-4-5-10. (in Russian)
29. Nishikido T., Ray K.K. Non-antibody approaches to proprotein convertase subtilisin/kexin 9 inhibition: siRNA, antisense oligonucleotides, adnectins, vaccination, and new attempts at small-molecule inhibitors based on new discoveries. *Front Cardiovasc Med*. 2019; 5: 199. doi: 10.3389/fcvm.2018.00199.
30. Romano B., Pagano E., Montanaro V., Fortunato A.L., et al. Novel insights into the pharmacology of flavonoids. *Phytother Res*. 2013; 27 (11): 1588–96. doi: 10.1002/ptr.5023.
31. Mbikay M., Sirois F., Simoes S., Mayne J., et al. Quercetin-3-glucoside increases low-density lipoprotein receptor (LDLR) expression, attenuates proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) secretion, and stimulates LDL uptake by Huh7 human hepatocytes in culture. *FEBS Open Bio*. 2014; 4: 755–62. doi: 10.1016/j.fob.2014.08.003.
32. Juzwiak S., Wojcicki J., Mokrzycki K., Marchlewicz M., et al. Effect of quercetin on experimental hyperlipidemia and atherosclerosis in rabbits. *Pharmacol Rep*. 2005; 57 (5): 604–9. PMID: 16227643.
33. Kamada C., da Silva E.L., Ohnishi-Kameyama M., Moon J.H., et al. Attenuation of lipid peroxidation and hyperlipidemia by quercetin glucoside in the aorta of high cholesterol-fed rabbit. *Free Radic Res*. 2005; 39 (2): 185–94. doi: 10.1080/10715760400019638.
34. Mbikay M., Mayne J., Sirois F., Fedoryak O., et al. Mice fed a high-cholesterol diet supplemented with quercetin-3-glucoside show attenuated hyperlipidemia and hyperinsulinemia associated with differential regulation of PCSK9 and LDLR in their liver and pancreas. *Mol Nutr Food Res*. 2018; 62 (9): e1700729. doi: 10.1002/mnfr.201700729.
35. Kang H.J., Pichiah P.B.T., Abinaya R.V., Sohn H.S., et al. Hypocholesterolemic effect of quercetin-rich onion peel extract in C57BL/6J mice fed with high cholesterol diet. *Food Sci Biotechnol*. 2016; 25 (3): 855–60. doi: 10.1007/s10068-016-0141-4.
36. Roubtsova A., Munconda M.N., Awan Z., Marcinkiewicz J., et al. Circulating proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) regulates VLDLR protein and triglyceride accumulation in visceral adipose tissue. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011; 31 (4): 785–91. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.220988.
37. Roubtsova A., Chamberland A., Marcinkiewicz J., Essalmani R., et al. PCSK9 deficiency unmasks a sex- and tissue-specific subcellular distribution of the LDL and VLDL receptors in mice. *J Lipid Res*. 2015; 56 (11): 2133–42. doi: 10.1194/jlr.M061952.
38. Awan Z., Baass A., Genes J. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): lessons learned from patients with hypercholesterolemia. *Clin Chem*. 2014; 60 (11): 1380–9. doi: 10.1373/clinchem.2014.225946.
39. Horton J.D., Cohen J.C., Hobbs H.H. Molecular biology of PCSK9: its role in LDL metabolism. *Trends Biochem Sci*. 2007; 32 (2): 71–7. doi: 10.1016/j.tibs.2006.12.008.
40. Strom T.B., Tveten K., Leren T.P. PCSK9 acts as a chaperone for the LDL receptor in the endoplasmic reticulum. *Biochem J*. 2014; 457 (1): 99–105. doi: 10.1042/BJ20130930.
41. Benjannet S., Rhainds D., Hamelin J., Nassoury N., et al. The proprotein convertase (PC) PCSK9 is inactivated by furin and/or PC5/6A: functional consequences of natural mutations and post-translational modifications. *J Biol Chem*. 2006; 281 (41): 30 561–72. doi: 10.1074/jbc.M606495200.
42. Cameron J., Holla O.L., Laerdahl J.K., Kulseth M.A., et al. Mutation S462P in the PCSK9 gene reduces secretion of mutant PCSK9 without affecting the autocatalytic cleavage. *Atherosclerosis*. 2009; 203 (1): 161–5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.10.007.
43. Chen X.W., Wang H., Bajaj K., Zhang P., et al. SEC24A deficiency lowers plasma cholesterol through reduced PCSK9 secretion. *eLife*. 2013; 2: e00444. doi: 10.7554/eLife.00444.
44. Popova A.B., Nozadze D.N., Sergienko I.V. The role of PCSK9 in coronary vascular disease development. *Atherosclerosis i dislipidemii [Atherosclerosis and Dyslipidemia]*. 2016; 3 (24): 5–14. (in Russian)
45. Gustafsen C., Kjolby M., Nyegaard M., Mattheisen M., et al. The hypercholesterolemia-risk gene SORT1 facilitates PCSK9 secretion. *Cell Metab*. 2014; 19 (2): 310–8. doi: 10.1016/j.cmet.2013.12.006.
46. Chen C., Li J., Matye D.J., Wang Y., et al. Hepatocyte sortilin 1 knockout and treatment with a sortilin 1 inhibitor reduced plasma

- cholesterol in Western diet-fed mice. *J Lipid Res.* 2019; 60 (3): 539–49. doi: 10.1194/jlr.M089789.
47. Gao A., Cayabyab F.S., Chen X., Yang J., et al. Implications of sortilin in lipid metabolism and lipid disorder diseases. *DNA Cell Biol.* 2017; 36 (12): 1050–61. doi: 10.1089/dna.2017.3853.
48. Lan H., Pang L., Smith M.M., Levitan D., et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) affects gene expression pathways beyond cholesterol metabolism in liver cells. *J Cell Physiol.* 2010; 224 (1): 273–81. doi: 10.1002/jcp.22130.
49. Dwivedi D.J., Grin P.M., Khan M., Prat A., et al. Differential expression of PCSK9 modulates infection, inflammation, and coagulation in a murine model of sepsis. *Shock.* 2016; 46 (6): 672–80. doi: 10.1097/SHK.0000000000000682.
50. Walley K.R., Francis G.A., Opal S.M., Stein E.A., et al. The central role of Pcsk9 in septic pathogen lipid transport and clearance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 191 (11): 1275–86. doi: 10.1164 / rccm.201505-0876CI.
51. Walley K.R., Thain K.R., Russell J.A., Reilly M.P., et al. Pcsk9 is a critical regulator of the innate immune response and septic shock outcome. *Sci Transl Med.* 2014; 6 (258): 258ra143. doi: 10.1126 / scitranslmed.3008782.
52. Walley K.R. Role of lipoproteins and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in endotoxin clearance in sepsis. *Curr Opin Crit Care.* 2016; 22 (5): 464–9. doi: 10.1097/MCC.0000000000000351.
53. Genga K.R., Lo C., Cirstea M.S., Leitao Filho F.S., et al. Impact of PCSK9 loss-of-function genotype on 1-year mortality and recurrent infection in sepsis survivors. *EBioMedicine.* 2018; 38: 257–64. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.11.032.
54. Feingold K.R., Moser A.H., Shigenaga J.K., Patzek S.M., et al. Inflammation stimulates the expression of PCSK9. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008; 374 (2): 341–4. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.07.023.
55. Li S., Guo Y.L., Xu R.X., Zhang Y., et al. Association of plasma PCSK9 levels with white blood cell count and its subsets in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2014; 234 (2): 441–5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.001.
56. Cheng J.M., Oemrawsingh R.M., Garcia-Garcia H.M., Boersma E., et al. PCSK9 in relation to coronary plaque inflammation: results of the ATHEROREMO-IVUS study. *Atherosclerosis.* 2016; 248: 117–22. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.010.
57. Gencer B., Montecucco F., Nanchen D., Carbone F., et al. Prognostic value of PCSK9 levels in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2016; 37 (6): 546–53. doi: 10.1093/eurheartj/ehv637.
58. Ueland T., Kleaveland O., Michelsen A.E., Wiseth R., et al. Serum PCSK9 is modified by interleukin-6 receptor antagonism in patients with hypercholesterolaemia following non-ST-elevation myocardial infarction. *Open Heart.* 2018; 5 (2): e000765. doi: 10.1136/ openhrt-2017-000765.
59. Li S., Zhu C.G., Guo Y.L., Xu R.X., et al. The relationship between the plasma PCSK9 levels and platelet indices in patients with stable coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb.* 2015; 22 (1): 76–84. doi: 10.5551/jat.25841.
60. Paciullo F., Momi S., Gresele P. PCSK9 in haemostasis and thrombosis: possible pleiotropic effects of PCSK9 inhibitors in cardiovascular prevention. *Thromb Haemostas.* 2019; 119 (3): 359–67. doi: 10.1055/s-0038-1676863.
61. Ochoa E., Iriondo M., Manzano C., Fullaondo A., et al. LDLR and PCSK9 are associated with the presence of antiphospholipid antibodies and the development of thrombosis in aPLA carriers. *PLoS One.* 2016; 11 (1): e0146990. doi: 10.1371/journal.pone.0146990.



Антикоагулянтная терапия у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий с точки зрения безопасности

Павлова Т.В.,
Кривова С.П.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
Самара, Россия

В статье представлен анализ современных данных о возможности использования антикоагулянтов у пожилых больных. Возраст является доказанным фактором риска развития целого ряда заболеваний, которые зачастую сочетаются у одного пациента. Известно, что коморбидность неизбежно сопровождается повышением вероятности формирования как тромботических, так и геморрагических осложнений. Результаты целого ряда исследований установили эффективность ривароксабана в профилактике и лечении артериальных и венозных тромбозов у коморбидных больных различных возрастных групп. Кроме того, полученные данные о безопасности этого антикоагулянта у пожилых пациентов позволяют расширить область его применения в реальной клинической медицине.

Для цитирования: Павлова Т.В., Кривова С.П. Антикоагулянтная терапия у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий с точки зрения безопасности // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 2. С. 58–63. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12006.
Статья поступила в редакцию 06.05.2019. **Принята в печать** 11.06.2019.

Ключевые слова:
коморбидность,
пожилые пациенты,
безопасность,
ривароксабан

Anticoagulant therapy in elderly patients with atrial fibrillation from a security perspective

Pavlova T.V., Krivova S.P.

Samara State Medical University, Samara, Russia

In the article analysis of current data on the possibility of anticoagulants administration in elderly patients is represented. Age is a proven risk factor for a wide range of diseases that are often combined with one another in one patient. It is known that comorbidity is inevitably accompanied by an increased likelihood of both thrombotic and hemorrhagic complications formation. The results of a wide range of studies have established the effectiveness of rivaroxaban in prophylaxis and treatment of arterial and venous thrombosis in comorbid patients of different age groups. In addition, the obtained data on this anticoagulant safety in elderly patients allows us to enlarge the domain of its usage in real clinical science.

For citation: Pavlova T.V., Krivova S.P. Anticoagulant therapy in elderly patients with atrial fibrillation from a security perspective. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (2): 58–63. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12006. (in Russian)

Received 06.05.2019. **Accepted for publication** 11.06.2019.

Keywords:
comorbidity, elderly
patients, safety,
rivaroxaban

Последние десятилетия характеризуются устойчивой тенденцией к росту доли лиц пожилого и старческого возраста в общей популяции населения большинства стран мира. Процессы старения активно изучаются, и к настоящему моменту установлено, что целый ряд заболеваний ассоциирован с возрастом (сердечно-сосудистые, ортопедические, онкологические, нейродегенеративные). Более того, от увеличения возраста напрямую зависит количество различных нозологий, одновременно диагностирующихся у одного пациента. К. Jinda и соавт. (2016), оценив данные о количестве заболеваний, встречаемых у одного человека, в группе лиц старше 65 лет установили, что коморбидность характерна для 67% из них, при этом в возрасте 65–74 года этот показатель составил 64%, а в возрасте 75 лет и старше – 71% [1]. В частности, именно возраст является одним из основных факторов риска развития фибрилляции предсердий (ФП) – в популяции лиц моложе 40 лет данное нарушение ритма диагностируется с частотой 0,4%, в то время как среди лиц старше 80 лет встречается у 5% [2]. При этом реальное число пациентов с ФП значительно

больше, что связано, во-первых, с достаточно широкой распространенностью бессимптомного течения, а во-вторых, с нежеланием части больных обращаться к специалистам при маловыраженной симптоматике.

Пожилой возраст и коморбидность способствуют не только возникновению таких осложнений ФП, как инсульт и системные тромбоэмболические осложнения (ТЭО), но и развитию других сердечно-сосудистых заболеваний и, глобально, приводят к ухудшению прогноза жизни пациентов с ФП. Европейский регистр по ФП EORP-AF pilot registry представил анализ факторов, влияющих на летальность у пациентов с ФП, при этом оказалось, что возраст 75 лет и старше увеличивал вероятность смертельного исхода в 2,14 раза ($p < 0,0001$), а любая тяжелая сопутствующая патология повышает летальность в 2,84 раза ($p < 0,0001$) [3]. Согласно данным V. Ruddox (2017), ФП ассоциируется с развитием инфаркта миокарда (ИМ) у лиц с ранее не диагностированной ишемической болезнью сердца (ИБС), повышает риск возникновения сердечной недостаточности и увеличивает показатели общей смертности независимо от наличия ИБС у пациента [4].

Стандартом ведения пациентов с ФП является назначение антикоагулянтной терапии, которая показана подавляющему большинству пациентов данного профиля. Именно антикоагулянты являются основным методом первичной и вторичной профилактики ТЭО на фоне ФП. Однако у лиц, принимающих антикоагулянты, и возраст, и целый ряд сопутствующих заболеваний ассоциированы также и с повышенным риском геморрагических осложнений. Регистр EORP-AF pilot registry показал, что пациенты с ФП старше 75 лет статистически значимо чаще имели сопутствующую сердечно-сосудистую и почечную патологию, более низкий уровень гемоглобина вследствие различных причин, а также более высокий риск развития как тромбозомболических, так и геморрагических осложнений [3]. Именно поэтому выбор тактики антитромботической терапии у лиц старших возрастных групп – это реальный вызов врачу-клиницисту.

Первым пероральным антикоагулянтом, рекомендованным к применению у пациентов с ФП, был антагонист витамина К (АВК) варфарин. Еще в 2007 г. было доказано, что АВК обеспечивают снижение риска тромботических событий у больных данного профиля на 64% по сравнению с плацебо [5]. Однако применение этого лекарственного препарата сопряжено с существенными ограничениями, снижающими качество жизни больного, – это и узкое терапевтическое окно, обуславливающее необходимость регулярного мониторинга гипокоагуляционного эффекта по уровню международного нормализованного отношения (МНО), а также выраженное влияние на эффективность и безопасность данной терапии целого ряда лекарственных препаратов и пищевых продуктов. Все эти факторы закономерно приводят к снижению приверженности к лечению и ухудшению его качества.

Согласно действующим рекомендациям Европейского кардиологического общества (ESC) по ведению пациентов с ФП, терапия АВК считается адекватной, если МНО находится в терапевтическом диапазоне (2,0–3,0) не менее 70% времени лечения [6]. Результаты нескольких исследований неоспоримо доказали, что при отсутствии целевых значений МНО терапия варфарином теряет доказанное благоприятное влияние на риск развития кардиоэмболического инсульта и других ТЭО [7–9]. И действительно, всемирный проспективный регистр антикоагулянтной терапии GARFIELD-AF, включающий более 385 000 пациентов с ФП, показал, что реальная клиническая практика значительно отличается от научно обоснованных принципов, а ненадлежащее применение антикоагулянтной терапии связано с худшими терапевтическими исходами для пациентов [10]. Данные, полученные в этом регистре, свидетельствуют, что больные, неадекватно контролируемые МНО, имели более чем 2-кратное увеличение риска развития инсультов, системных эмболий, больших кровотечений и смерти от всех причин по сравнению с пациентами, МНО которых находилось в терапевтическом диапазоне более 70% времени. Если же МНО соответствовало рекомендованным значениям менее 60% времени терапии, пациент имел даже более высокий риск развития инсульта, чем больной с ФП, который не лечился варфарином вообще [11]. Данные российских регистров РЕКВАЗА и РЕКВАЗА-ФП подтверждают эти результаты – целевые значения МНО были достигнуты лишь

у 26,3–39,5% пациентов, принимающих варфарин [12]. Согласно данным Дрезденского регистра оральных антикоагулянтов (ОАК), до 50% пациентов, которым с целью профилактики инсульта при ФП был назначен варфарин, даже не начинают его прием в связи с опасениями по поводу развития осложнений [13].

Вероятность достижения и поддержания МНО в рекомендованном диапазоне значений можно оценить с помощью шкалы SAME-TT2R2 как перед началом терапии варфарином, так и уже в процессе лечения. Предикторами недостаточного контроля МНО являются женский пол, курение, возраст младше 60 лет, совместный прием некоторых лекарственных средств (амиодарон, верапамил, β -адреноблокаторы), наличие как минимум 2 сопутствующих заболеваний (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ИБС, перенесенный ИМ, атеросклероз периферических артерий, заболевания легких, перенесенный инсульт, хроническая сердечная недостаточность, болезни почек или печени), а также принадлежность к неевропеоидной расе. Данная шкала позволяет распределить пациентов на 2 группы – с хорошим контролем (0–1 балл) или с трудностями достижения оптимальной антикоагуляции при лечении варфарином (>2 баллов) [14]. Целесообразным следует считать перевод пациента на альтернативные препараты, если достижение оптимальной антикоагуляции на фоне приема варфарина маловероятно.

После появления прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), точно блокирующих активный центр целевого фактора свертывания крови, возможности антикоагулянтной терапии значительно расширились. По результатам крупных клинических исследований препараты данного класса признаны предпочтительной альтернативой варфарину вследствие более благоприятного профиля как эффективности, так и безопасности. Согласно действующей версии рекомендаций ESC, у большинства пациентов при выборе антикоагулянта предпочтение следует отдавать ПОАК, а не АВК, что обусловлено достоверными клиническими преимуществами этих препаратов [6].

Однако, несмотря на принадлежность к одному лекарственному классу, каждый представитель ПОАК имеет свои особенности. Так, фармакокинетические и фармакодинамические характеристики ривароксабана не зависят от возраста, что исключает необходимость коррекции дозы у пациентов старших возрастных групп и является одним из преимуществ данного лекарственного средства. В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) ROCKET-AF [15], изучавшем эффективность и безопасность ривароксабана, участие принимали 14 264 пациента, средний возраст которых составил 73 года, а 6229 (44%) из них были старше 75 лет. У всех больных, которые получили хотя бы одну дозу препарата и не допускали значительных отклонений от протокола исследования, ривароксабан по сравнению с варфарином снижал риск инсульта/системных ТЭО на 21% [относительный риск (ОР) 0,79; 95% доверительный интервал (95% ДИ) 0,66–0,96; $p < 0,001$] при сопоставимом риске большого или клинически значимого малого кровотечения (ОР 1,03; 95% ДИ 0,96–1,11; $p = 0,44$). Фатальные кровотечения отмечали на 50% реже в группе ривароксабана по сравне-

нию с варфарином (ОР 0,50; 95% ДИ 0,31–0,79; $p=0,003$). Частота внутримозговых кровоизлияний также была статистически значимо ниже в группе ривароксабана, а не в группе варфарина (ОР 0,67; 95% ДИ 0,47–0,93; $p=0,02$). При этом профили эффективности и безопасности ривароксабана не зависели от возраста пациентов.

В исследовании ROCKET-AF изначально был запланирован вторичный анализ эффективности и безопасности в подгруппе больных в возрасте 75 лет и старше. Ривароксабан продемонстрировал тенденцию к снижению риска инсульта/системных ТЭО на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ 0,63–1,02) по сравнению с варфарином. У больных <75 лет ОР инсульта/системных ТЭО составил 0,95 (95% ДИ 0,76–1,19; $p=0,31$), а риск большого кровотечения оказался схожим у пациентов в возрасте <75 лет и ≥ 75 лет (ОР 0,96; 95% ДИ 0,78–1,19 и ОР 1,11; 95% ДИ 0,92–1,34 соответственно; $p=0,34$) и был сопоставим с таковым в группе варфарина [15, 16]. Следовательно, по мере увеличения возраста преимущества по эффективности ривароксабана нарастают.

В рамках РКИ ROCKET-AF также был спланирован субанализ эффективности и безопасности ривароксабана в популяции больных с нарушением функции почек и клиренсом креатинина (КлКр) 30–49 мл/мин. Средний возраст пациентов в этой подгруппе составлял 79 лет, а вероятности развития тромбоземболических и геморрагических событий соответствовали группам высокого риска. Результаты данного субанализа показали, что профиль эффективности и безопасности ривароксабана оставался благоприятным, независимо от функции почек [27].

В сравнении с популяциями других РКИ, изучавших эффективность и безопасность дабигатрана этексилата и апиксабана, риск развития ТЭО у пациентов, включенных в РКИ ROCKET-AF, был значительно выше, что, согласно данным российского исследования РЕКВАЗА, максимально соответствует ежедневной российской клинической практике. Так, средний балл по шкале CHADS₂ в исследовании ROCKET-AF составил 3,5 балла, в то время как в РКИ других ПОАК – 2,1 балла. Аналогично и подгруппа больных старше 75 лет в РКИ ROCKET-AF с клинической точки зрения была более тяжелой, чем группа пациентов того же возраста в РКИ ARISTOTLE. Данные по пожилым пациентам в РКИ RE-LY не представлены. Средний балл по шкале CHADS₂ у пожилых больных составил 3,7 в РКИ ROCKET-AF и 2,7 в РКИ ARISTOTLE. При этом в ROCKET-AF только 8,8% пожилых людей имели 2 балла по шкале CHADS₂, тогда как 91,2% – 3 балла и более. В исследовании ARISTOTLE 10,1% пациентов старше 75 лет набрали 1 балл по шкале CHADS₂, 41,4% – 2 балла и 45,8% – 3 балла и более. Именно этим, вероятно, объясняется более высокая ежегодная частота инсульта/системных ТЭО в исследовании ROCKET-AF, чем в РКИ ARISTOTLE (2,3 против 1,6% соответственно). Таким образом, проведенный анализ подтвердил, что ривароксабан является безопасной и эффективной альтернативой варфарину при профилактике инсульта и системных ТЭО у пожилых пациентов с ФП.

Широкое применение нового лекарственного препарата в реальной клинической практике позволяет понять, насколько воспроизводимы полученные в РКИ результаты в общей популяции пациентов, которая более неоднородна по сравнению с выборкой любого клинического исследо-

вания. Например, в случае ПОАК неадекватность дозирования может приводить к снижению как эффективности, так и безопасности антикоагулянта. Более того, участие пациентов преклонного возраста в клинических исследованиях зачастую ограничено вследствие таких причин, как двигательные и когнитивные нарушения, зависимость от посторонней помощи. Именно поэтому исследования реальной клинической практики с включением пациентов старших возрастных групп представляют большой интерес и расширяют доказательную базу препаратов, полученную в РКИ.

Исследовательская программа XANTUS стала первым международным проспективным исследованием, дающим информацию о применении ривароксабана у широкой популяции пациентов с неклапанной ФП и различным риском ТЭО (CHADS₂ варьировал от 0 до 6 баллов). В объединенный анализ XANTUS POOLED был включен 11 121 пациент из 47 стран, в том числе и из России. Средний возраст пациентов составлял 70,5 года, длительность наблюдения в среднем достигала 366 дней. Преимуществами исследовательской программы XANTUS были проспективный дизайн и оценка основных исходов независимым Центральным комитетом оценки. Результаты объединенного анализа исследовательской программы XANTUS POOLED подтвердили эффективность и безопасность применения ривароксабана у пациентов в реальной клинической практике: частота инсульта/системной эмболии составила 1,0 события/100 пациенто-лет; частота развития массивных кровотечений – 1,7 события/100 пациенто-лет, включая низкую частоту желудочно-кишечных кровотечений (0,7 события/100 пациенто-лет) и кровотечений со смертельным исходом (0,2 события/100 пациенто-лет). В исследовании XANTUS POOLED у 96% пациентов за весь период терапии не наблюдалось ни одного нежелательного явления (инсульт или системная эмболия, массивное кровотечение, смерть). При этом приверженность к лечению данным антикоагулянтом была высокой – 77,4% пациентов принимали ривароксабан более года, благодаря простой и удобной схеме приема (1 раз в сутки). По данным опросника, заполнявшегося в ходе исследования, около 73% пациентов были удовлетворены лечением с использованием ривароксабана [17].

Дрезденский регистр ОАК представлял собой проспективный регистр, в котором аккумулировали данные обо всех больных, получавших один из ПОАК для профилактики инсульта при ФП не менее 3 мес [12]. Число больных, принимавших ривароксабан с 01.10.2011 по 28.02.2013, составило 1204. Среднее время наблюдения достигло 796 дней. Полученные результаты установили, что частота инсультов, транзиторных ишемических атак и системных ТЭО при назначении ривароксабана составила 1,7 случая на 100 пациенто-лет, а частота больших кровотечений – 3 случая на 100 пациенто-лет. Таким образом, данные по эффективности и безопасности ривароксабана, полученные из Дрезденского регистра, сопоставимы с данными исследования ROCKET AF. Частота отмены или незапланированного прекращения приема ривароксабана без намерения возобновить лечение за весь период наблюдения отмечена в 12 случаях на 100 человеко-лет. К концу первого года лечения ривароксабан продолжали принимать 85% больных, через 2 года наблюдения – 78,8%.

C.I. Coleman и соавт. (2017) выполнили ретроспективный анализ электронных баз данных US MarketScan data с ноября 2011 г. по март 2016 г. с целью оценки эффективности и безопасности ривароксабана в условиях реальной клинической практики у пациентов старше 80 лет. Частота инсультов и системных ТЭО была ниже в группе ривароксабана (ОР 0,61; 95% ДИ 0,39–0,93), а частота больших кровотечений была сопоставима с группой варфарина (ОР 0,96; 95% ДИ 0,74–1,23) [18].

На конгрессе Американской ассоциации кардиологов (АНА) в 2018 г. были представлены данные ретроспективного анализа Французской национальной базы страховых заявок с 2013 по 2015 г. [19]. Целью исследования была оценка риска развития инсульта, системных ТЭО, больших кровотечений, смерти и совокупной конечной точки, включавшей все вышеперечисленное, у пациентов с неклапанной ФП, впервые получающих терапию ривароксабаном в дозировке 20 или 15 мг, в зависимости от сохранности функции почек по сравнению с АВК в реальной клинической практике. Средний возраст пациентов составил 71,3 года в группе пациентов, принимавших 20 мг ривароксабана, и 80,4 года – в группе больных, принимавших 15 мг данного препарата. Полученные результаты показали, что обе дозировки ривароксабана статистически значимо снижали частоту больших кровотечений и смерти в сравнении с АВК, при сопоставимой частоте инсульта/системных ТЭО. При этом комбинированная частота инсульта/системных ТЭО, больших кровотечений и смерти была статистически значимо ниже на терапии ривароксабаном 20 или 15 мг в сравнении с АВК (ОР 0,73 95% ДИ 0,68–0,79 и ОР 0,83 95% ДИ 0,77–0,88 соответственно).

Таким образом, результаты целого ряда исследований реальной клинической практики подтвердили выводы по эффективности и безопасности ривароксабана, сделанные по итогам РКИ ROCKET-AF, в том числе и у пациентов старших возрастных групп.

Одним из заболеваний, ассоциированных с пожилым возрастом, является ИБС. Примерно у 15% пациентов с ФП развивается острый коронарный синдром (ОКС); у 5–8% пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, диагностируется ФП. A. Gomez-Outes и соавт. (2016) провели метаанализ причин летальности у пациентов с ФП, входивших в 4 РКИ [20]. В итоге структура смерти у пациентов данного профиля была изучена у 71 683 лиц. Авторы показали, что в 46% случаев основной причиной смерти у пациентов с ФП было заболевание сердца, в то время как инсульты/системные ТЭО и кровотечения приводили к смерти в 5,7 и 5,6% случаев соответственно. Кроме того, данный метаанализ установил, что умершие больные не только имели такие сопутствующие заболевания, как сердечная недостаточность, сахарный диабет и хроническая болезнь почек, но и были старше. Следовательно, антикоагулянтная терапия при сочетанном течении различных форм ИБС и ФП, особенно у пожилых пациентов,

требует использования антикоагулянта с доказанным благоприятным кардиоваскулярным профилем.

К настоящему моменту ривароксабан детально изучен в отношении влияния на кардиоваскулярные события у пациентов различного профиля. Так, метаанализ 28 РКИ, выполненный K.-H. Mak (2012), оценивал, в частности, влияние нескольких антикоагулянтов (ксимелагатрана*, дабигатрана, ривароксабана и апиксабана) на риск развития ИМ или ОКС [21]. Общее число пациентов, включенных в метаанализ, составило 138 948. Результаты показали, что в сравнении со стандартной терапией риск развития ИМ/ОКС был выше у больных, принимавших дабигатран (ОР 1,30; 95% ДИ 1,04–1,63; $p=0,02$), в то время как назначение ривароксабана сопровождалось статистически значимым снижением данного показателя (ОР 0,78; 95% ДИ 0,69–0,89; $p<0,001$). Американская ассоциация торакальных врачей, учитывая целый ряд данных о кардиоваскулярных эффектах ПОАК, в Рекомендациях по антитромботической терапии венозных ТЭО отмечает, что у пациентов с сопутствующей ИБС в качестве антикоагулянта следует использовать ингибиторы Ха-фактора, но не дабигатран этексилат [22].

Влияние ривароксабана на коронарные риски в различных клинических ситуациях (ФП, ОКС, венозные ТЭО) в сравнении с варфарином, эноксапаринем натрия и плацебо было изучено в метаанализе 9 исследований [23]. Общее число больных составило 53 827. Назначение ривароксабана ассоциировалось с достоверным снижением риска ИМ у больных с различными нозологиями [отношение шансов (ОШ) 0,82; 95% ДИ 0,72–0,94; $p=0,004$]. Кроме того, среди всех ПОАК только ривароксабан в специальной «сосудистой» дозе (2,5 мг) зарегистрирован к использованию у пациентов с синусовым ритмом, перенесших ОКС, с целью профилактики смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, ИМ и тромбоза стента**. По результатам РКИ COMPASS именно «сосудистая» доза ривароксабана зарегистрирована и для пациентов с синусовым ритмом и хронической ИБС или заболеваниями периферических артерий для профилактики инсульта, ИМ и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также для профилактики острой ишемии нижних конечностей и общей смертности.

Таким образом ривароксабан обладает доказанным благоприятным влиянием на риски развития сердечно-сосудистых событий, независимо от клинической ситуации, в которой он используется. Скорее всего, это может свидетельствовать о существовании единого плейотропного механизма действия данного антикоагулянта на сердечно-сосудистую систему, не зависящего от основного заболевания.

Важнейший аспект антикоагулянтной терапии, напрямую связанный с эффективностью и безопасностью лечения, – приверженность к регулярному приему препарата, назначенного врачом. Однако пожилой возраст зачастую ассоциируется с нарушением когнитивных функций, что сопровождается забывчивостью и закономерным наруше-

* Препарат ксимелагатран не зарегистрирован на территории РФ.

** Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома, протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиаенопиридинами – клопидогрелом или тиклопидином.

нием рекомендованного режима лечения. Кроме того, сопутствующая ФП является дополнительным независимым фактором усугубления выраженности когнитивных нарушений вследствие развития «немых» ишемических инфарктов мозга в сравнении с пожилыми лицами с синусовым ритмом, что было доказано целым рядом исследований. Одним из первых исследований, оценивавших корреляцию между «немыми» инфарктами мозга и риском развития когнитивных нарушений и деменции, было Rotterdam Scan Study, включавшее 1015 пациентов с ФП. Длительность наблюдения составила 3,6 года. Полученные результаты свидетельствовали о повышении риска развития деменции у данной категории больных в 2,3 раза [24].

Исследования ONTARGET и TRANSCEND включали 31 506 участников, длительность наблюдения за которыми достигала в среднем 56 мес [25]. Средний возраст составил 66,5 года. Изначально ФП была диагностирована у 1016 (3,2%) участников, а у 2052 (6,5%) человек она развилась в процессе наблюдения. Было установлено, что наличие ФП связано с повышенным риском возникновения когнитивных нарушений, деменции, потерей независимости в выполнении повседневной деятельности.

P. Santangeli и соавт. (2012) проанализировали результаты 8 клинических исследований, включавших 77 668 пациентов пожилого возраста (61–84 года) с исходно нормальными когнитивными функциями и установили, что ФП повышали риск возникновения деменции и когнитивных нарушений у пациентов без перенесенного ранее инсульта [26].

Важным преимуществом ривароксабана перед другими ПОАК при использовании у пациентов с ФП является

однократный режим приема, который ассоциирован с лучшей приверженностью к лечению. Календарная упаковка помогает не пропустить прием данного лекарственного средства или ошибочно не принять его дважды даже у пациентов с нарушением когнитивных функций.

Заключение. Пациенты с ФП имеют повышенный риск развития инсульта и системных ТЭО. Распространенность ФП наиболее высока среди лиц пожилого возраста. Учитывая комбинацию нескольких факторов риска развития тромботических осложнений и коморбидность, характерные для пациентов старшего возраста, потребность в назначении антикоагулянтов у них существенно выше, чем у более молодых лиц. Таким образом, именно пожилые пациенты с большей вероятностью, чем молодые, получают пользу от антикоагулянтной терапии.

Ривароксабан продемонстрировал высокую эффективность и безопасность в профилактике инсультов и системных ТЭО у больных старших возрастных групп как в РКИ ROCKET-AF, так и в исследованиях реальной клинической практики. Благоприятный кардиоваскулярный профиль позволяет с высокой долей вероятности снизить риск сердечно-сосудистых осложнений у пожилых пациентов. Однократный режим дозирования ривароксабана и удобная календарная упаковка могут способствовать высокой приверженности к лечению у пациентов старших возрастных групп даже при наличии когнитивных нарушений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Публикация подготовлена при поддержке компании АО «БАЙЕР». PP-XAR-RU-0135-1.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Павлова Татьяна Валентиновна (Pavlova Tatyana V.) – доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального развития ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия
E-mail: ptvsam63@mail.ru

Кривова Светлана Петровна (Krivova Svetlana P.) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

E-mail: spkrsamara@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1100-3798>

ЛИТЕРАТУРА

- Jindai K., Nielson C.M., Vorderstrasse B.A., Quiñones A.R. Multimorbidity and Functional Limitations Among Adults 65 or Older, NHANES 2005–2012 // *Prev. Chronic. Dis.* 2016. Vol. 13. P. E151.
- Colilla S., Crow A., Petkun W. et al. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population // *Am. J. Cardiol.* 2013. Vol. 112 (8). P. 1142–1147.
- Lip G.Y.H., Laroche C., Popescu M.I. et al. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: One Year Follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot Registry) // *Eur. Heart J.* 2014. Vol. 35. P. 3365–3376.
- Ruddox V., Sandven I., Munkhaugen J. et al. Atrial fibrillation and the risk for myocardial infarction, all-cause mortality and heart failure: A systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2017. Vol. 24 (14). P. 1555–1566.
- Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation // *Ann. Intern. Med.* 2007. Vol. 146 (12). P. 857–867.
- 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37 (38). P. 2893–2962.
- White H.D., Gruber M., Feyzi J. et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V // *Arch. Intern. Med.* 2007. Vol. 167 (3). P. 239–45.
- Heneghan C., Ward A., Perera R. et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data // *Lancet.* 2012. Vol. 379 (9813). P. 322–34.
- Heneghan C.J., Garcia-Alamino J.M., Spencer E.A. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016. Vol. 7. P. CD003839.
- Ten Cate V., Ten Cate H., Verheugt F.W. The Global Anticoagulant Registry in the FIELD-Atrial Fibrillation (GARFIELD-AF): Exploring the changes in anticoagulant practice in patients with non-valvular atrial fibrillation in the Netherlands // *Neth. Heart J.* 2016. Vol. 24 (10). P. 574–580.
- Gallagher A.M., Setakis E., Plumb J.M., Clemens A., van Staa T.-P. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients // *Thrombosis and Haemostasis.* 2011. Vol. 106 (5). P. 968–977. doi:10.1160/TH11-05-0353.
- Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Якушин С.С. и соавт. Контроль показателя международного нормализованного отношения на фоне терапии варфарином у больных с фибрилляцией предсердий в амбула-

торной и госпитальной практике (данные регистров РЕКВАЗА) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018. Том 14, № 1. С. 40–46.

13. Hecker J., Marten S., Keller L. et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry // *Thromb. Haemost.* 2016. Vol. 115 (5). P. 939–949. <http://dx.doi.org/10.1160/TH15-10-0840>.

14. Apostolakis S., Sullivan R.M., Olshansky B., Lip G.Y.H. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAMeTT2 R2 score // *Chest*. 2013. Vol. 144. P. 1555–63.

15. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365 (10). P. 883–891.

16. Halperin J.L., Hankey G.J., Wojdyla D.M. et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF) // *Circulation*. 2014. Vol. 130 (2). P. 138–146.

17. Kirchhof P., Radaideh G., Kim Y.-H. et al. Global Prospective Safety Analysis of Rivaroxaban // *JACC*. 2018. Vol. 72 (2). P. 141–153.

18. Coleman C.I., Weeda E.R., Nguyen E. et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban vs. warfarin in patients 80+ years of age with non-valvular atrial fibrillation // *Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes*. 2018. Vol. 4 (4). P. 328–329.

19. Moore N., Fauchier L., Dureau-Pournin C. et al. Two-year benefit-risk of standard and reduced doses of rivaroxaban versus vitamin-K antagonists in non-valvular atrial fibrillation: a cohort study in the French Nationwide

Claims Database. Abstract presentation at: 2018 AHA Scientific Sessions. November 10–12, 2018. Chicago, IL. Abstract Sa1080/1080.

20. Gómez-Outes A., Lagunar-Ruiz J., Terleira-Fernández A.I. et al. Causes of Death in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation // *Am. Coll. Cardiol.* 2016. Vol. 68 (23). P. 2508–2521.

21. Mak K.H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials // *BMJ Open*. 2012. Vol. 2 (5). Pii: e001592.

22. Kearon C., Akl E.A., Ornelas J. et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report // *Chest*. 2016. Vol. 149 (2). P. 315–352.

23. Chatterjee S., Sharma A., Uchino K. et al. Rivaroxaban and risk of myocardial infarction: insights from a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials // *Coron. Artery. Dis.* 2013. Vol. 24 (8). P. 628–635.

24. Breteler M.M. Vascular involvement in cognitive decline and dementia. Epidemiologic evidence from the Rotterdam Study and the Rotterdam Scan Study // *Ann N. Y. Acad. Sci.* 2000. Vol. 903. P. 457–465.

25. Marzona I., O'Donnell M., Teo K. et al. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies // *CMAJ*. 2012. Vol. 184 (6). P. 329–36.

26. Santangeli P., Di Biase L., Bai R. et al. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a meta-analysis // *Heart Rhythm*. 2012. Vol. 9 (11). P. 1761–8.

27. Fox K.A., Piccini J., Wojdyla D. et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment // *Eur. Heart J.* 2011. Vol. 32 (19). P. 2387–2394.

REFERENCES

1. Jindai K., Nielson C.M., Vorderstrasse B.A., Quiñones A.R. Multimorbidity and Functional Limitations Among Adults 65 or Older, NHANES 2005–2012. *Prev Chronic Dis*. 2016; 13: E151.

2. Colilla S., Crow A., Petkun W., et al. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol*. 2013; 112 (8): 1142–7.

3. Lip G.Y.H., Laroche C., Popescu M.J., et al. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: One Year Follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot Registry). *Eur Heart J*. 2014; 35: 3365–3376.

4. Ruddox V., Sandven I., Munkhaugen J., et al. Atrial fibrillation and the risk for myocardial infarction, all-cause mortality and heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2017; 24 (14): 1555–1566.

5. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007; 146 (12): 857–67.

6. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016; 37 (38): 2893–2962.

7. White H.D., Gruber M., Feyzi J., et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med*. 2007; 167 (3): 239–45.

8. Heneghan C., Ward A., Perera R., et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2012; 379 (9813): 322–34.

9. Heneghan C.J., Garcia-Alamino J.M., Spencer E.A. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 7: CD003839.

10. Ten Cate V., Ten Cate H., Verheugt F.W. The Global Anticoagulant Registry in the FIELD-Atrial Fibrillation (GARFIELD-AF): Exploring the changes in anticoagulant practice in patients with non-valvular atrial fibrillation in the Netherlands. *Neth Heart J*. 2016; 24 (10): 574–80.

11. Gallagher A.M., Setakis E., Plumb J.M., Clemens A., van Staa T.-P. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 106 (5): 968–77. doi:10.1160/TH11-05-0353.

12. Loukianov M.M., Martsevich S.Y., Yakushin S.S., et al. The control of international normalised ratio in patients with atrial fibrillation treated with warfarin in outpatient and hospital settings: data from RECVASA registries. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii*. [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]. 2018; 14 (1): 40–6. (In Russian)

13. Hecker J., Marten S., Keller L. et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost.* 2016; 115 (5): 939–949. <http://dx.doi.org/10.1160/TH15-10-0840>.

14. Apostolakis S., Sullivan R.M., Olshansky B., Lip G.Y.H. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAMeTT2 R2 score. *Chest*. 2013; 144: 1555–63.

15. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365 (10): 883–91.

16. Halperin J.L., Hankey G.J., Wojdyla D.M., et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF) *Circulation*. 2014; 130 (2): 138–46.

17. Kirchhof P., Radaideh G., Kim Y.-H., et al. Global Prospective Safety Analysis of Rivaroxaban. *JACC*. 2018; 72 (2): 141–53.

18. Coleman C.I., Weeda E.R., Nguyen E., et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban vs. warfarin in patients 80+ years of age with non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2018; 4 (4): 328–9.

19. Moore N., Fauchier L., Dureau-Pournin C., et al. Two-year benefit-risk of standard and reduced doses of rivaroxaban versus vitamin-K antagonists in non-valvular atrial fibrillation: a cohort study in the French Nationwide Claims Database. Abstract presentation at: 2018 AHA Scientific Sessions; November 10–12, 2018. Chicago, IL. Abstract Sa1080/1080.

20. Gómez-Outes A., Lagunar-Ruiz J., Terleira-Fernández A.I., et al. Causes of Death in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *Am Coll Cardiol*. 2016; 68 (23): 2508–21.

21. Mak K.H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open*. 2012; 2 (5). Pii: e001592.

22. Kearon C., Akl E.A., Ornelas J., et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016; 149 (2): 315–52.

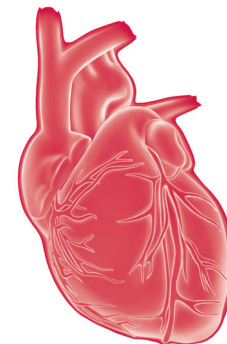
23. Chatterjee S., Sharma A., Uchino K., et al. Rivaroxaban and risk of myocardial infarction: insights from a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Coron Artery Dis*. 2013; 24 (8): 628–35.

24. Breteler M.M. Vascular involvement in cognitive decline and dementia. Epidemiologic evidence from the Rotterdam Study and the Rotterdam Scan Study. *Ann N Y Acad Sci*. 2000; 903: 457–65.

25. Marzona I., O'Donnell M., Teo K., et al. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *CMAJ*. 2012; 184 (6): 329–36.

26. Santangeli P., Di Biase L., Bai R., et al. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2012; 9 (11): 1761–8.

27. Fox K.A., Piccini J., Wojdyla D., et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J*. 2011; 32 (19): 2387–94.



Инфаркт миокарда 2-го типа как проявление онкогематологии

Воронцова С.А.¹,
Дупляков Д.В.^{1,2},
Николаева Е.Н.¹,
Осина Н.И.¹

¹ ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара, Россия
² ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

Острый лейкоз является редкой причиной развития инфаркта миокарда. Дифференциальная диагностика инфаркта миокарда 1-го и 2-го типа при онкогематологии затруднена, так как тромбоз встречается сравнительно редко, особенно в качестве исходного симптома. Быстрое выявление основного заболевания и своевременное применение антикоагулянтной терапии и антилейкемической химиотерапии имеют решающее значение для предотвращения дальнейшего ухудшения состояния и спасения жизни пациента с инфарктом миокарда 2-го типа.

Для цитирования: Воронцова С.А., Дупляков Д.В., Николаева Е.Н., Осина Н.И. Инфаркт миокарда 2-го типа как проявление онкогематологии. 2019. Т. 7, № 2. С. 64–70. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12007.

Статья поступила в редакцию 06.05.2019. **Принята в печать** 11.06.2019.

Ключевые слова:
острый лейкоз,
инфаркт миокарда
2-го типа,
опухолевый тромбоз

Type 2 myocardial infarction as a manifestation in oncohematologic patients

Vorontsova S.A.¹, Duplyakov D.V.^{1,2},
Nikolaeva, E.N.¹, Osina N.I.¹

¹ Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia

² Samara State Medical University, Samara, Russia

Acute leukemia is a rare cause of myocardial infarction. Differential diagnostics of type 1 and 2 myocardial Infarction in oncohematologic patients is difficult, since thrombosis is relatively rare, especially as an initial symptom. Rapid definition of the underlying medical condition and well-timed anticoagulant and antileukemic chemotherapy administration play a pivotal role in further recrudescence prevention and survival in patients with type 2 myocardial Infarction.

For citation: Vorontsova S.A., Duplyakov D.V., Nikolaeva, E.N., Osina N.I. Type 2 myocardial infarction as a manifestation in oncohematologic patients. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (2): 64–70. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12007. (in Russian)

Received 06.05.2019. **Accepted for publication** 11.06.2019.

Keywords:
acute leukemia,
type 2 myocardial
Infarction, tumor
thrombosis

В большинстве случаев причиной развития инфаркта миокарда (ИМ) является атеросклероз коронарных артерий (ИМ 1-го типа), однако следует учитывать и другие этиопатогенетические факторы. ИМ вследствие ишемического дисбаланса (ИМ 2-го типа) обусловлен вторичной ишемией, увеличением потребности в кислороде, спазмом или тромбозом коронарных артерий, анемией и т.д. По данным Шведского регистра ИМ, частота ИМ 1-го типа составила 88,5%, а ИМ 2-го типа – 7,1% [1].

Острый лейкоз (ОЛ) является редкой причиной развития ИМ. ОЛ – гетерогенная группа клональных опухолевых заболеваний кроветворной ткани, характеризующаяся неконтролируемой пролиферацией, нарушением дифференцировки и накоплением в костном мозге и периферической крови незрелых гемопоэтических клеток [2]. Тромбоэмболические явления при остром промиелоцитарном лейкозе наблюдаются редко и регистрируются только в 1–2% случаев [3]. Частота тромбозов всех локализаций составила 7,9% [4].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент Л., 70 лет, поступил в Самарский областной клинический кардиологический диспансер 06.05.2018. Ухудшение состояния с 9 часов 06.05.2018, когда впервые в жизни появилась тянущая боль за грудиной и в области сердца с иррадиацией в левую руку; боль возникла в покое, сопровождалась потливостью, чувством нехватки воздуха, длилась несколько часов. Пациент вызвал бригаду скорой помощи и был доставлен в госпиталь более чем через 12 ч от начала клинической картины с направительным диагнозом «острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST» (ОКСпST). На этапе скорой медицинской помощи (СМП) пациент получил морфин, изосорбида динитрат, ацетилсалициловую кислоту, тикагрелор, нефракционированный гепарин. На момент поступления ангиальная боль была купирована.

Из анамнеза известно, что пациент курил, более 10 лет отмечал повышение артериального давления (АД) до 160/100 мм рт.ст., в течение 2 лет наблюдается с диа-

гнозом «цирроз печени, токсико-аллергическая форма, синдром гепатоспленомегалии, гиперспленизма, вторичная тромбоцитопения». Последний общий анализ крови от февраля 2018 г.: эритроциты – $3,82 \times 10^{12}/л$; гемоглобин – 87 г/л, тромбоциты – $70 \times 10^9/л$, лейкоциты – $7,5 \times 10^9/л$.

Объективные данные при поступлении: состояние тяжелое. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Час-тота дыхательных движений (ЧДД) – 18 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 80 в минуту, АД на обеих руках – 110 и 70 мм рт.ст. Печень из-под края реберной дуги выступает на 10 см. Живот умеренно болезненный в правом подреберье. Отеков нет. Температура тела 36,8 °С.

ЭКГ при поступлении (рис. 1): ритм синусовый, ЧСС – 80 в минуту, подъем сегмента ST в отведениях I, V₂, V₃, V₄, V₅, V₆. Выставлен диагноз «ОКСпST», пациент направлен в отделение реанимации.

При исследовании лабораторных показателей отмечено повышение уровня тропонина I при поступлении (6,94 нг/мл). Выявлены следующие изменения в общем анализе крови: снижение гемоглобина до 112 г/л, эритроцитов до $3,48 \times 10^{12}/л$, СОЭ – 26 мм/ч, тромбоциты – $36,0 \times 10^9/л$. Изменения в лейкоформуле: гиперлейкоцитоз (лейкоциты – $176,1 \times 10^9/л$), наличие бластных клеток (бластные клетки – 81%), снижение уровня сегментоядерных лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов.

В биохимическом анализе крови отмечено повышение креатинина 148,1 мкмоль/л, при этом клиренс креатинина по формуле Кокрофта–Голта составил 53 мл/мин; гипонатриемия – 2,6 ммоль/л.

По данным эхокардиографии: фракция выброса – 39%; акинезия верхушки, апикального и медиального

сегмента межжелудочковой перегородки, апикального и частично медиального сегмента боковой и передней стенок. Дилатация левых отделов сердца. Конечнодиастолический размер левого желудочка (ЛЖ) – 62 мм, конечно-систолический размер ЛЖ – 49 мм. Левое предсердие – 48 мм. Недостаточность митрального клапана I–II степени. Предполагаемое давление в правом желудочке – 65 мм рт.ст. Атеросклероз аорты с дегенеративными изменениями клапана. Незначительная дилатация восходящей аорты (основание – 41 мм, проксимальная – 39 мм, дистальная – 36 мм, брюшная – 25 мм). Гипертрофия стенок ЛЖ. Диастолическая дисфункция ЛЖ по 1-му типу.

Учитывая давность клинической картины ИМ более 12 ч и стабильное состояние больного, купированный болевой синдром, данные за острый лейкоз, тромбоцитопению, проведение коронарографии решено было отсрочить до момента консультации гематолога. Изначально пациенту назначена стандартная терапия ОКСпST, далее, учитывая у больного наличие тромбоцитопении, подозрение на острый лейкоз, дезагрегантная терапия была отменена, назначен эноксапарин натрия 0,6 2 раза в день подкожно.

ЭКГ в динамике от 07.05.2018 (рис. 2): ритм синусовый, QS, подъем сегмента ST в отведениях V₂, V₃, V₄, V₅ с формированием отрицательного зубца T, QS в отведении II. Однако на фоне относительно стабильного состояния больного 07.05.2018 в 14:45 произошла остановка кровообра-

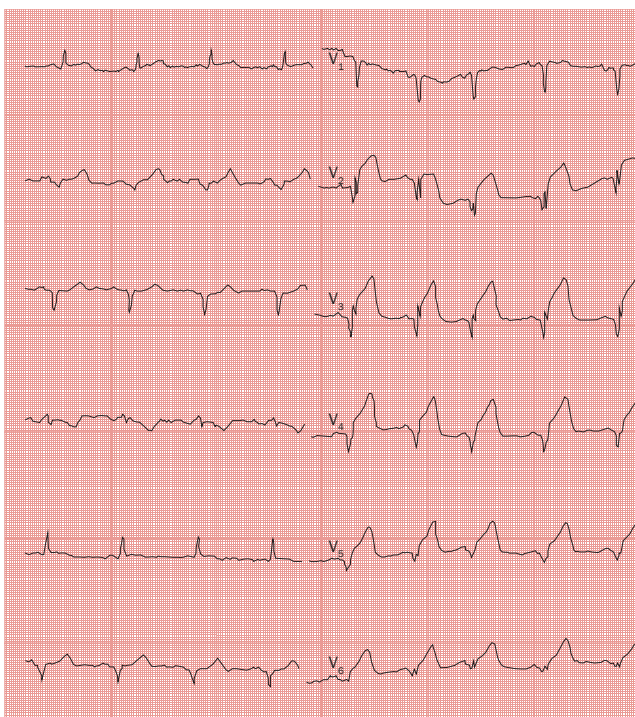


Рис. 1. Пациент Л.: исходная электрокардиограмма при поступлении

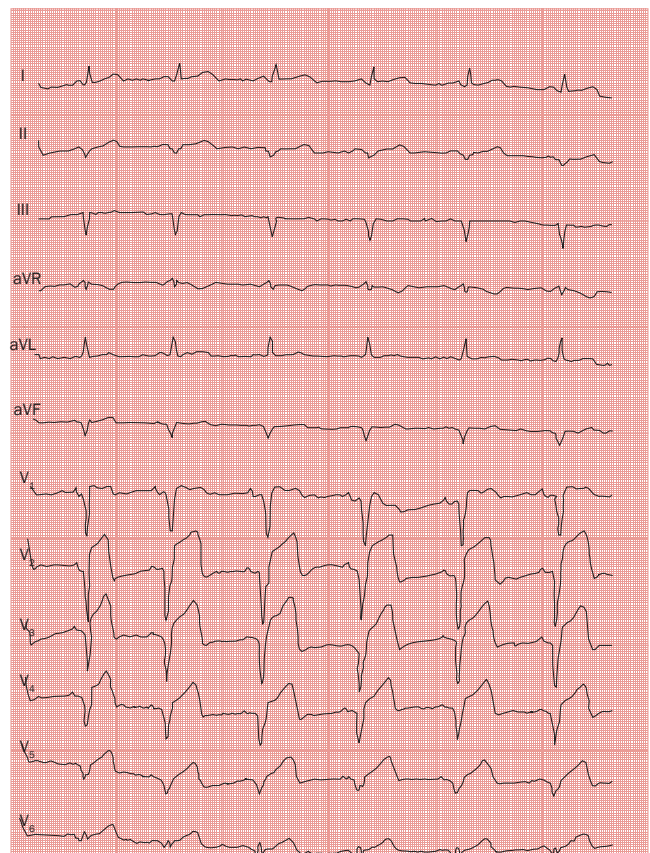


Рис. 2. Пациент Л.: электрокардиограмма на следующий день

щения, реанимационные мероприятия в течение 30 мин были неэффективны, констатирована смерть больного.

На основании жалоб на момент поступления на типичные ангиальные боли, результатов ЭКГ, ЭхоКГ, лабораторных исследований, сердечно-легочной реанимации на секцию выставлен диагноз «ИБС. Инфаркт миокарда с зубцом Q, передний распространенный от 06.05.2018 Артериальная гипертензия III стадия риск 4. Острый лейкоз. Остановка кровообращения от 07.05.2018. Сердечно-легочная реанимация 07.05.2018. Недостаточность митрального клапана I–II степени. Легочная гипертензия. НИ. NYHA II ФК. Цирроз печени, токсико-аллергическая форма, синдром гепатоспленомегалии, гиперспленизм. Вторичная тромбоцитопения. Хроническая гипохромная анемия легкой степени. Табакокурение».

При патологоанатомическом исследовании обнаружены острый миелобластный лейкоз, лейкомоидная инфильтрация миелобластными клетками печени (рис. 3, 4), почек (рис. 5), легких (рис. 6), опухолевый тромбоз передней межжелудочковой ветви, мелких артерий эпикарда, капилляров миокарда (рис. 7), крупноочаговые инфаркты миокарда передней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки, признаки острой левожелудочковой недостаточности. Также обнаружен атеросклероз аорты и венечных

артерий сердца (правой коронарной артерии короткими участками на 20–30% диаметра, огибающей артерии протяженными участками диаметром на 20–40%, передней межжелудочковой ветви протяженными участками диаметром на 30–50%).

Причиной смерти больного стал острый лейкоз, осложнившийся опухолевым тромбозом передней межжелудочковой ветви, инфарктом передней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки, что привело к острой левожелудочковой недостаточности.

Учитывая данные патологоанатомического исследования, выставлен диагноз «острый миелобластный лейкоз. Острый инфаркт миокарда с зубцом Q, передний распространенный от 06.05.2018. Остановка кровообращения от 07.05.2018. Сердечно-легочная реанимация 07.05.2018. Недостаточность митрального клапана I–II степени. Легочная гипертензия. НИ. NYHA II ФК.

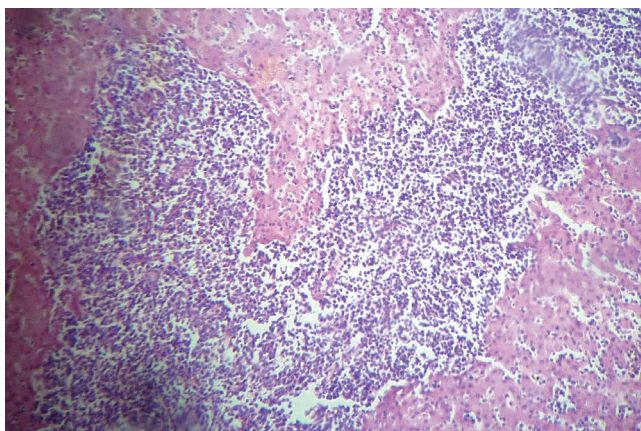


Рис. 3. Пациент Л.: лейкомоидная инфильтрация печени

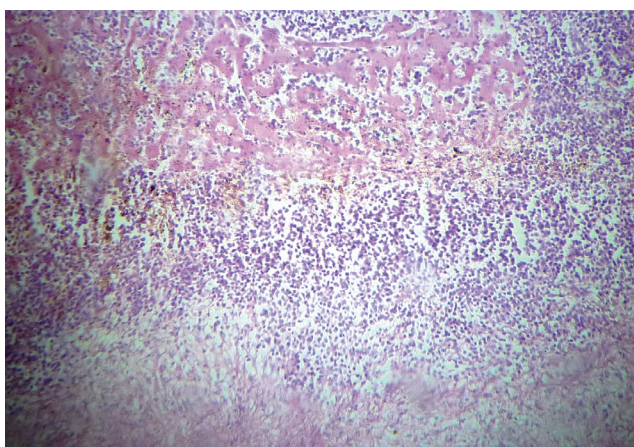


Рис. 4. Пациент Л.: лейкомоидная инфильтрация и зона некроза печени

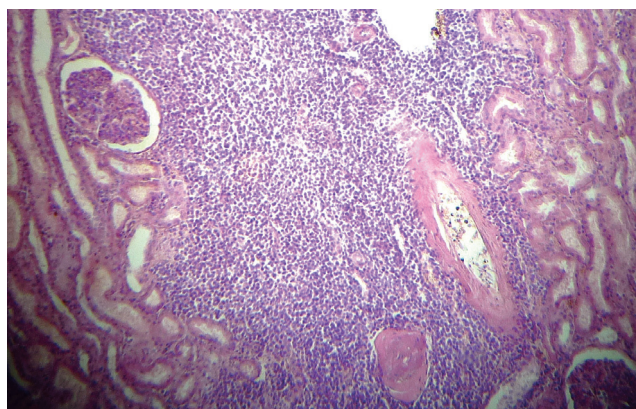


Рис. 5. Пациент Л.: лейкомоидная инфильтрация почек

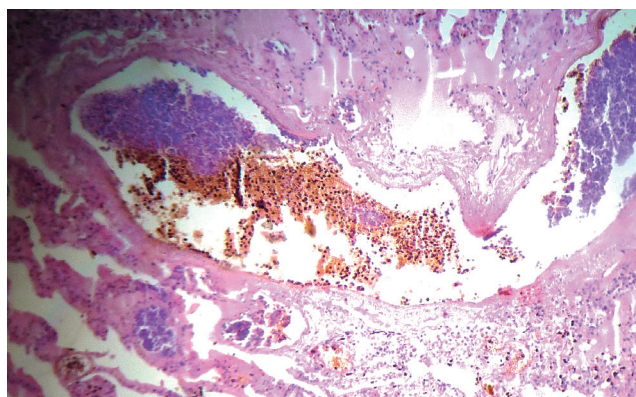


Рис. 6. Пациент Л.: лейкомоидная инфильтрация сосудов легких

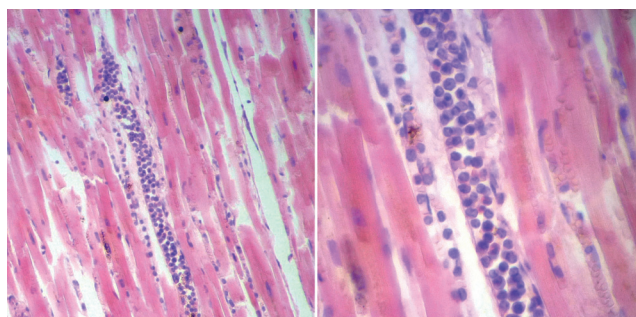


Рис. 7. Пациент Л.: опухолевые клетки в капиллярах миокарда

Артериальная гипертензия II стадии риск 4. Атеросклероз аорты и венечных артерий сердца (правой коронарной артерии короткими участками диаметром на 20–30%, огибающей артерии протяженными участками диаметром на 20–40%, передней межжелудочковой ветви протяженными участками диаметром на 30–50%). Цирроз печени, токсико-аллергическая форма, синдром гепатоспленомегалии, гиперспленизм. Вторичная тромбоцитопения. Хроническая гипохромная анемия легкой степени. Табакокурение».

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациент Ф., 46 лет, поступил в Самарский областной клинический кардиологический диспансер 13.07.2018. Ухудшение состояния с 11.07.2018, когда впервые появилась давящая боль за грудиной при нагрузке продолжительностью до 20 мин, купировалась в покое. За медицинской помощью не обращался. 12.07.2018 ангинозная боль повторилась при нагрузке. 13.07.2018 в 8:00 возникла наиболее интенсивная давящая боль за грудиной в покое, без иррадиации, сопровождалась холодным потом, слабостью. Вызвал бригаду скорой помощи. На этапе скорой медицинской помощи введены морфин, пропранолол, нитроглицерин, клопидогрел, ацетилсалициловая кислота, гепарин натрия.

Из анамнеза известно, что в марте 2017 г. выставлен диагноз «острый миелобластный лейкоз, вариант М2», пациент наблюдался у гематологов. В апреле и мае 2017 г. прошел 2 курса химиотерапии (индукции), далее 6 курсов поддерживающей терапии, клинико-гематологическая ремиссия достигнута. На фоне миелотоксического агранулоцитоза возникли осложнения химиотерапии – аспергиллез легких. Последняя госпитализация в гематологическое отделение в мае 2018 г., выполнена стерильная пункция, ремиссия подтверждена.

В течение нескольких лет повышение АД, максимальные цифры 180/90 мм рт.ст.

В течение 2 дней до госпитализации пациент отмечал повышение температуры тела до 38,5 °С.

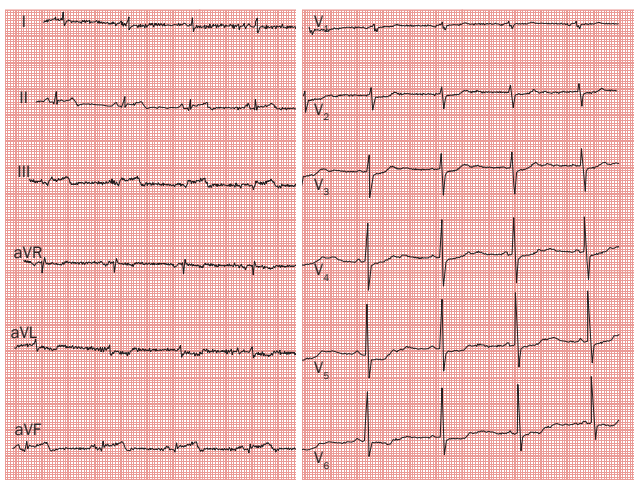


Рис. 8. Пациент Ф.: исходная электрокардиограмма при поступлении

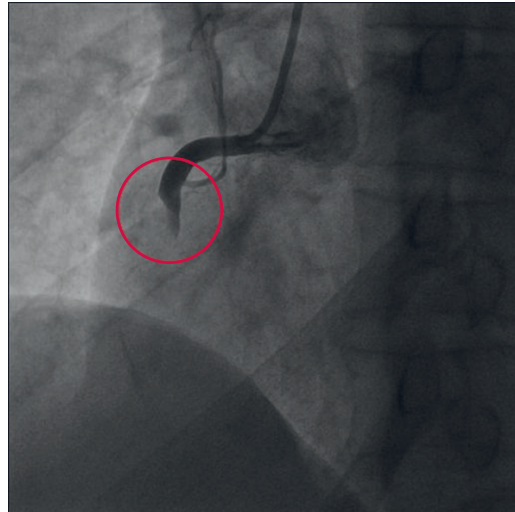


Рис. 9. Пациент Ф.: тромботическая окклюзия в проксимальной трети 2-го сегмента правой коронарной артерии

Объективные данные при поступлении: состояние тяжелое. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД – 17 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС – 60 в минуту. АД на обеих руках 120/70 мм рт.ст. Печень у края реберной дуги. Живот безболезненный. Отеков нет. Температура тела 37,3 °С.

ЭКГ при поступлении (рис. 8): ритм синусовый, подъем сегмента ST в отведениях II, III, aVF, депрессия ST в отведениях V₂–V₆. Выставлен диагноз «ИБС. ОКС с подъемом ST».

При исследовании лабораторных показателей при поступлении отмечено повышение уровня тропонина I до 6,13 нг/мл. Выявлены изменения в общем анализе крови: снижение тромбоцитов до 57 г/л. Лейкоциты – 9,9×10⁹/л, эритроциты – 4,03×10¹²/л, гемоглобин – 143 г/л, лимфоциты – 7,5%, нейтрофилы – 88%.

Из приемного отделения больной направлен в рентгенооперационную для проведения чрескожного коронарного вмешательства. Во время проведения коронарографии выявлена тромботическая окклюзия в проксимальной трети 2-го сегмента правой коронарной артерии (ПКА) (рис. 9). Выполнена механическая проводниковая реканализация; учитывая признаки тромбоза, выполнена многократная аспирационная тромбоэмболизация, получено значительное количество аспирационных масс в виде красных тромбов. На контрольной коронарографии: восстановление антеградного кровотока TIMI III по ПКА, без признаков диссекции. Признаки дистальной эмболизации задней межжелудочковой ветви и левой желудочковой ветви (рис. 10).

ЭКГ в динамике от 15.07.2018 (рис. 11): ритм синусовый, QS и сохраняющиеся подъемы ST с формированием отрицательного зубца T в отведениях II, III, aVF.

По данным эхокардиографии от 17.07.2018: фракция выброса ЛЖ – 47%. Гипокинезия базального сегмента задней стенки. Конечнo-диастолический размер ЛЖ – 46 мм, конечнo-систолический размер ЛЖ 35 мм. Левое предсердие – 26 мм. Предполагаемое давление в правом желудочке – 35мм рт.ст. Незначительная гипертрофия ЛЖ.

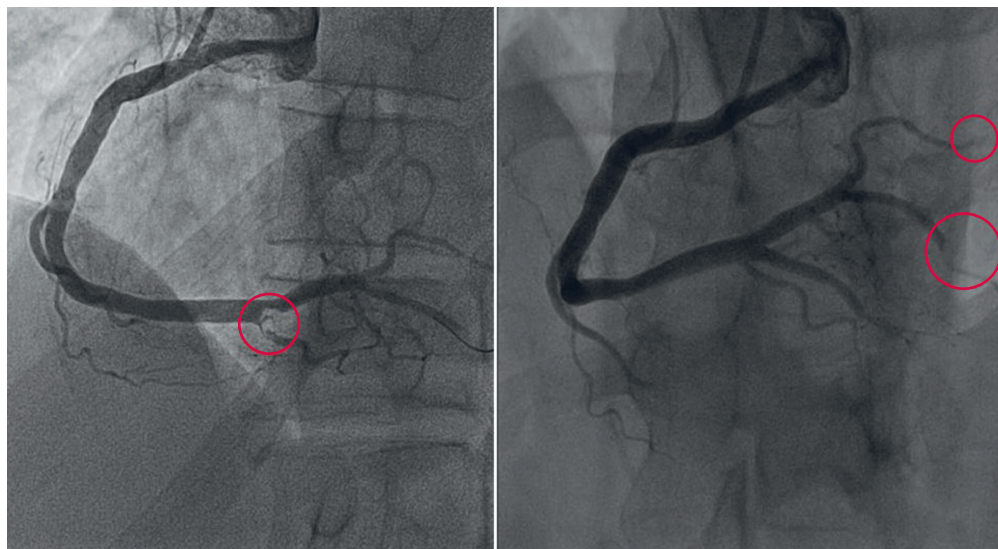


Рис. 10. Пациент Ф.: признаки дистальной эмболизации задней межжелудочковой ветви и левой желудочковой ветви

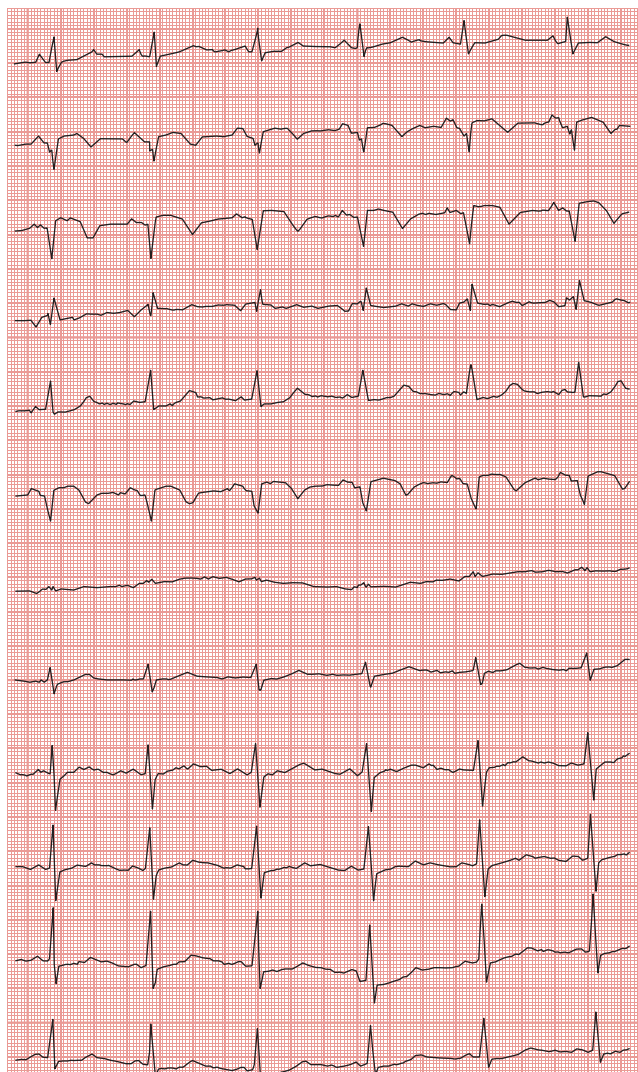


Рис. 11. Пациент Ф.: электрокардиограмма в динамике (15.07.2018)

Изначально пациенту была назначена стандартная медикаментозная терапия, однако, учитывая наличие тромбоцитопении, дезагреганты были отменены. Консультирован гематологом, рекомендовано ведение пациента на эноксапарине натрия 0,6 подкожно 2 раза в день. На фоне проведенного лечения состояние улучшилось: ангинальные боли не беспокоили, АД стабилизировалось, повысилась толерантность к физической нагрузке. Выписался с улучшением состояния под наблюдение участкового терапевта, кардиолога, с рекомендациями о дальнейшем наблюдении у гематолога.

Заключительный диагноз «острый миелобластный лейкоз, вариант М2, клиничко-гематологическая ремиссия, низкий риск. Инфаркт миокарда с зубцом Q задней стенки ЛЖ от 13.07.2018. Коронарография, АТЭЭ ПКА от 13.07.2018. НИ по НУНА II ФК. Артериальная гипертензия III степени, риск 4. Инвазивный аспергиллез легких, вне обострения. ДНО».

ОБСУЖДЕНИЕ

Дифференциальная диагностика инфаркта 1-го и 2-го типа в 1-м клиническом случае была затруднена, так как тромбоземболические осложнения острого лейкоза встречаются редко, коронарография не была выполнена в экстренном порядке из-за временного факта (поступление более 12 ч от начала симптомов), стабильного состояния пациента, купированного болевого синдрома и выраженных изменений в общем анализе крови. Точный диагноз был выставлен только после патологоанатомического исследования. Консультация гематолога была запланирована, но, учитывая сниженную функцию ЛЖ, антилейкемическое лечение не могло быть назначено.

Во 2-м клиническом случае дифференциальная диагностика ИМ была основана на результатах коронарографии, так как атеросклеротические поражения коронарных артерий не были выявлены, зато обнаружена тромботическая окклюзия ПКА, а также из анамнеза изначально было известно о наличии у пациента онкогематологии.

Кровотечение – распространенное проявление острого лейкоза, тогда как тромбоз встречается сравнительно редко, особенно в качестве исходного симптома. Предложено несколько механизмов ИМ 2-го типа у пациентов с ОЛ: 1) лейкоэмическая инфильтрация миокарда; 2) окклюзия коронарных артерий лейкоэмическим тромбом [5]; 3) кровоизлияния в миокард или интиму коронарной артерии; 4) синдром лейкостаза (гиперлейкоцитоз – лейкоциты $>100 \times 10^9/\text{л}$), который приводит к ухудшению перфузии тканей. Если артерии поражены атеросклерозом, гиперлейкоцитоз может привести к ишемии и даже инфаркту из-за его негативного влияния на реологию крови [6]; 5) гиперкоагуляция (пациенты с острым промиелоцитарным лейкозом генерируют избыточное количество тромбина в своей сосудистой системе. Гранулы злокачественных промиелоцитов обладают активностью тканевого фактора, который может инициировать активацию внешней системы гемостаза. Нейтрофилы усугубляют эндотелиальное повреждение за счет высвобождения токсичных соединений кислорода и протеолитических ферментов; 6) диссеминированное внутрисосудистое свертывание; 7) эффект антилейкемической химиотерапии, особенно антрациклина; 8) гипергомоцистеинемия, связанная с лейкемией, что приводит к повреждению и активации эндотелиальных клеток.

Быстрое выявление основного заболевания и своевременное применение антикоагулянтной терапии и антилейкемической химиотерапии имеют решающее значение для предотвращения дальнейшего ухудшения состояния

и спасения жизни пациента. Индукционная комбинированная химиотерапия (без антрациклинов) может быть успешно проведена во время острого ИМ, несмотря на то что в этот период агрессивная химиотерапия может дать осложнения со стороны сердца [6]. Применение антрациклинов следует избегать при лечении лейкозов, так как он кардиотоксичен [7].

Внутривенное введение жидкостей, преднизолона, радиотерапия и быстрое уменьшение blasts за счет цитотоксического лечения могут быть полезны при лейкозе в сочетании с тромбозом. Кроме того, лейкоферез может улучшить результаты при гиперлейкоцитозе. Однако только пациенты с хорошим состоянием могут пройти интенсивное лечение, такое как высокодозная химиотерапия или трансплантация стволовых клеток для достижения ремиссии. Такое лечение не может быть начато у пациентов с существенным снижением функции ЛЖ, так как специфическое агрессивное лечение лейкоза должно сопровождаться большим введением жидкости [8]. Поэтому у больных лейкозом с выраженной сердечной недостаточностью прогноз крайне неблагоприятный.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные клинические случаи указывают на возможность развития ИМ как в дебюте острого лейкоза, так и у пациентов, проходящих специфическую терапию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Воронцова Софья Анатольевна (Vorontsova Sofia A.) – врач-кардиолог кардиологического отделения № 5 ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара, Россия
E-mail: 6021@mail.ru

Дупляков Дмитрий Викторович (Duplyakov Dmitriy V.) – доктор медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия
E-mail: duplyakov@yahoo.com
<https://orcid.org/0000-0002-6453-2976>

Осина Наталья Ильинична (Osina Natalya I.) – врач-кардиолог приемного отделения ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара, Россия
E-mail: 6021@mail.ru

Николаева Елена Николаевна (Nikolaeva Elena N.) – заведующая патологоанатомическим отделением ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара, Россия
E-mail: 6021@mail.ru

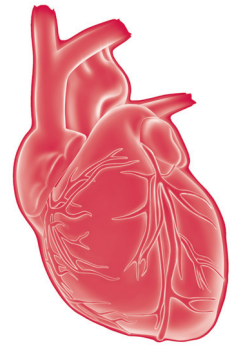
ЛИТЕРАТУРА

1. Явелов И.С., Хохлунов С.М., Дупляков Д.В. Острый коронарный синдром. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 258 с.
2. Рукавицын О.А. Гематология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 784 с.
3. Solomons H., Stanley A., King P. et al. Acute promyelocytic leukaemia associated with acute myocardial infarction // S. Afr. Med. J. 1986. Vol. 70. P. 117–118.
4. Chang H., Kuo M., Shih L. et al. Acute promyelocytic leukemia associated thrombosis // Acta Haematol. 2013. Vol. 130, N 1. P. 1–6.
5. Hung Chang, Tung-Liang Lin, Wan-Jing Ho et al. Acute myeloid leukemia associated with acute myocardial infarction and dural sinus

- thrombosis: the possible role of leukemia-related hyperhomocysteinemia // J. Chin. Med. Assoc. 2008. Vol. 71, N 8. P. 416–420.
6. Yossi Cohen, Gail Amir, Nael Da'as et al. Acute myocardial infarction as the presenting symptom of acute myeloblastic leukemia with extreme hyperleukocytosis // Am. J. Hematol. 2002. Vol. 71. P. 47–49.
7. Меморандум ESC по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности, разработанный под эгидой комитета по практике ESC 2016 // Рос. кардиол. журн. 2017. № 3 (143). С. 105–139.
8. Haelst P., Schot B., Hoendermis E. et al. Acute myeloid leukaemia as a cause of acute ischaemic heart disease // Heart J. 2006. Vol. 14. P. 62–65.

REFERENCES

1. Yavelov I.S., Khokhlunov S.M., Duplyakov D.V. Acute coronary syndrome. Moscow: GEOTAR-Media, 2017: 258 p. (in Russian)
2. Rukavitsyn O.A. Hematology: National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media, 2017: 784 p. (in Russian)
3. Solomons H., Stanley A., King P., et al. Acute promyelocytic leukaemia associated with acute myocardial infarction. *S Afr Med J*. 1986; 70: 117–8.
4. Chang H., Kuo M., Shih L., et al. Acute promyelocytic leukemia associated thrombosis. *Acta Haematol*. 2013; 130 (1): 1–6.
5. Hung Chang, Tung-Liang Lin, Wan-Jing Ho, et al Acute myeloid leukemia associated with acute myocardial infarction and dural sinus thrombosis: the possible role of leukemia-related hyperhomocysteinemia. *J Chin Med Assoc*. 2008; 71 (8): 416–20.
6. Yossi Cohen, Gail Amir, Nael Da'as, et al. Acute myocardial infarction as the presenting symptom of acute myeloblastic leukemia with extreme hyperleukocytosis. *Am J Hematol*. 2002; 71: 47–9.
7. 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC committee for practice guidelines. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2017; (3): 105–39. URL: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-105-139>. (in Russian)
8. Haelst P., Schot B., Hoendermis E., et al Acute myeloid leukaemia as a cause of acute ischaemic heart disease. *Heart J*. 2006; 14: 62–5.



Гиперэозинофилии в практике кардиолога: путь к диагнозу

Михайлова З.Д.¹,
Починка И.Г.²,
Востокова А.А.³,
Черепанова В.В.⁴

- ¹ ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 38», Нижний Новгород, Россия
² ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия
³ ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 5», Нижний Новгород, Россия
⁴ ГБУЗ Нижегородской области «Городская больница № 33», Нижний Новгород, Россия

Практикующий кардиолог у больного эозинофилией проводит дифференциальную диагностику с целым рядом состояний и заболеваний. Поиск причины эозинофилии связан с выполнением лабораторного и инструментального обследования, консультацией различными специалистами. Осложнениями гиперэозинофилии могут быть тромбозы и/или поражение сердца в виде эндо-, мио- или перикардита.

Для цитирования: Михайлова З.Д., Починка И.Г., Востокова А.А., Черепанова В.В. Гиперэозинофилии в практике кардиолога: путь к диагнозу // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 2. С. 71–78. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12008.
Статья поступила в редакцию 14.05.2019. **Принята в печать** 11.06.2019.

Ключевые слова:
эозинофилия, тромбоз, поражение сердца, васкулит, идиопатический гиперэозинофильный синдром

Hypereosinophilia are in the practice of a cardiologist: the way to the diagnosis

Mikhailova Z.D.¹, Pochinka I.G.²,
Vostokova A.A.³, Cherepanova V.V.⁴

- ¹ City Clinical Hospital # 38, Nizhny Novgorod, Russia
² Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia
³ City Clinical Hospital # 5, Nizhny Novgorod, Russia
⁴ City Clinical Hospital # 33, Nizhny Novgorod, Russia

A practicing cardiologist makes a differential diagnosis in a patient with eosinophilia with a variety of conditions and diseases. The search for the cause of eosinophilia is associated with performing laboratory and instrumental examinations, consulting with various specialists. Tomboz and/or damage to the heart in the form of endocarditis, myocarditis, pericarditis can be complications of hypereosinophilia.

For citation: Mikhailova Z.D., Pochinka I.G., Vostokova A.A., Cherepanova V.V. Hypereosinophilia are in the practice of a cardiologist: the way to the diagnosis. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (2): 71–8. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12008. (in Russian)
Received 14.05.2019. **Accepted for publication** 11.06.2019.

Keywords:
eosinophilia, thrombosis, heart disease, vasculitis, idiopathic hypereosinophilic syndrome

Продолжительность жизни эозинофилов составляет 10–12 дней. Покинув костный мозг, где они образуются и созревают в течение 3–4 дней, эозинофилы несколько часов циркулируют в крови (период их полужизни составляет 6–12 ч). Затем они покидают кровяное русло и уходят в периваскулярные ткани, главным образом в легкие, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и кожу, где остаются в течение 10–14 дней. На каждый эозинофил периферической крови приходится примерно 200–300 эозинофилов в костном мозге и 100–200 в других тканях [1, 2].

У взрослого мужчины уровень эозинофилов должен составлять от 0,5 до 5% всех лейкоцитов. У женщин относительное содержание, как у мужчин, но в течение месяца в зависимости от фазы менструального цикла оно может изменяться. Более высокие значения наблюдаются в I фазе, после овуляции уровень падает. Незначительная эозинофилия крови может наблюдаться и у здоровых лю-

дей. Обычно такая особенность организма передается по наследству и не является патологией.

Термин «гиперэозинофилия» используется для обозначения состояния, при котором абсолютное количество эозинофильных лимфоцитов в крови превышает $0,6 \times 10^9/\text{л}$. О гиперэозинофилии (ГЭ) говорят, когда абсолютное число эозинофильных лейкоцитов в крови $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$. ГЭ в совокупности с признаками поражения органов (сердце, легкие, ЖКТ, кожа и т.д.) называют *гиперэозинофильным синдромом* (ГЭС) [1, 3].

Относительная эозинофилия классифицируется следующим образом: легкая – если уровень не превышает 10%; умеренная – от 10 до 20%; тяжелая – свыше 20% [1, 4].

Причины эозинофилии: реактивная (неклональная) эозинофилия; клональные заболевания кроветворной системы (миелоидные/лимфоидные новообразования, протекающие с эозинофилией и реанжировкой генов *PDGFRA*, *PDGFRB* или *FGFR1* или с наличием слитного гена

PCV1-ЖАК2, миелопролиферативный вариант ГЭС); идиопатический гиперэозинофильный синдром [1, 3–6].

Причины реактивной (неклональной) эозинофилии: инфекции (паразитарные, грибковые, вирусные, бактериальные); аллергия (пищевая, лекарственная – антибиотики, сульфаниламиды, препараты, используемые в ревматологии; DRESS-синдром), атопические и аллергические заболевания (бронхиальная астма – БА, дерматит); заболевания легких (саркоидоз, синдром Леффлера); заболевания ЖКТ (эозинофильный эзофагит, гастрит, колит, цирроз печени, целиакия); системные заболевания соединительной ткани (васкулит, системная красная волчанка, склеродермия и др.); злокачественные опухоли (саркомы, рак, лимфомы); эндокринные заболевания (болезнь Аддисона) и др. [1–13].

При гиперэозинофилии может развиваться дисфункция любого органа, чаще всего поражаются сердце, легкие, селезенка, кожа и нервная система [1, 5, 6, 10].

Эозинофилы могут образовывать агрегаты, которые закупоривают мелкие кровеносные сосуды, приводя к ишемии тканей и микроинфарктам. Наиболее серьезными осложнениями гиперэозинофилии являются поражение сердца (фибропластический эндо-/мио-/перикардит), гиперкоагуляционный синдром с тромбозомболическими осложнениями, поражение головного мозга токсического генеза, обусловленное дегрануляцией эозинофилов с выделением нейротоксичных белков, вызывающих демиелинизацию. Общие проявления включают гипоксию мозга или легких (энцефалопатия, одышка или дыхательная недостаточность) [1, 2, 5, 10].

При гиперэозинофилии в первую очередь исключают различные причины реактивной эозинофилии. Для этого выполняют общий анализ крови (ОАК) с подсчетом лейкоцитарной формулы, включая подсчет абсолютного числа эозинофилов, и определение уровня тромбоцитов (при снижении уровня гемоглобина, а также ретикулоцитов); биохимический анализ крови: уровень общего билирубина, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, амилазы, мочевой кислоты, креатинина, общего белка, альбумина; коагулограмму: протромбиновый индекс, активированное частичное тромбопластиновое время, уровень фибриногена, международное нормализованное соотношение; исследование уровня сердечного тропонина при наличии признаков миокардита (клинических данных, электрокардиограммы – ЭКГ); иммунохимическое исследование белков сыворотки крови с определением уровня IgE; исследование крови на маркеры гепатитов В и С, ВИЧ, сифилис; рентгенографию органов грудной клетки; ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (печени, селезенки, лимфатических узлов, почек); стандартную ЭКГ в 12 отведениях; эхокардиографию (ЭхоКГ) [1, 3, 5].

ЭхоКГ необходимо выполнять всем пациентам с эозинофилией на этапе первичной диагностики и в динамике при сохранении эозинофилии. Выявляют утолщение стенок желудочков, межжелудочковой перегородки, укорочение створок клапанов (чаще задней створки митрального клапана) с возникновением регургитации, внутри-

сердечные тромбы, диастолическую дисфункцию желудочков. Со временем развиваются фиброз и нарушение эластичности стенок, уменьшается объем желудочков – рестриктивная кардиомиопатия с тяжелой недостаточностью кровообращения [1, 5, 11].

Для исключения онкопроцесса внутренних органов выполняют компьютерную томографию (КТ) органов грудной и брюшной полости, малого таза, магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга (при наличии неврологической симптоматики), биопсию органов и патологических новообразований для выявления их характера и верификации специфического эозинофильного поражения; кроме того, требуется консультация врачей-специалистов (кардиолога, ревматолога, гематолога и др.).

Лечение включает радикальную (лечение заболевания) и поддерживающую терапию. При тромбозах назначают антикоагулянты (нефракционированный гепарин – НФГ, низкомолекулярный гепарин – НМГ). Для предотвращения прогрессирования имеющихся и развития новых осложнений основная задача – снизить количество эозинофилов в циркуляции, т.е. подобрать эффективную циторедуктивную терапию (глюкокортикоиды внутрь, по показаниям – пульс-терапия и др.) [1, 3, 5, 10].

Ниже приведены клинические наблюдения, показывающие сложности диагностического поиска при гиперэозинофилии.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Пациентка А., 77 лет. Госпитализирована в ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 38» 22.08.2017 с направительным диагнозом «внебольничная левосторонняя нижнедолевая пневмония».

Жалобы при поступлении на слабость, повышение температуры тела до 37,5 °С в течение 2 нед, периодически возникающие боли в грудной клетке больше слева и за грудиной при вдохе и в покое, без иррадиации, кашель с небольшим количеством мокроты.

Амбулаторно принимала ко-тримоксазол, ципрофлоксацин (по назначению участкового терапевта), сальбутамол и беклометазон (2-я ступень) – без эффекта. Ранее были диагностированы бронхиальная астма (БА); при воздействии холода – приступ удушья; гипертоническая болезнь (ГБ); оперирована по поводу хронического полипозного риносинусита.

Амбулаторно (14.08.2017) в анализе крови: лейкоцитоз ($16,56 \times 10^9/\text{л}$), гиперэозинофилия 48,9% ($8,1 \times 10^9/\text{л}$); тромбоцитоз ($531 \times 10^9/\text{л}$); скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 38 мм/ч. При осмотре гемодинамика стабильная: артериальное давление (АД) – 140/80 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 112 в минуту, ритм правильный. Дыхание везикулярное, ослабленное слева в нижних отделах, SpO₂ – 95%.

При обследовании в стационаре: лейкоцитоз ($19,9–16,2–18,2 \times 10^9/\text{л}$) со сдвигом влево (гранулоциты $17,4–14–16,2 \times 10^9/\text{л}$, в том числе эозинофилы – 58%), повышение СОЭ (55 мм/ч), гиперфибриногенемия (5,4 г/л), С-реактивный белок (СРБ) (4+).

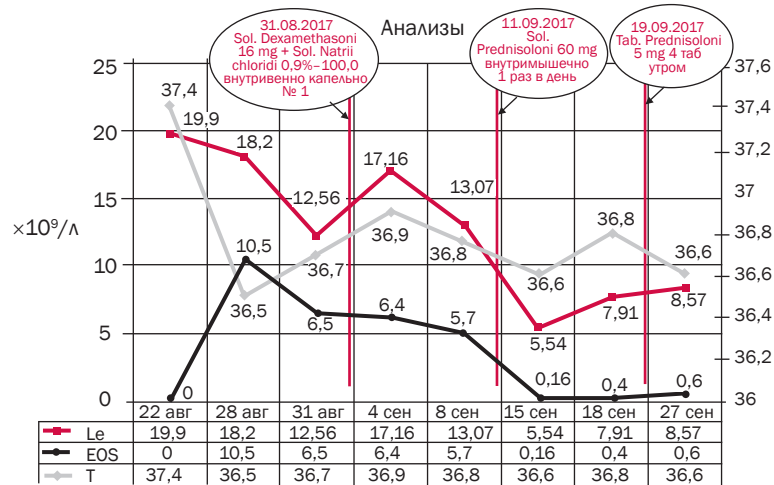


Рис. 1. Динамика температуры тела (°C), уровня лейкоцитов (10⁹/л) и эозинофилов (10⁹/л) у больной А., 77 лет

Рентгенография органов грудной клетки (ОГК) (23.08.2017): корни уплотнены, малоструктурны, интенсивные плевральные наслоения и спайки в нижней доле слева и верхней доле справа. Проводили дифференциальную диагностику между обострением БА, пневмонией, плевритом. ЭКГ: ритм синусовый, 95 в минуту, полная блокада правой ножки пучка Гиса. На фоне комбинированной антибактериальной (цефтриаксон + офлоксацин → цефоперазон + сульбактам + левофлоксацин) и дезинтоксикационной терапии сохранялась субфебрильная температура тела (37–37,8 °C).

УЗИ органов брюшной полости: диффузные изменения печени и поджелудочной железы, признаки хронического холецистита, конкременты и кисты в синусах почек.

30.08.2017 (8-е сутки нахождения в стационаре) в 2:00 появились продолжительные ангинозные боли. Выявлено повышение креатинкиназы (КФК) (374,8 Ед/л), КФК-МВ (80,0 Ед/л), уровня тропонина («+»). ЭКГ: ритм синусовый, 104 в минуту, подъем сегмента ST в III отведении и V₂-V₃, снижение высоты зубца R в II, III, aVF отведениях, QS в V₁-V₃. Для дальнейшего лечения 30.08.2017 больная с диагнозом «острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST» была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 5 (сосудистый центр)».

Селективная коронарография (30.08.2017): гемодинамически значимый стеноз передней нисходящей артерии (ПНА). Выполнено чрескожное вмешательство (ЧКВ): установлены 2 стента ST BRIG; осложнение ЧКВ – перфорация ПНА, незначительный гемоперикард (4–10–6 мм).

ЭхоКГ (30.08.2017): фракция выброса (ФВ) – 39%, митральная регургитация II степени; (07.09.2017) ФВ 48%, острая аневризма в области верхушки левого желудочка (ЛЖ), выпот в перикарде (до 10 мм); гидроторакс слева.

Проводили лечение согласно установленному диагнозу (антикоагулянт, двойная антиагрегантная терапия, статин, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, β-адреноблокатор, спиронолактон, фуросемид) в кардиологическом отделении.

У больной сохранялись слабость и эпизоды повышения температуры тела (37–38,6 °C).

В ОАК (30.08–12.09): лейкоцитоз (12,56–17,16–12,5–13,07–10,5×10⁹/л), тяжелая гиперэозинофилия (52,1–37,7–38,8–44%; 6,54–6,47–5,07×10⁹/л) (рис. 1), анемия легкой степени (гемоглобин 102–114–120–105 г/л), повышение СО₂ (66–38–39–26–41 мм/ч)

Рентгенография ОГК (04.09): инфильтрация в нижней доле левого легкого. КТ ОГК (06.09, 12.09 .2017): двусторонняя пневмония, экссудативный плеврит, выпот в перикарде. СРБ 48 мг/л, ревматоидный фактор (РФ) 384–64 Ед/мл, LE-клетки не обнаружены, Ат к двуспиральной ДНК 17,1–13,1 Ед/мл (норма <25), антитела к кардиолипину 9,7 Ед/мл (норма <10), ANCA scr hs – отрицательно.

Проводили дифференциальную диагностику с тромбозом легочной артерии, эозинофильной пневмонией, системной красной волчанкой, васкулитом; онкопоиск. Назначена комбинированная антибактериальная терапия (левофлоксацин + имипенем + циластатин и дексаметазон 16 мг/сут внутривенно однократно, 31.08.2017). Консультирована ревматологом.

По результатам обследования высказано предположение об эозинофильном гранулематозе с полиангиитом (Черджа–Стросс). С 11.09.2017 назначены глюкокортикоиды (преднизолон 60 мг внутримышечно, далее 20 мг внутрь).

На фоне терапии получена положительная динамика: нормализовалась температура тела, разрешились инфильтраты в легких, достигнут нормальный уровень эозинофилов в крови.

ОАК (15.09–02.10): лейкоциты (5,5–7,9–8,57×10⁹/л), эозинофилы (2,9–5,1–7,4%; 0,16–0,4–0,63×10⁹/л), гемоглобин (95–119–114 г/л), тромбоциты (246–277–271×10⁹/л), СО₂ (16–10–48 мм/ч).

Общий анализ мочи: белок 0,49–0,09 г/л (норма до 0,12).

Больная выписана с диагнозом «гранулематозный эозинофильный ангиит (синдром Черджа–Стросс), АНЦА-негативный: хронический полипозный риносинусит, бронхиальная астма, эозинофилия, лихорадка, двусторонний экссудативный плеврит, инфильтраты в легких, обширный передний Q инфаркт миокарда, стентирование ПНА. Острая аневризма левого желудочка. Хроническая

сердечная недостаточность, IIA стадия. ГБ III стадия, риск 4. Анемия легкой степени». Рекомендовано продолжить прием преднизолона (20 мг/сут), ингибиторов протонной помпы (омепразол), ацетилсалициловой кислоты + клопидогрела, статинов, β-адреноблокаторов, ингибитора ангиотензин-превращающего фермента. Повторно консультирована ревматологом амбулаторно, в апреле 2018 г. Самочувствие удовлетворительное на фоне приема 7,5 мг/сут преднизолона. В ОАК – эозинофилы $0,12 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 23 мм/ч.

Таким образом, наличие у больной 5 диагностических критериев (из 7 возможных): БА, эозинофилия, холоддовая аллергия в анамнезе, поражение придаточных пазух носа и рентгенологические признаки мигрирующих инфильтратов в легких, – позволило диагностировать эозинофильный гранулематоз с полиангиитом и назначить патогенетическую терапию.

Достоверно неизвестно, что было определяющим в развитии острого инфаркта миокарда (ОИМ): стеноз коронарной артерии, ее спазм, воспаление сосудистой стенки при васкулите либо гиперкоагуляционный синдром с развитием тромбоза коронарной артерии как осложнение тяжелой гиперэозинофилии.

Кроме того, дискутабелен вопрос об этиологии поражения сердца у этой больной: ОИМ как проявление ишемической болезни сердца у пациентки с васкулитом или как проявление системного васкулита.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Пациент С., 1983 г.р. (33 года), 16.08.2016 обратился к терапевту поликлиники в связи с жалобами на слабость и одышку.

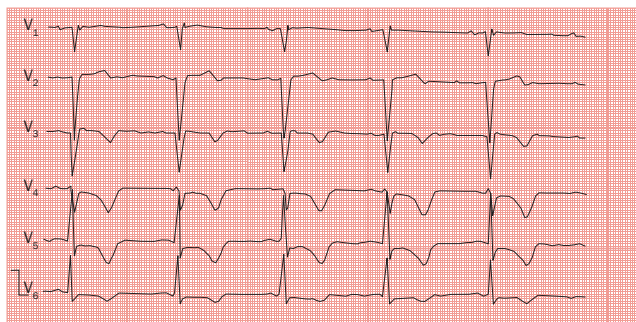
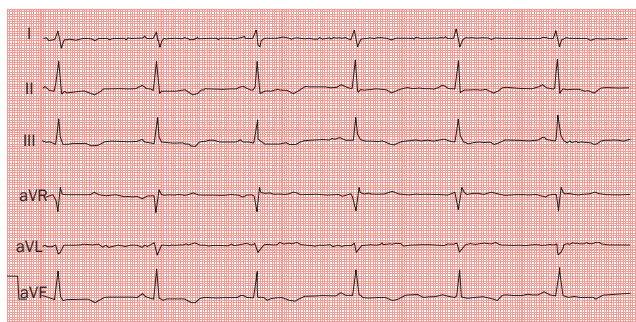


Рис. 2. Электрокардиограмма пациента С. в момент манифестации заболевания

Из анамнеза: пациент работает моряком на торговых судах, находился в рейсе 4 мес, посещал Алжир, Тунис. В конце июля 2016 г. находился на рейде в Турции: в течение 2 нед отмечал слабость, субфебрилитет, потерял в массе до 10 кг, стал отмечать одышку и нарушение памяти. Обратился в поликлинику сразу после возвращения из рейса.

В поликлинике: после регистрации ЭКГ (рис. 2) экстренно направлен в стационар с подозрением на инфаркт миокарда.

При поступлении в стационар уровень сердечного тропонина – 0 нг/мл, D-димер – 0,52 мкг/мл. С диагнозом «острый коронарный синдром без подъема сегмента ST» пациент направлен на селективную коронарографию. Патология коронарных артерий не выявлена. При ЭхоКГ впервые обнаружено локальное утолщение эндокарда в области верхушки до 1,5 см (рис. 3).

В ОАК в день поступления выявлена гиперэозинофилия (эозинофилы составили 20%, или $1,77 \times 10^9/\text{л}$). Выставлен диагноз «гиперэозинофильный синдром, эндокардит Леффлера».

Уточнен анамнез. Выяснилось, что, несмотря на молодой возраст, пациент имеет длительную историю разнообразной патологии (рис. 4). Наследственность не отягощена, вредных привычек не имеет, с 2006 г. страдает пароксизмальной суправентрикулярной тахикардией (приступы редкие, купируются вагусными пробами), в 2010 г. обнаружено открытое овальное окно. В 2013 г. впервые выявлена эозинофилия 25% ($2,16 \times 10^9/\text{л}$) без явных клинических проявлений. Обследовался на гельминтозы, паразиты не отмечены. В 2014 г. диагностирован острый орхоэпидидимит, обнаружены гарднереллы, проводили лечение. В 2014 г. во время рейда в Алжире была лихорадка 39°C в течение 1 нед без очевидной причины. В 2015 г. обращался к дерматологу – экзематиды кистей, к окулисту – синдром сухого глаза, к гастроэнтерологу – синдром раздраженного кишечника, хронический

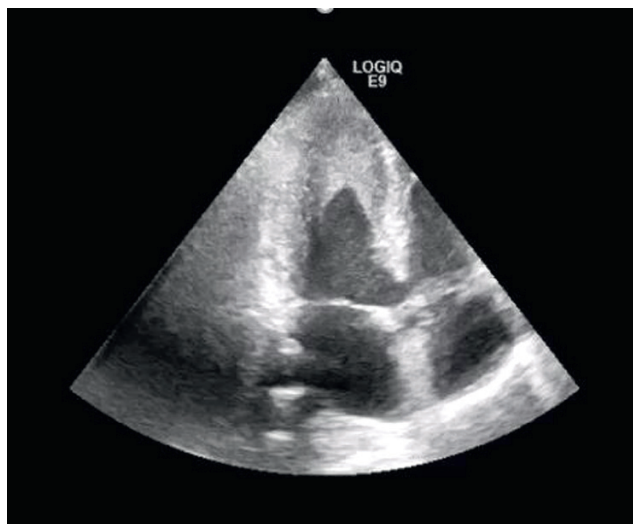


Рис. 3. Эхокардиография пациента С. Локальное утолщение эндокарда в области верхушки

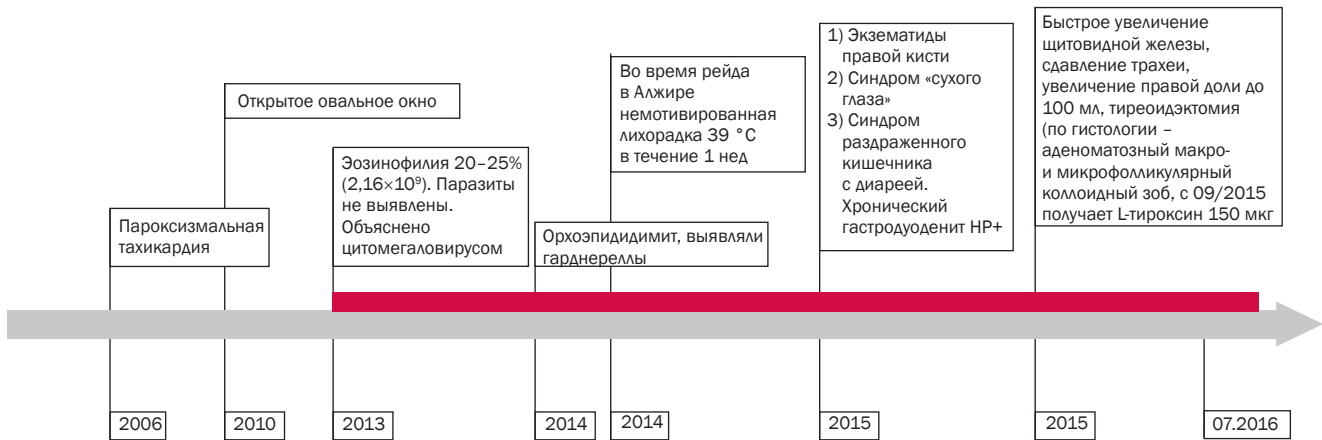


Рис. 4. Анамнез пациента С., предшествующий манифестации эндокардита Леффлера

гастродуоденит (*Helicobacter pylori*+), к эндокринологу – узловой зутиреоидный зоб, в сентябре 2015 г. проведена тиреоидэктомия (по гистологии – аденоматозный макро- и микрофолликулярный коллоидный зоб), с этого времени получает левотироксин в дозе 150 мкг/сут.

В августе 2016 г. после постановки диагноза «эндокардит Леффлера» проведено дообследование, цель которого – попытка установить причину гиперэозинофилии. Обследовался на гельминтозы: в кале яйца глистов не обнаружены, антитела к трихинеллезу, описторхозу, эхинококкозу, токсокарозу не обнаружены. Консультирован инфекционистом – данных за глистную инвазию нет. Скрининговое онкообследование: фиброгастроскопия, колоноскопия, УЗИ органов брюшной полости, рентгенография ОГК, – патологии не выявлено. При КТ ОГК обнаружен очаговый мелкоузелковый процесс с обеих сторон. Проводили гематологическое обследование для исключения клонального заболевания кроветворной системы: стеральная пункция – эритропоэз не нарушен, тромбоцитопоз не нарушен, лейкопоэз представлен всеми видами клеток с небольшой пролиферацией за счет эозинофильной генерации; трепанобиопсия костного мозга: гемопоэз не нарушен, экспрессия генов *FIP1L1-PDGFR*

и *ETV6-PDGFRB* в крови не выявлена, экспрессия генов *FIP1L1-PDGFR* в костном мозге не выявлена, кариотип 46,XY, хромосомные aberrации не выявлены.

Рекомендации гематолога: лечение ингибиторами тирозинкиназ не показано.

Проводили исключение системного аутоиммунного заболевания (исследование аутоантител методом иммуноблота): антитела к ANCA, RNP/Sm, Sm, U1-RNP70, U1-RNP A, U1-RNP C, SS-A, Ro-52, SS-B, Scl-70, PM-Scl, Jo-1, CENP B, PCNA, dsDNS, Nucleosomen, Histone, Rib. P-Protein, AMA-M2 не обнаружены.

В результате проведенного обследования выставлен диагноз «гиперэозинофильный синдром». Назначено лечение преднизолоном 60 мг/сут внутрь с постепенным снижением дозы до поддерживающей – 10 мг/сут. Также назначали β-адреноблокаторы, варфарин (в дальнейшем от применения антикоагулянтов решено отказаться). В течение 3 нед удалось достичь снижения уровня эозинофилов до 1,1% ($0,11 \times 10^9/\text{л}$). Общее самочувствие нормализовалось быстро. Изменения на ЭКГ подвергли обратному развитию в течение нескольких недель (рис. 5).

Изменения в легочной ткани по данным КТ в динамике через несколько месяцев полностью разрешились.

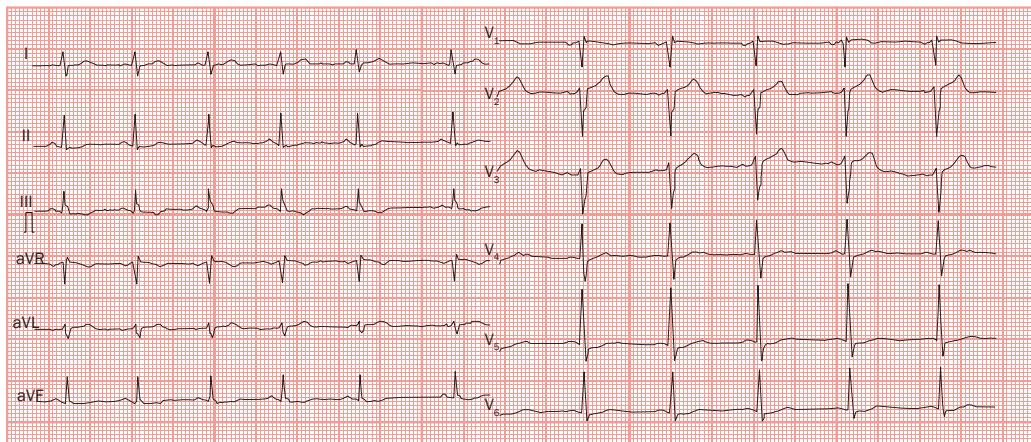


Рис. 5. Электрокардиография пациента С. спустя 2 мес от манифестации заболевания

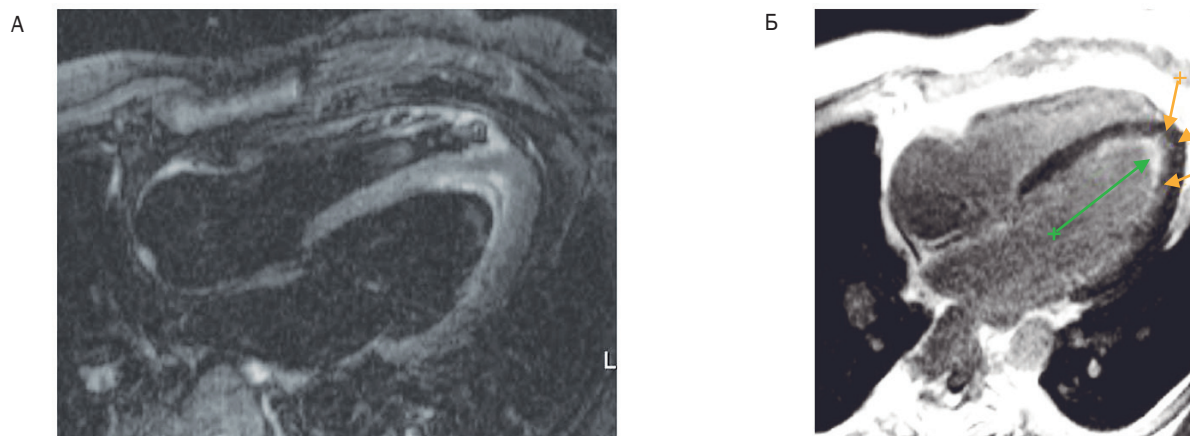


Рис. 6. Магнитно-резонансная терапия сердца с контрастным усилением пациента С. спустя 10 мес от манифестации заболевания: А – отек эндокарда и миокарда (признак эндомиокардита); Б – накопление контраста в эндокарде (признак развития фиброза)

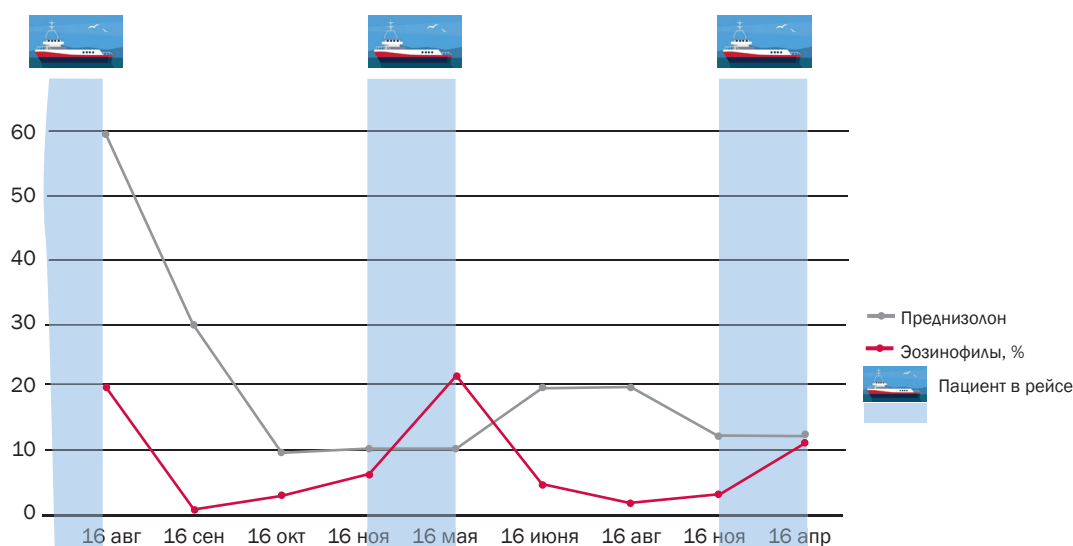


Рис. 7. Колебания уровня эозинофилии у пациента С. в зависимости от доз

По данным ЭхоКГ в динамике отмечалось увеличение плотности измененного эндокарда в области верхушки. Появились признаки нарушения диастолической функции по рестриктивному типу (Е/А 2,25, DT 100), расширение полости ЛЖ и обоих предсердий, спустя 20 мес от манифестации появились признаки умеренной легочной гипертензии. При МРТ сердца (рис. 6) с контрастным усилением выявлен отек эндокарда и миокарда (признак эндо-/миокардита), а также накопление контраста в эндокарде и миокарде в отсроченную фазу (признак фиброза).

Общее самочувствие в течение 22 мес наблюдения остается хорошим. Пациент продолжает ходить в морские рейсы. Клинических проявлений сердечной недостаточности нет. Доза преднизолона 10–15 мг/сут недостаточна для контроля уровня эозинофилов, на фоне 20 мг уровень эозинофилов нормализуется. Колебания уровня эозинофилов и дозы преднизолона представлены на рис. 7.

Таким образом, у данного пациента с ГЭС и эндокардитом Леффлера получена положительная динамика на фоне приема внутрь глюкокортикоида.

В то же время анамнез заболевания и отсутствие данных гистологического исследования не позволяют в полной мере исключить наличие АНЦА-негативного системного васкулита.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 3

Пациент 3., 65 лет, госпитализирован 07.09.2015 в ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 5» с направительным диагнозом «инфекционный эндокардит? Ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения II КФК, ПИКС (1997), стентирование ПНА (1998), резекция субаортальной мембраны (1994), протезирование аортального клапана биопротезом, миосептэктомия с пластикой межжелудочковой перегородки, корня аорты и легочной артерии (2011), имплантация ЭКС по поводу АВ-блокады III степени (2011), постоянная форма фибрилляции предсердий (ФП), желудочковая экстрасистолия, ХСН IIa (III ФК) стадия. Гипертоническая болезнь III стадии 3 степени (достигнутая нормотония), риск 4.

Дисциркуляторная энцефалопатия II степени на фоне атеросклероза церебральных сосудов».

Жалобы при поступлении: на ежедневные подъемы температуры тела до 39–40 °С, ознобы, выраженную потливость по ночам, слабость, похудел на 18 кг за 8 мес; артралгии, миалгии; выраженный зуд кожи головы, туловища и конечностей с мелкими высыпаниями на коже.

Вышеперечисленные жалобы появились в январе 2015 г.: фебрильная лихорадка, нестерпимый кожный зуд. Высыпания на волосистой части головы, распространившиеся на лицо, туловище, конечности. Вначале высыпания были папулезными, затем присоединился гнойничковый компонент. Периодически появлялась нодозная эритема на голених и предплечьях. За прошедшие 8 мес неоднократно госпитализировался в дерматологические стационары, инфекционную больницу с диагнозом «нодозная эритема, рецидивирующая распространенная пиодермия». Лечение давало временное и неполное улучшение. В посеве крови на амбулаторном этапе выделен энтерококк.

Объективно: состояние больного средней тяжести. Кожа лица гиперемирована с иктеричным оттенком. Иктеричность склер. На коже волосистой части головы множественные мелкие высыпания, зудящие, с вторичным нагноением элементов сыпи. Пальпируются подчелюстные и аксиллярные лимфатические узлы диаметром до 2 см. Пальпируется увеличенная левая доля печени, селезенка не увеличена. Отеков нет. В общем анализе крови (09.04, 20.04.2015) лейкоциты $10,9-11,9 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилы $31,5-0,1\%$, СОЭ 58–46 мм/ч.

ЭхоКГ: состояние после протезирования аортального клапана без нарушения функции протеза. Имплантированный электрод ЭКС. Вегетации не обнаружены. После дообследования и многочисленных консилиумов с участием разных специалистов заподозрен идиопатический ГЭС. Назначен преднизолон 15 мг/сут.

В ОАК (27.04, 08.06, 09.09, 29.09.2015): лейкоциты – $12,3-8,6-18,2-16,4 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилы – $15,7-29-6-4\%$, СОЭ – 18–80–27–24 мм/ч. IgE – 764,8 МЕ/мл (норма <100,8), СРБ – 96 мг/л, γ -глобулин – 14,5 г/л (норма 8,0–13,5).

Миелограмма: увеличение эозинофилов, клетки разной степени зрелости. Посев крови: выделен энтерококк (дважды).

Консультации: инфекциониста, гематолога, дерматолога, кардиолога, терапевта, ревматолога.

Для исключения системных заболеваний соединительной ткани: антитела к нативной ДНК (15.04.2015) – 0,6 ЕД/мл (норма 0,05–25,0), LE-клетки № 3 не обнаружены, циркулирующие иммунные комплексы.

Рентгенография ОГК; рентгенография стоп, кистей, костей таза; фиброгастродуоденоскопия – патологии нет; КТ брюшинного пространства – патологии нет; УЗИ органов брюшной полости – диффузные структурные изменения печени и поджелудочной железы. Умеренная гепатомегалия. Конкременты в обеих почках.

Диагноз (09.2015) «идиопатический гиперэозинофильный синдром, осложненный вторичной распространенной пиодермией, рецидивирующего течения, септицемией». Терапия: преднизолон 30 мг/сут; антибактериальная терапия в соответствии с антибиотикограммой. Выписан из стационара с улучшением. Амбулаторно в ОАК (26.12.2015) лейкоциты $10,5 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилы 2%, СОЭ 37 мм/ч.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, идиопатический ГЭС – диагностически сложное заболевание, требующее исключения целого ряда нозологических форм, включая такие тяжелые заболевания, как онкологические, системные заболевания соединительной ткани, тяжелые инфекции. Требуется консультации разных специалистов: гематолога, дерматолога, инфекциониста, невролога, кардиолога, ревматолога, терапевта. Идиопатический ГЭС устанавливают после исключения всех реактивных (неклональных) эозинофилий и клональных заболеваний кроветворной системы.

Эозинофилия $>5000/\text{мкл}$ независимо от этиологии несет высокую угрозу необратимого повреждения органов, в связи с чем необходимо своевременно назначать терапию.

Больные гиперэозинофилией и с ГЭС нуждаются в постоянном динамическом наблюдении у кардиолога, терапевта, гематолога в течение всей жизни. Частота наблюдения составляет в среднем 1 раз в год [5].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Михайлова Зинаида Дмитриевна (Mikhaylova Zinaida D.) – доктор медицинских наук, доцент, ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 38», консультант, Нижний Новгород, Россия

E-mail: zinaida.mihailowa@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0926-6038>

Починка Илья Григорьевич (Pochinka Ilya G.) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

E-mail: pochinka4@yandex.ru

Востокова Алла Александровна (Vostokova Alla A.) – кандидат медицинских наук, доцент, ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 5», Нижний Новгород, Россия

E-mail: vmvostokov@mail.ru

Черепанова Валентина Васильевна (Cherepanova Valentina V.) – доктор медицинских наук, доцент, ГБУЗ Нижегородской области «Городская больница № 33», консультант, Нижний Новгород, Россия

E-mail: cherepanova.v@inbox.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7730-3988>

ЛИТЕРАТУРА

1. Горячкина Л.А., Терехова Е.П. Идиопатический гиперэозинофильный синдром // Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология, 2012. № 1. С. 56–62, 76–77.
2. Енисеева Е.С., Орлова Г.М., Сараева Н.О., Смолькова Л.Г. Ассоциированные с эозинофилией заболевания и расстройства // Сибир. мед. журн. 2006. № 6. С. 14–20.
3. Немченко И.С., Цыба Н.Н., Туркина А.Г., Шухов О.А. и др. Протокол диагностики и лечения миелопролиферативных заболеваний, протекающих с эозинофилией, и миелопролиферативного варианта гиперэозинофильного синдрома // Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови / под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2018. Т. 2. С. 803–823.
4. Овчаренко С.И., Капустина В.А., Морозова Н.В. Сложности диагностики синдрома Черджа–Стресса // Трудный пациент. 2009. Т. 7, № 4–5. С. 35–38.
5. Туркина А.Г., Немченко И.С., Цыба Н.Н., Челышева Е.Ю. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению миелопролиферативных заболеваний, протекающих с эозинофилией. Рекомендации утверждены на IV Конгрессе гематологов России. апрель 2018 г. 30 с.
6. Воржева И.И., Черняк Б.А. Поражения легких при системной реакции лекарственной гиперчувствительности с эозинофилией: обзор литературы и клинические наблюдения // Практ. пульмонология. 2018. № 2. С. 59–67.

7. Чучалин А.Г. Гиперэозинофилия при заболеваниях органов дыхания // РМЖ. 2002. Т. 10, № 23. С. 1047–1056.

8. Шаленкова М.А., Михайлова З.Д. Эозинофилия как осложнение длительного приема кордарона // Мед. альманах. 2010. № 1 (10). С. 215–218.

9. Алексеева О.П., Михайлова З.Д. Паранеопластические синдромы в клинике внутренних болезней: учебное пособие. 3-е изд. Н. Новгород: Изд-во НижГМА, 2017. 122 с.

10. Liesveld J., Wilmot J.P. Eosinophilia // Last Full Review/Revision. November 2016 by Jane Liesveld, MD; Patrick Reagan, MD. URL: <https://www.msmanuals.com/professional/hematology-and-oncology/eosinophilic-disorders/eosinophilia>.

11. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 528–572.

12. Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 180–204.

13. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению системных васкулитов. М., 2014. 29 с.

REFERENCES

1. Goryachkina L.A., Terekhova E.P. Idiopathic hypereosinophilic syndrome. Effektivnaya farmakoterapiya. Allergologiya i immunologiya [Effective Pharmacotherapy. Allergology and Immunology]. 2012; (1): 56–62, 76–77. (in Russian)
2. Eniseeva E.S., Orlova G.M., Saraeva N.O., Smolkova L.G. Associated with eosinophilia diseases and disorders. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal [Siberian Journal of Medicine]. 2006; (6): 14–20. (in Russian)
3. Nemchenko I.S., Tsyba N.N., Turkina A.G., Shukhov O.A., et al. Protocol for the diagnosis and treatment of myeloproliferative diseases occurring with eosinophilia, and myeloproliferative variants of hypereosinophilic syndrome. In: V.G. Savchenko (ed.). Diagnostic Algorithms and Protocols for the Treatment of Diseases of the Blood System. Moscow: Praktika, 2018; (2): 803–23. (in Russian)
4. Ovcharenko S.I., Kapustina V.A., Morozova N.V. Difficulties in diagnosing the Churg–Stross syndrome. Trudny patsient [Difficult Patient]. 2009; 7 (4–5): 35–8. (in Russian)
5. Turkina A.G., Nemchenko I.S., Tsyba N.N., Chelysheva E.Yu., et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of myeloproliferative diseases occurring with eosinophilia. The recommendations were approved at the IV Congress of Hematology of Russia. April 2018: 30 p. (in Russian)
6. Vorzheva I.I., Chernyak B.A. Lung lesions in a systemic reaction of drug hypersensitivity with eosinophilia: a review of the literature

and clinical observations. Prakticheskaya pul'monoliya [Practical Pulmonology]. 2018; (2): 59–67. (in Russian)

7. Chuchalin A.G. Hyperosinophilia in diseases of the respiratory system. Russkiy meditsinskiy zhurnal [Russian Medical Journal]. 2002; 10 (23): 1047–56. (in Russian)

8. Shalenskova M.A., Mikhailova Z.D. Eosinophilia as a complication of long-term administration of cordarone. Meditsinskiy al'manakh [Medical Almanac]. 2010; 1 (10): 215–8. (in Russian)

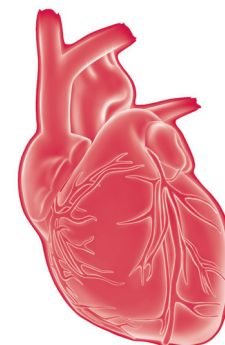
9. Alekseeva O.P., Mikhailova Z.D. Paraneoplastic syndromes in the clinic of internal diseases: a tutorial. 3rd ed. Nizhny Novgorod: NizhGMA, 2017: 122 p. (in Russian)

10. Liesveld J., Wilmot J.P. Eosinophilia // Last Full Review/Revision. November 2016 by Jane Liesveld, MD; Patrick Reagan, MD. URL: <https://www.msmanuals.com/professional/hematology-and-oncology/eosinophilic-disorders/eosinophilia>.

11. Rheumatology: national leadership. In: E.L. Nasonova, V.A. Nasonova (eds). Moscow: GEOTAR-Media, 2008: 528–72. (in Russian)

12. Russian clinical guidelines. Rheumatology. In: E.L. Nasonov (ed.). Moscow: GEOTAR-Media, 2017: 180–204. (in Russian)

13. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of systemic vasculitis. Moscow, 2014: 29 p. (in Russian)



Реконструкция аортального клапана при инфекционном эндокардите как альтернатива протезированию

Зыбин А.А.,
Семагин А.П.,
Карпушкина Е.М.,
Сидоренко Н.Н.

ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара, Россия

Стандартом лечения заболеваний аортального клапана является его протезирование. В статье представлен случай оперативного лечения 26-летнего мужчины, у которого диагностирован инфекционный эндокардит аортального клапана, вызванный золотистым стафилококком. Учитывая молодой возраст пациента и инфекционный процесс, решено было выполнить реконструкцию аортального клапана створками из аутоперикарда. Наблюдение в течение 16 мес не обнаружило рецидива инфекции или других нежелательных явлений.

Для цитирования: Зыбин А.А., Семагин А.П., Карпушкина Е.М., Сидоренко Н.Н. Реконструкция аортального клапана при инфекционном эндокардите как альтернатива протезированию // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 2. С. 79–82. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12009.

Статья поступила в редакцию 11.05.2019. **Принята в печать** 11.06.2019.

Ключевые слова:

инфекционный эндокардит, реконструкции аортального клапана, аутоперикард

Aortic valve reconstruction in infective endocarditis as an alternative to prosthetics

Zybin A.A., Semagin A.P., Karpushkina E.M., Sidorenko N.N.

Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia

The standard of care of aortic valve disease is valve replacement. We represent the clinical case of a 26-year-old man surgical treatment with infective endocarditis of the aortic valve caused by *Staphylococcus aureus*. Taking into account young age of the patient and infection process, it was decided to reconstruct the aortic valve with leaflets from autopericardium. Observation within 16 months did not reveal recurrence of the infection or other adverse events.

For citation: Zybin A.A., Semagin A.P., Karpushkina E.M., Sidorenko N.N. Aortic valve reconstruction in infective endocarditis as an alternative to prosthetics. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (2): 79–82. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12009. (in Russian)

Received 11.05.2019. **Accepted for publication** 11.06.2019.

Keywords:

infective endocarditis, aortic valve reconstruction, autopericardium

В современной кардиохирургии широко распространены реконструктивные операции на митральном и трехстворчатом клапанах. Клапаносохраняющие операции оптимальны для лечения патологии клапанов различной этиологии и в настоящее время считаются часто выполняемой хирургической процедурой.

К сожалению, при протезировании клапана аорты даже самый современный протез, биологический или механический, по гемодинамическим характеристикам не сопоставим с нативным аортальным клапаном. Кроме того, при использовании механических клапанов пациентам нужен пожизненный прием непрямых антикоагулянтов. У молодых пациентов биологические клапаны при всех своих достоинствах кальцинируются, поэтому их имплантируют пациентам старше 70 лет [1].

Техника реконструкции аортального клапана створками из аутоперикарда впервые была предложена и выполнена в 1964 г. V.O. Bjork и G. Hultquist, она аналогична той, что используется в настоящее время [2]. Однако

для этой процедуры был использован необработанный перикард, и дегенерация клапана происходила очень быстро.

В 1986 г. J.W. Love, J.H. Calvin, R.F. Phelan и C.S. Love впервые сообщили об обработке аутологичного перикарда в 0,6% растворе глутаральдегида (10 мин) и устранении проблемы ранней дегенерации и кальциноза [3].

Широкое распространение имплантации аортального клапана с использованием аутоперикарда связано с именем профессора **Shigeyuki Ozaki**, который с 2007 г. выполнил более 850 подобных операций [4, 7]. Данный метод реконструкции можно применить к широкому спектру заболеваний аортального клапана, включая его инфекционные и неинфекционные поражения. Преимущества этой операции заключаются в сохранении гемодинамических характеристик нативного клапана и отсутствии необходимости пожизненного использования непрямых антикоагулянтов [6].

Весьма привлекательны перспективы данной техники при лечении инфекционного эндокардита.

Представляем случай успешной реконструкции аортального клапана с использованием аутологичного перикарда.

Пациент 3., 26 лет, поступил в кардиохирургическое отделение ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер» (далее – СОККД) с жалобами на ежедневное повышение температуры тела до 37–38 °С.

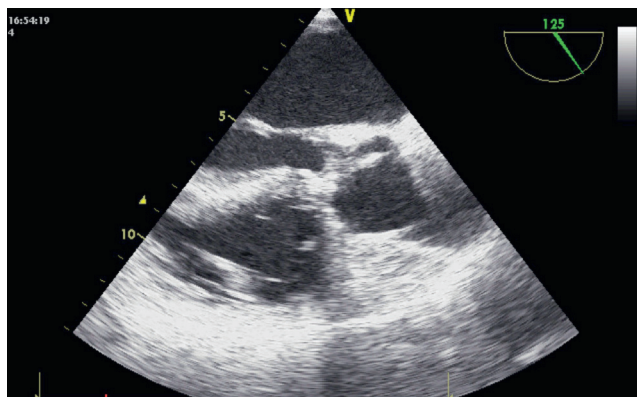


Рис. 1. Дооперационная эхокардиография – линейная эхотень на правой коронарной створке аортального клапана (вегетация)

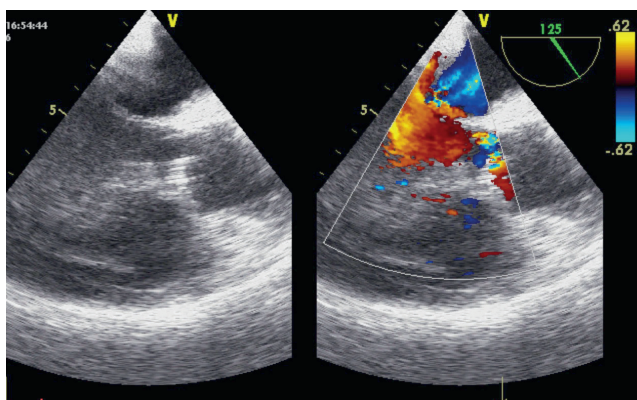


Рис. 2. Дооперационная эхокардиография – регургитация на аортальном клапане

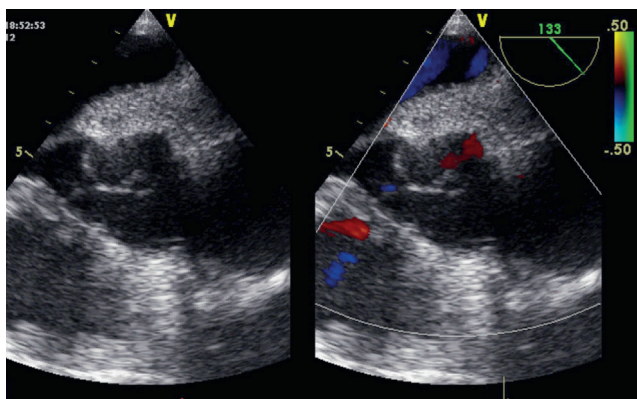


Рис. 3. Интраоперационная эхокардиография – контроль кооптации неостворок аортального клапана

Из анамнеза заболевания: аортальный порок диагностирован с детства. В 2010 г. выполнена эхокардиография (ЭхоКГ), поставлен диагноз «Врожденный порок сердца: двустворчатый аортальный клапан». С зимы 2017 г. появились подъемы температуры тела до 38 °С, лечился самостоятельно. В июне этого же года с эмболией в левую подколенную артерию поступил в хирургический стационар, от оперативного лечения отказался. В дальнейшем консультирован ангиохирургом, рекомендовано обследование у кардиолога. С 26.07.2017 находился на лечении в кардиологическом отделении СОККД.

Результаты чреспищеводной эхокардиографии (ЭхоКГ): Фракция выброса (ФВ) – 66%, конечно-диастолический размер (КДР) – 53 мм, конечно-систолический размер (КСР) – 33 мм. Фиброзное кольцо аортального клапана 21 мм. Пиковый градиент 30 мм рт.ст., средний – 12 мм рт.ст.,

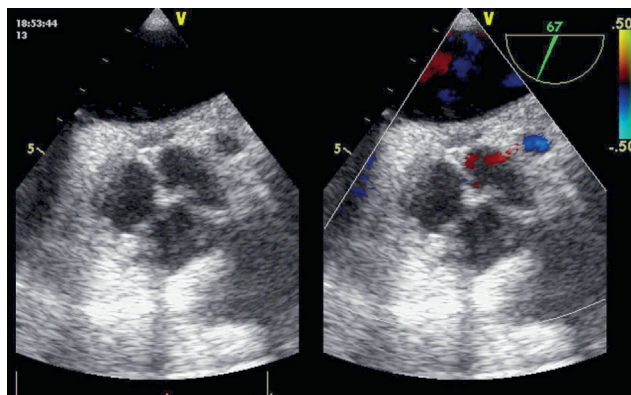


Рис. 4. Интраоперационная эхокардиография – отсутствие регургитации на реконструированном аортальном клапане

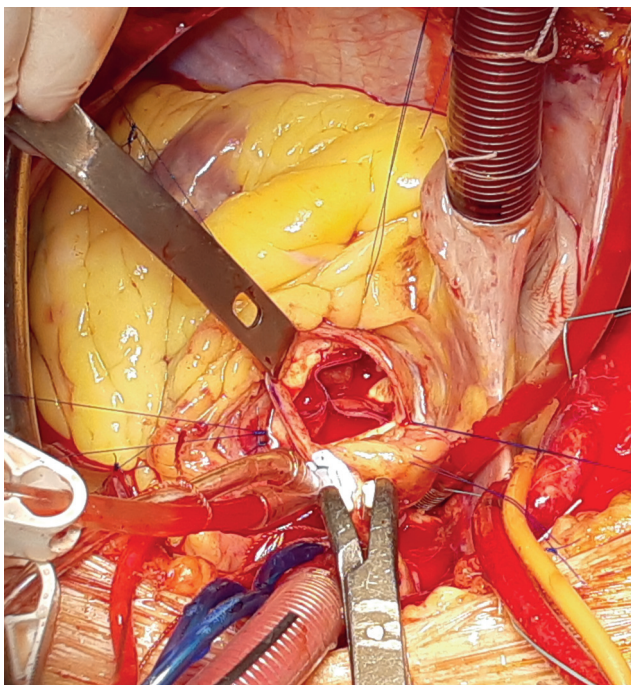


Рис. 5. Интраоперационный вид неостворок аортального клапана

из супрастернальной позиции – пиковый градиент 40 мм рт.ст., средний – 17 мм рт.ст., правая коронарная створка с наличием линейной эхотени – 7 мм, подвижной с током крови, створка утолщена, клапан двустворчатый (рис. 1). Регургитация III степени, эксцентричный поток – 5 мм до основания папиллярных мышц, межкомиссуральная между правой и некоронарной створкой (рис. 2). Бактериологический анализ крови от 27.07.2017 – высеян золотистый стафилококк.

7.08.2017 пациент переведен в кардиохирургическое отделение, определены показания к оперативному лечению.

С учетом возраста пациента решено выполнить реконструкцию аортального клапана с использованием аутоперикарда.

Срединная стернотомия, продольная перикардиотомия. Гемостаз. По стандартной методике (аорта – полые вены) подключен аппарат искусственного кровообращения (АИК). Гипотермическая перфузия (28 °С). Кардиоплегия по Дель Нидо. Вскрыта аорта, удален двустворчатый аортальный клапан, вегетации на общей правосторонней коронарной створке. Обнаружен абсцесс в основании некоронарной створки. После обработки зоны абсцесса антисептиком произведена реконструкция клапана аутоперикардом. Выкроены 3 створки из аутоперикарда и вшиты непрерывным швом, нить «полипропилен» 4/0, с формированием неокомиссур (рис. 5). Пережатие аорты – 98 мин. На адекватной гемодинамике закончено искусственное кровообращение (время искусственного кровообращения – 118 мин). ЭхоКГ-контроль: регургитации нет, зона кооптации – более 1 см, пиковый градиент – 3 мм рт.ст. (рис. 3, 4).

Результат биопсии № 11161-63 (15.08.2017) – на исследование представлен рассеченный аортальный клапан сердца. Створки сращены, утолщены до 0,6 см, каменистой плотности, желтоватые, с участками бурых отложений. Выраженные дистрофические изменения, фиброз, дезорганизация эластичных структур, наложения фибрина с признаками организации, поверхностная

лимфо-гистиоцитарная инфильтрация – признаки бактериального эндокардита.

Послеоперационный период без особенностей. Проведен курс антибиотикотерапии: кубизин 500 мг 1 раз в день, согласно Рекомендациям ESC по ведению больных с инфекционным эндокардитом (2015). Антикоагулянты не назначали.

Выполнена контрольная ЭхоКГ: левый желудочек – КДР 51 мм, КСР 35 мм, ФВ 57%. Аорта: диаметр 33 мм. Митральный клапан: регургитация I степени. Аортальный клапан: 3 створки, правая коронарная утолщена по краю, пиковый градиент 13 мм рт.ст., пролапс некоронарной створки, регургитация отсутствует. Трехстворчатый клапан: систолический градиент 19 мм рт.ст., расчетное давление в правом желудочке – 24 мм рт.ст., регургитация I степени. Клапан легочной артерии: регургитация I степени.

На 16-е сутки после операции больной выписан в удовлетворительном состоянии.

Мужчина вернулся к работе вахтовым методом на Севере РФ.

Через 16 мес пациент вызван на очередной контрольный осмотр. Состояние удовлетворительное. Жалоб нет. Ограничений в физической нагрузке нет.

ЭхоКГ: левый желудочек – КДР 59 мм, КСР – 37 мм, ФВ – 67%. Аорта: диаметр 31 мм. Митральный клапан: регургитация I степени. Аортальный клапан: 3 неостворки, правая коронарная створка несколько уплотнена по краю, пиковый градиент давления 25 мм рт.ст., регургитация I–II степени, высота кооптации 10 мм, длина кооптации 7 мм. Трехстворчатый клапан: регургитация отсутствует. Клапан легочной артерии: регургитация I степени.

Наши краткосрочные результаты демонстрируют, что представленный метод реконструкции аортального клапана можно применять как альтернативу протезированию при инфекционном эндокардите.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара, Россия:

Зыбин Александр Александрович (Zybin Aleksandr A.) – врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 4

E-mail: zybin_a.a@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5329-8491>

Семагин Андрей Павлович (Semagin Andrey P.) – кандидат медицинских наук, заведующий кардиохирургическим отделением № 4 ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер»

E-mail: asemagin@yandex.ru

Карпушкина Елена Михайловна (Karpushkina Elena M.) – заведующая отделением функциональной диагностики ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер»

E-mail: 6021@mail.ru

Сидоренко Наталья Николаевна (Sidorenko Natalya N.) – врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 4 ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер»

E-mail: 6021@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur. Heart J.* 2017; 38: 10.1093/eurheartj/ehx391.
2. Bjork V., Hultquist G. Teflon and pericardial aortic valve prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1964; 47: 693–702.
3. Love J.W., Calvin J.H., Phelan R.F., Love C.S. Rapid intraoperative fabrication of an autogenous tissue heart valve: a new technique. In: Bodnar E., Yacoub M., et al. *Proceedings of the Third International Symposium on Biologic and Bioprosthetic Valves.* Yorke Medical Books, 1986: 691–8.
4. Ozaki S., Kawase I., Yamashita H., Uchida S., Nozawa Y., Takatoh M. A total of 404 cases of aortic valve reconstruction with glutaraldehydetreated autologous pericardium. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 147 (1): 301–6.
5. Rankin S., Nöbauer C., Crooke P.S., et al. Techniques of Autologous Pericardial Leaflet Replacement for Aortic Valve Reconstruction. *J Ann Thorac Surg.* 2014; 98: 743–5.
6. Ozaki S., Kawase I., Yamashita H., et al. Aortic Valve Reconstruction Using Autologous pericardium for Aortic Stenosis. *Circ J.* 2015; 79: 1504–10.
7. Ozaki S., Kawase I., Yamashita H., et al. Midterm outcomes after aortic valve neocuspidization with glutaraldehyde-treated autologous pericardium. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2018; 155 (6): 2379–87.

ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИВАБРАДИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Ключевые слова:

Австралия, экономическая эффективность, клинико-экономическое исследование, сердечная недостаточность, ивабрадин, показатель продолжительности жизни, скорректированный на качество

Источник:

Adena M.A., Hamann G., Sindone A.P. Heart Lung Circ. 2019; 28 (3): 414–22.
doi: 10.1016/j.hlc.2018.01.011
PMID: 29449079

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I_f inhibitor Trial – Исследование лечения систолической сердечной недостаточности ингибитором I_f -каналов) ивабрадин снижал частоту госпитализаций вследствие ухудшения состояния пациентов с сердечной недостаточностью (СН) и уровень смертности, обусловленной СН у пациентов с симптоматической систолической СН и повышенной частотой сердечных сокращений (ЧСС) в покое. Данный анализ посвящен оценке экономической эффективности добавления ивабрадина к оптимальной стандартной терапии СН у пациентов с ЧСС ≥ 77 в минуту.

Методы. Была разработана Марковская модель для оценки влияния ивабрадина на 10-летние средние показатели выживаемости и качества жизни пациента. Частоту госпитализации и уровень смертности рассчитывали на основе данных пациентов из исследования SHIFT. Снижение качества жизни, обусловленное госпитализациями в связи с СН, оценивали непосредственно на основании собранных в ходе исследования SHIFT данных Европейского опросника оценки качества жизни (European Quality of Life Questionnaire – EuroQol-5D), который оценивает статус здоровья на основании 5 компонентов, связанных со следующими аспектами жизни: подвижность, самообслуживание, активность в повседневной жизни, боль или дискомфорт, беспокойство или депрессия. Затраты на терапевтическое применение рассматриваемого препарата в Австралии использовали для расчетов с привлечением данных по использованию экономических ресурсов из исследования SHIFT.

Результаты. Увеличение среднего показателя выживаемости в модели с применением ивабрадина составило 0,115 года; увеличение среднего показателя выживаемости с поправкой на уровень качества жизни – 0,108 года. Средний уровень затрат на ивабрадин составил 2957 австралийских долларов, а связанная со снижением частоты госпитализаций в связи с СН экономия средств – 1344 австралийских доллара. Цена добавленного года жизни с поправкой на ее качество (quality adjusted life year gained – QALYG) составила 14 905 австралийских долларов. Консервативный подход к смоделированной оценке, а также результаты анализа чувствительности продемонстрировали, что ивабрадин с достаточно высокой долей вероятности экономически эффективен при заданных в данном исследовании критериях.

Выводы. Консервативный подход к смоделированной оценке, а также результаты анализа чувствительности продемонстрировали, что ивабрадин является экономически эффективным препаратом в Австралии у пациентов с СН и ЧСС ≥ 77 в минуту, получающих оптимальную стандартную терапию – при этом затраты на один QALYG схожи с затратами, выделяемыми на другие финансируемые государством методы лечения, или ниже их.

© 2018 Австралийское и Новозеландское общество кардиохирургов и торакальных хирургов (ANZSCTS) и Кардиологическое общество Австралии и Новой Зеландии (CSANZ). Опубликовано Elsevier B.V. Все права защищены.

ДВУСТОРОННЯЯ БЛОКАДА МЫШЦЫ, ВЫПРЯМЛЯЮЩЕЙ ПОЗВОНОЧНИК, ПРИ ОСТРОЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ БОЛИ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА СЕРДЦЕ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Цель – сравнить эффективность обезболивания посредством двусторонней блокады мышцы, выпрямляющей позвоночник (МВП), и проведения стандартной терапии по устранению боли после хирургического вмешательства на сердце у взрослых пациентов.

Дизайн. Проспективное рандомизированное контролируемое односторонне слепое исследование.

Условия. Одноцентровая специализированная учебная клиника.

Участники. 106 взрослых пациентов после планового хирургического вмешательства на сердце с сердечно-легочным шунтированием.

Ключевые слова:

хирургическое вмешательство на сердце у взрослых, блокада мышцы, выпрямляющей позвоночник, фасциальная блокада, количественная шкала оценки, послеоперационная боль

Источник:

Krishna S.N., Chauhan S., Bhoi D. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2019; 33 (2): 368–75.
doi: 10.1053/j.jvca.2018.05.050
PMID: 30055991

Вмешательства. Пациенты были рандомизированы в 2 группы. Пациентам 1-й группы ($n=53$) под ультразвуковым контролем выполнена двусторонняя блокада МВП с введением 3 мг/кг 0,375% ропивакаина перед введением анестезии на уровне поперечного отростка T₆ позвонка. Пациенты во 2-й группе ($n=53$) в послеоперационном периоде получали парацетамол (1 г каждые 6 ч) и трамадол (50 мг каждые 8 ч) внутривенно. Основным клиническим исходом исследования была оценка боли в покое по количественной шкале оценки (КШО). Для сравнения показателей КШО использовали U-критерий Манна–Уитни.

Измерения и основные результаты. Авторы сравнивали уровень послеоперационной боли после экстубации и продолжительность обезболивания (при котором показатель КШО был <4 из 10 баллов) между группами. Медиана оценки по шкале боли в покое в 1-й группе составила 0 из 10 баллов до 6-го часа после экстубации, 3 из 10 через 8 ч после экстубации и 4 из 10 через 10 и 12 ч после экстубации. Полученные показатели были статистически значимо ниже, чем во 2-й группе ($p=0,0001$). У пациентов в 1-й группе была статистически значимо выше длительность обезболивания ($8,98\pm 0,14$ ч), в ходе которого показатель КШО был <4 из 10, по сравнению с группой 2 ($4,60\pm 0,12$ ч) ($p=0,0001$).

Выводы. Блокада МВП обеспечивала статистически значимо лучшее, безопасное устранение боли в покое на протяжении более длительного времени по сравнению с внутривенным введением парацетамола и трамадола.

Комментарий в Erector Spinae Plane Block for Open-Heart Surgery: A Potential Tool for Improved Analgesia. [J Cardiothorac Vasc Anesth. 2019].

© 2018 Elsevier Inc. Все права защищены.

РАЗЛИЧИЯ ВО ВЛИЯНИИ СОЧЕТАННОГО ПРИЕМА АНТИДИАБЕТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА АТЕРОСКЛЕРОЗ СОННЫХ АРТЕРИЙ: АНАЛИЗ ДАННЫХ ПОДГРУПП В ИССЛЕДОВАНИИ PROLOGUE

Ключевые слова:

антидиабетический препарат, комбинированная терапия, толщина слоя интима–медиа, ситаглиптин, сахарный диабет типа 2

Источник:

Tanaka A., Kawaguchi A., Oyama J.I., et al. Heart Vessels. 2019; 34 (2): 375–84.
doi: 10.1007/s00380-018-1275-5
PMID: 30284018

Известно, что ряд антидиабетических препаратов замедляет прогрессирование атеросклероза сонных артерий, оцениваемого по толщине слоя интима–медиа (ТИМ). Несмотря на то что в некоторых исследованиях показано ингибирующее действие ингибиторов дипептидилпептидазы IV на увеличение ТИМ сонных артерий, в исследовании PROLOGUE ситаглиптин не замедлял увеличение ТИМ на протяжении 24 мес по сравнению со стандартной терапией. Было выдвинуто предположение о том, что на увеличение ТИМ сонных артерий влияли различия в препаратах комплексной терапии диабета между группами. Проведен апостериорный анализ данных исследования PROLOGUE по подгруппам, стратифицированным по препаратам комплексной терапии диабета. Хотя ни одна подгруппа с любым сочетанием антидиабетических препаратов в полной выборке пациентов не продемонстрировала статистически значимых различий между эффектами приема ситаглиптина и назначения стандартной терапии в отношении изменения средней ТИМ общей сонной артерии (ОСА) через 24 мес по сравнению с исходными показателями, было отмечено статистически значимое снижение в прогрессировании увеличения средней ТИМ ОСА в группе ситаглиптина по сравнению с группой стандартной терапии в 3 смешанных подгруппах пациентов в возрасте <70 лет: без назначения тиазолидиндионов; без тиазолидиндионов или бигуанидов; без тиазолидиндионов, бигуанидов или ингибиторов α -глюкозидазы (даже после внесения поправки на множественные факторы, искажающие результаты). Ни в одной подгруппе не выявлено статистически значимых различий между уровнями HbA_{1c} в группе приема ситаглиптина и группе стандартной терапии через 24 мес по сравнению с исходными показателями. Из полученных данных следует, что некоторые дополнительно принимаемые препараты, частота назначения которых была выше в группе стандартной терапии, могли маскировать ингибирующее действие ситаглиптина на увеличение ТИМ сонной артерии в исследовании PROLOGUE.

ПОВЫШАЕТ ЛИ ПРИЕМ ЭЙКОЗАПЕНТАЕНОВОЙ КИСЛОТЫ УРОВЕНЬ РАСТВОРИМОГО ТРОМБОМОДУЛИНА У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПОЛУЧАЮЩИХ СТАТИНЫ

Клинические вмешательства, нацеленные на изучение отношения показателей уровня эйкозапентаеновой (ЭПК) и арахидоновой кислот (АК) в сыворотке крови, могут быть полезны для профилактики ишемической болезни сердца (ИБС). Данные по влиянию приема ЭПК на сывороточные уровни растворимого тромбомодулина (рТМ), маркера повреждения эндотелия или на связь между уровнем рТМ и отношением ЭПК/АК у пациентов с ИБС, получающих терапию статинами, мало. Пациентов со стабильной ИБС, уже получающих терапию статинами, распределяли в группы приема ЭПК (1800 мг/сут: $n=50$) или контроля ($n=50$). В группе ЭПК отмечалось статистически значимое возрастание уровня рТМ по сравнению с контрольной группой: 0,40 (0,10/0,70) и 0,20 (0/0,40) ед/мл ($p=0,004$) – данные, полученные при последующем клиническом обследовании через 6 мес после начала исследования. Результаты многофакторного регрессионного анализа, проведенного после внесения поправки на коронарные факторы риска, и изменение уровня липидов сыворотки крови показали, что увеличение отношения ЭПК/АК является независимым прогностическим фактором повышенного уровня рТМ ($\beta=0,244$, $p=0,02$). Согласно результатам исследования, рост уровня рТМ, обусловленный добавлением ЭПК к терапии статинами, бывает связан с увеличением отношения ЭПК/АК. Повышение сывороточного уровня рТМ после приема ЭПК может отражать увеличение уровня экспрессии тромбомодулина на поверхности эндотелия, а не повреждение эндотелия у пациентов с ИБС, получающих терапию статинами.

Регистрационная информация клинического исследования UMIN (<http://www.umin.ac.jp>), UMIN000010452.

Ключевые слова:

эйкозапентаеновая кислота, растворимый тромбомодулин, васкулярная эндотелиальная клетка

Источник:

Tani S., Matsuo R., Hirayama A. Heart Vessels. 2019; 34 (2): 368–74. doi: 10.1007/s00380-018-1240-3 PMID: 30143885

ВСПОМОГАТЕЛЬНАЯ АБЛЯЦИЯ ПО ЛЕВОЙ ПЕРЕДНЕЙ ЛИНИИ ИНДУЦИРОВАЛА НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ И ДИССИНХРОНИЮ ПРИ АБЛЯЦИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Авторы оценивали влияние вспомогательной абляции по левой передней линии (ЛПЛ) на диссинхронию левого предсердия и его функцию, используя 3D-эхокардиографию в реальном времени для оценки тромбоэмболических осложнений и рецидивов тахикардии у пациентов с устойчивой формой фибрилляции предсердий (ФП). Авторы произвольно и проспективно распределили последовательно набранных пациентов с устойчивой формой ФП в группы ЛПЛ ($n=2$, 65 ± 7 лет) или контроля ($n=50$, 64 ± 10 лет). В группе ЛПЛ проводили обширную круговую изоляцию легочной вены, абляцию крыши левого предсердия и абляцию по ЛПЛ независимо от размера области низкого потенциала. В контрольной группе выполняли обширную круговую изоляцию легочной вены и абляцию крыши предсердия. После абляции с помощью 3D-эхокардиографии авторы выявили диссинхронию ЛП у 23 (46%) и у 4 (8%, $p<0,001$) пациентов из группы ЛПЛ и контрольной группы соответственно. Исходно области низкого потенциала в ЛП у большинства пациентов были относительно небольшими, статистически значимых различий в них между контрольной группой и ЛПЛ или между пациентами с диссинхронией и без нее не выявлено. В ходе последующего клинического наблюдения (771 ± 121 сут) у пациентов с диссинхронией ЛП в группе ЛПЛ не наблюдалось статистически значимых отличий по количеству симптоматических тромбоэмболических осложнений (0%) и рецидивов тахикардии предсердий (39%) от пациентов без диссинхронии ЛП в группе ЛПЛ (0 и 30%) и в контрольной группе (0 и 32% соответственно). Фракция выброса ЛП и активная фракция опустошения ЛП в группе ЛПЛ были ниже в среднем на 9% по сравнению с результатами у пациентов контрольной группы ($p<0,0001$). Схожим образом в группе ЛПЛ фракция выброса, активная фракция опустошения и индекс расширения ЛП были статистически значимо ниже – приблизительно на 7, 8 и 15%, соответственно, при диссинхронии по сравнению с данными от пациентов, у которых она отсутствовала. Таким образом, абляция по ЛПЛ у пациентов со стойкой ФП и относи-

Ключевые слова:

катетерная абляция, осложнения, левое предсердие, 3D-эхокардиография в реальном времени, тахикармия

Источник:

Yamaji H., Murakami T., Hina K., et al. Heart Vessels. 2019; 34 (2): 331–42. doi: 10.1007/s00380-018-1238-x PMID: 30088055

тельно небольшими областями низкого потенциала индуцировала диссинхронию и снижение функции ЛП. Абляция по ЛПЛ с диссинхронией ЛП или без нее не влияла на частоту тромбоэмболических осложнений или рецидивов тахикардии предсердий.

СРАВНЕНИЕ ИМПЛАНТАТА ДЛЯ ФИКСАЦИИ ГРУДИНЫ ZIPFIX™ И СТАНДАРТНЫХ МЕТОДОВ ЕЕ ЗАКРЫТИЯ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ, ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ В 1 ГОД

Ключевые слова:

закрытие раны, полиэфирэфиркетон, стальная проволока, грудина

Источник:

Nezafati P., Shomali A., Kahrom M., et al. Heart Lung Circ. 2019; 28 (3): 443–49.

doi: 10.1016/j.

hlc.2018.01.010

PMID: 29548913

Цель данного исследования – сравнить послеоперационные осложнения, наиболее часто выявляющиеся после закрытия грудины после стернотомии, посредством нового имплантата ZipFix™ (Synthes GmbH, Обердорф, Швейцария) и стандартного метода со стальной проволокой.

Методы. Среди первоначальных 360 участников 326 пациентам, включенным в данное рандомизированное контролируемое исследование, планировалось хирургическое вмешательство на сердце с апреля 2014 г. по март 2015 г. Закрытие грудины после операции в случайном порядке проводили либо посредством имплантата ZipFix™ (ZF) на основе полиэфирэфиркетона (ПЕЕК), фиксируемого на грудине ($n=168$), либо посредством стандартного метода со стальной проволокой (СП) ($n=158$). Состояние пациентов оценивали после операции, а также через 1, 3, 6 и 12 мес после выписки для фиксации послеоперационных осложнений, таких как сильная боль, несостоятельность грудины и инфекции, в том числе инцизионные (поверхностные или глубокие) и инфицирование органов/инфекции в области органов или полостей (медиастенит или остеомиелит).

Результаты. Средний возраст пациентов в группах ZF и СП составлял $63,58 \pm 10,9$ и $62,42 \pm 7,1$ года ($p=0,262$). Кроме того, не было статистически достоверных различий между двумя группами в отношении исходных характеристик ($p>0,05$). Показано, что в группе СП средний показатель степени выраженности боли был выше, чем в группе ZF, во всех временных точках исследования ($p<0,001$). Инфекционный процесс в общей сложности диагностировался у 2,76% участников без статистически значимых различий для инцизионных инфекций и инфекций органов между двумя группами на протяжении всего исследования. После 1 мес клинического наблюдения у 5 пациентов из группы СП выявлена несостоятельность грудины; в группе ZF таких пациентов не было ($p<0,001$).

Выводы. Данное исследование демонстрирует большие клинические преимущества в отношении снижения интенсивности боли и риска несостоятельности грудины после хирургического вмешательства при использовании стернального имплантата ZipFix™ по сравнению с методикой применения стандартной стальной проволоки.

© 2018 Австралийское и Новозеландское общество кардиохирургов и торакальных хирургов (ANZSCTS) и Кардиологическое общество Австралии и Новой Зеландии (CSANZ). Опубликовано Elsevier B.V. Все права защищены.

ДИУРЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ТОЛВАПТАНА И ФУРОСЕМИДА ПРИ ЗАСТОЙНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К ДИУРЕТИКАМ И НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ПОЧЕК: СУБАНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ K-STAR

Цель исследования – выявить различия в диуретических свойствах толваптана (ТВП) и фуросемида (ФУР) при застойной сердечной недостаточности (ЗСН) у пациентов с нарушением функции почек и резистентностью к петлевым диуретикам. Обследован 81 пациент с ЗСН и нарушениями функции почек, получавший терапию петлевыми диуретиками, из включенных в исследование K-STAR, проведенного группой Kanagawa Aquaresis Investigators (Trial of Tolvaptan on Heart Failure Patients with Renal Impairment – Исследование эффектов толваптана у пациентов с сердечной и почечной недостаточностью). Проанализированы исходные прогностические факторы и их изменение в ходе терапии в отношении корреляции изменения их значений с изменением объема мочи в процентах (%ΔОМ) после дополнительного добавления к терапии ТВП или возрастающих доз ФУР. Более высокая исходная осмоляль-

ность мочи ($\beta=0,355$; $p=0,033$) в группе ТВП и более низкое отношение уровня азота мочевины крови (АМК) к уровню сывороточного креатинина (АМК/Кр, $\beta=-0,405$; $p=0,020$) в группе ФУР являлись прогностическими факторами более высокого $\% \Delta \text{ОМ}$. Более сильное изменение клиренса осмотически свободной воды ($\beta=0,667$; $p<0,0001$) в группе ТВП; более высокое изменение отношения $\Delta \text{АМК/Кр}$ в процентах ($\beta=0,344$; $p=0,030$); более сильное изменение концентрации натрия в моче в процентах ($\beta=0,337$; $p=0,037$) и более низкий показатель изменения систолического объема крови в процентах ($\beta=-0,390$; $p=0,017$) в группе ФУР коррелировали с $\% \Delta \text{ОМ}$. Таким образом, исходная осмоляльность мочи и изменения в клиренсе осмотически свободной воды при дополнительном назначении ТВП к проводимой терапии, а также изменение соотношения АМК/Кр при возрастающей дозе ФУР – важнейшие клинические параметры, связанные с ответом со стороны организма на прием диуретиков.

Регистрационный номер исследования UMIN00009201.

Ключевые слова:

застойная сердечная недостаточность, резистентность к диуретикам, толваптан

Источник:

Ikeda Y., Inomata T., Kida K., et al. Heart Vessels. 2019; 34 (3): 442–51.

doi: 10.1007/s00380-018-1270-x

PMID: 30259172

ОЦЕНКА КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ ВЫНОСЛИВОСТИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ НАГРУЗОЧНЫХ ТЕСТОВ

В 2016 г. Американская ассоциация кардиологов (ААК) опубликовала программный документ по кардиореспираторной выносливости (КРВ), где КРВ расценивалась как важнейший кардиологический фактор риска при оценке прогноза целого ряда клинических состояний [1]. **Цель** данной статьи – улучшить показатели клинического ведения пациентов и обосновать необходимость применения стратегий, основанных на изменениях образа жизни, нацеленных на снижение сердечно-сосудистого риска. Авторы показали, как можно оценивать уровень КРВ при проведении нагрузочных тестов и как нужно описывать результаты.

© 2018. Опубликовано Elsevier B.V.

Ключевые слова:

аэробная выносливость, тесты на физическую нагрузку, выносливость, опросники по оценке выносливости

Источник:

Jelinek M., Hossack K. Heart Lung Circ. 2019; 28 (4): e64–e66.

doi: 10.1016/j.hlc.2018.07.015

PMID: 30269873

МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ В ИНФАРКТНОМ И ВНЕИНФАРКТНОМ МИОКАРДЕ ПОСЛЕ УСПЕШНОГО ПЕРВИЧНОГО ЧРЕСКОЖНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА: ДАННЫЕ АНГИОГРАФИИ И МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ СЕРДЦА

Цель – изучить связь между степенью перфузии миокарда по шкале TIMI (TMP) и данными сердечного магнитного резонанса (СМР) по микроциркуляции при первом прохождении контрастного вещества у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI), которым выполняли чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) вскоре после вмешательства и через 4 мес.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 198 пациентов со STEMI из исследования POSTEMI. Показатель TMP оценивали после ЧКВ; СМР проводили на 2-й день и через 4 мес после вмешательства. Интенсивность сигнала измеряли на изображениях перфузии, полученных при первом прохождении контрастного вещества, и рассчитывали максимальный коэффициент контрастного усиления (МКУ).

Результаты. У пациентов с показателем TMP, равным 2–3 ($n=108$), после ЧКВ, отмечали статистически значимо лучшие показатели фракции выброса (59 ± 10 по сравнению с 51 ± 13 , $p<0,001$) и меньший объем инфаркта (12 ± 8 по сравнению с $19 \pm 12\%$, $p<0,001$) через 4 мес по сравнению с пациентами, у которых показатель TMP составлял 0–1 ($n=81$). Показатели МКУ в инфарктном (МКУи) и внеинфарктном миокарде (МКУо) улучшались в промежутке между проведением начальной МРТ сердца и МРТ через 4 мес после вмешательства: МКУи – с 94 ± 56 до 126 ± 59 ($p<0,001$), а МКУо – с 112 ± 51 до 127 ± 50 ($p<0,001$). У пациентов с наиболее низкими начальными показателями на МРТ сердца уровень перфузии через 4 мес после вмешательства оставался сниженным по сравнению с данными других групп: МКУи – 108 ± 75 по сравнению с 133 ± 51 ($p=0,01$); МКУо – 115 ± 41 по сравнению с 131 ± 52 ($p=0,047$).

Выводы. Степень перфузии миокарда по шкале TIMI и данные начальной МРТ сердца по уровню перфузии при первом прохождении контрастного вещества были связаны с результатами МРТ сердца через 4 мес после вмешательства. Уровень перфузии при первом прохождении

Ключевые слова:

магнитно-резонансная томография, реперфузия миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

Источник:

Bethke A., Shanmuganathan L., Andersen G.Ø. Eur Radiol. 2019; 29 (2): 941–50.

doi: 10.1007/s00330-018-5588-7

PMID: 29980929

контрастного вещества улучшался через 4 мес в инфарктном и неинфарктном миокарде. Однако у пациентов с наиболее низкими показателями перфузии миокарда при проведении начального МРТ через 4 мес после вмешательства данные показатели оставались сниженными.

Ключевые положения

- Данные СМР по перфузии миокарда при первом прохождении контрастного вещества и показатели по шкале ТМР после успешного ЧКВ помогают оценить риск у пациентов после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.
- Данные СМР по перфузии миокарда при первом прохождении контрастного вещества показывают, что микроциркуляция после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST может быть нарушена как в инфарктном, так и во внеинфарктном миокарде.
- Микроциркуляция у пациентов после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, которым проводили первичное ЧКВ, со временем улучшается.

СВЯЗЬ МЕЖДУ ИНДЕКСОМ МАССЫ ТЕЛА И СМЕРТНОСТЬЮ ОТ ВСЕХ ПРИЧИН НА ПРОТЯЖЕНИИ 20 ЛЕТ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Ключевые слова: смертность от всех причин, индекс массы тела, отдаленные клинические исходы, ожирение, прогноз, стабильная ишемическая болезнь сердца

Источник: Younis A., Younis A., Goldkorn R., et al. Heart Lung Circ. 2019; 28 (5): 719–26.
doi: 10.1016/j.hlc.2018.02.015
PMID: 29581037

Данные о связи между индексом массы тела (ИМТ) и смертностью от всех причин в отдаленной перспективе у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) ограничены. **Цель** данного исследования – анализ связи между ИМТ и смертностью от всех причин в отдаленной перспективе у пациентов с ИБС.

Методы. В исследовании приняли участие 15 357 пациентов со стабильной ИБС, данные которых были отобраны из регистрового исследования профилактики инфаркта с помощью безафибрата (VIP) с февраля 1990 г. по октябрь 1992 г.; за ними вели клиническое наблюдение вплоть до декабря 2014 г.

Результаты. У 5051 (33%) пациентов отмечалась нормальная масса тела (ИМТ 18,5–24,99 кг/м²), у 7841 (51%) пациентов – избыточная масса тела (ИМТ 25–29,99 кг/м²), у 2465 (16%) – ожирение (ИМТ ≥30 кг/м²). Анализ выживаемости по кривым Каплана–Майера показал, что через 20 лет последующего клинического наблюдения уровень смертности от всех причин среди пациентов с ожирением (67%) был статистически значимо выше, чем среди пациентов с избыточной (61%) и нормальной массой тела (61%); логранговый критерий для общих различий $p < 0,001$. Результаты многофакторного анализа показали, что у пациентов с ожирением риск летального исхода в рассматриваемом периоде был независимо выше на 12% по сравнению с пациентами, имеющими нормальную массу тела: относительный риск (ОР) – 1,12; 95% доверительный интервал (ДИ) – 1,02–1,23 ($p = 0,02$), в то время как у пациентов с избыточной массой тела уровень риска был схож с уровнем риска пациентов с нормальной массой тела (ОР=0,99; 95% ДИ 0,92–1,06; $p = 0,76$). Риск смерти, связанный с ожирением, был отчетливо выражен среди пациентов моложе 65 лет ($p < 0,05$).

Выводы. Из полученных данных следует, что ожирение независимо связано с ростом риска летального исхода в отдаленном периоде у пациентов со стабильной ИБС, в то время как избыточная масса тела, по-видимому, не повышает уровень изучаемого риска в рассматриваемой группе пациентов.

© 2018 Австралийское и Новозеландское общество кардиохирургов и торакальных хирургов (ANZSCTS) и Кардиологическое общество Австралии и Новой Зеландии (CSANZ). Опубликовано Elsevier B.V. Все права защищены.

ПРОСПЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ И ПОЗДНЕЕ УСИЛЕНИЕ С ГАДОЛИНИЕМ ПРИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ С ИНДУКЦИЕЙ МАГНИТНОГО ПОЛЯ В ТА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ДО КАТЕТЕРНОЙ АБЛЯЦИИ И ПОСЛЕ НЕЕ

В проспективном рандомизированном исследовании проводили функциональную визуализацию левого предсердия (ЛП) и позднее усиление с гадолинием (ПУГ) у пациентов, которым выполняли изоляцию легочной вены с абляцией передней митральной линии, для оценки

функции ЛП, визуальной доступности передней митральной линии и изучения связи между этими факторами, а также краткосрочным и отдаленным клиническим успехом вмешательства. Функциональную визуализацию ЛП и визуализацию с ПУГ через 15 мин после внутривенного введения гадобутрола проводили на системе для магнитно-резонансной томографии (МРТ) с индукцией магнитного поля 3 Теслы (3 Тл) до абляции и после нее. Пациенты были разбиты на группы: (а) те, у кого имелся синусовый ритм, и (b) те, у кого не было синусового ритма при последовательно выполненных МРТ. Данные 8 пациентов исключены из анализа вследствие низкого качества изображений. 37 пациентов были отнесены в группу а, 4 пациента в группу b. В группе а отмечалось статистически значимое улучшение таких показателей, как фракция выброса ($22,3 \pm 7,1$ vs $27,2 \pm 5,5\%$; $p < 0,001$), конечно-систолический объем ($111,6 \pm 48,3$ vs $96,9 \pm 37,2$ мл; $p = 0,002$), ударный объем ($30,2 \pm 12,6$ vs $35,6 \pm 12,6$ мл; $p = 0,003$) и ПУГ ($12,5\%$ vs $83,7\%$; $p < 0,001$). В группе b не выявлено статистически значимых изменений в функциональных показателях или ПУГ. Пациенты, у которых терапия оказалась успешной по результатам показателей, снятых через 12 мес, выявлены статистически значимо меньшие объемы на исходной МРТ. ПУГ позволяло визуализировать процесс рубцевания вдоль путей абляции. У пациентов с успешно проведенной катетерной абляцией выявлены статистически значимые улучшения по кардиологическим показателям ЛП. Таким образом, объем предсердия до абляции, по-видимому, является прогностическим фактором отдаленного успеха вмешательства.

Ключевые слова: передняя митральная линия, фибрилляция предсердий, функция предсердий, магнитно-резонансная томография сердца, катетерная абляция, позднее усиление гадолинием, рубцевание

Источник: Curta A., Fichtner S., Wakili R., et al. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019; 35 (3): 499–504. doi: 10.1007/s10554-018-1455-5
PMID: 30264364

БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРОНАРНОГО СТЕНТА, ПОКРЫТОГО СИРОЛИМУСОМ, СО СВЕРХТОНКИМ КАРКАСОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ (TALENT): ПРОСПЕКТИВНОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Supraflex – биоразлагаемый полимерный сиролimus-покрытый стент со сверхтонким каркасом.

Цель исследования – сравнить стент Supraflex со стандартным стентом (Xience) – эверолимус-покрытым стентом со стойким полимерным покрытием в отношении клинических исходов в ходе проведения рандомизированного исследования с включением всех пациентов без исключения.

Методы. Проведено проспективное рандомизированное односторонне слепое многоцентровое исследование (TALENT) в 23 европейских центрах (Нидерланды, Польша, Великобритания, Испания, Болгария, Венгрия и Италия). В исследование включали лиц ≥ 18 лет со стенозом одной и более коронарных артерий, достигающим показателя $\geq 50\%$ в нативной коронарной артерии (коронарные артерии вне шунтов), шунте из подкожной вены или артериальном байпасном кондуите, и диаметром референсного сосуда 2,25–4,50 мм. Всем пациентам выполняли чрескожное коронарное вмешательство. Затем случайным образом распределяли пациентов (1:1) в группы установки стента Supraflex либо Xience. Рандомизацию проводили исследователи на местах с помощью веб-версии программного обеспечения со случайным блочным обменом данных в соответствии с указаниями центра проведения исследования. Основным конечным показателем было межгрупповое сравнение наименьшей эффективности составной конечной точки, ориентированной на устройство (необратимая остановка сердца, инфаркт миокарда в области целевого сосуда или реваскуляризация целевого стеноза в соответствии с клиническими показаниями) через 12 мес после проведения вмешательства, который оценивали в популяции пациентов с назначенным лечением. Исходя из предположения, что частота встречаемости комбинированной конечной точки в течение 1 года составит 8,3%, предел наименьшей эффективности приняли равным 4,0% для группы Supraflex по сравнению с группой Xience.

Результаты. С 21 октября 2016 г. по 3 июля 2017 г. 1435 пациентов с 1046 очагами поражения были рандомизированно распределены в группу Supraflex, из них 720 пациентам выполнено индексное вмешательство, а еще 715 пациентов с 1030 очагами поражения отнесены в группу стента Xience (всем им также выполнено индексное вмешательство). Через 12 мес основной конечный показатель наблюдался у 35 (4,9%) пациентов в группе Supraflex и 37 (5,3%) пациентов в группе Xience [абсолютная разность -0,3% (односторонний 95% верхний

Источник: Zaman A., de Winter R.J., Kogame N., et al. *Lancet*. 2019; 393 (10175): 987–97. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32467-X
PMID: 30827782

доверительный предел 1,6%), p для наименьшей эффективности $p < 0,0001$]. Частота доказанного или подозреваемого тромбоза стента (показатель безопасности) была низкой в обеих группах и не различалась между ними.

Интерпретация. Стент Supraflex обладал наименьшей эффективностью по сравнению со стентом Xience в отношении составной клинической конечной точки через 12 мес в популяции пациентов, не проходивших процедуру отбора в исследование (неограниченная совокупность). Supraflex – безопасный и эффективный альтернативный вариант лекарственного стента по сравнению с другими стентами, применяемыми в клинической практике.

Финансирование. Европейский институт сердечно-сосудистых исследований.

Данное исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov, номер NCT02870140.

© 2019 Elsevier Ltd. Все права защищены.

Комментарий: Могут ли стенты с лекарственным покрытием и ультратонким каркасом улучшать клинические исходы? [Lancet, 2019]

ИНЪЕКЦИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ КЛЕТОК-ПРЕДШЕСТВЕННИЦ В МИОКАРД И УСПЕШНОЕ ВРЕМЕННОЕ ОТКЛЮЧЕНИЕ ОТ УСТРОЙСТВА ДЛЯ МЕХАНИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ НА ПОЗДНИХ СТАДИЯХ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Источник:

Yau T.M., Pagani F.D., Mancini D.M., et al. JAMA. 2019; 321 (12): 1176–86.
doi: 10.1001/jama.2019.2341.
PMID: 30912838

Важность. Устройство для механической поддержки левого желудочка (УПЛЖ) улучшает функцию миокарда. Но лишь у отдельных пациентов достигается клиническое состояние, позволяющее убрать устройство, что привлекло внимание ученых к стволовым клеткам как к средству, стимулирующему процессы восстановления миокарда.

Цель – оценить эффективность и побочные эффекты инъекций аллогенных мезенхимальных клеток-предшественниц (МКП) в миокард в ходе установки УПЛЖ.

Схема, условия и участники. Проведено рандомизированное клиническое исследование II фазы, в котором приняли участие пациенты на поздних стадиях сердечной недостаточности (СН). Им устанавливали УПЛЖ. Исследование проводилось в 19 североамериканских клиниках (с июля 2015 г. по август 2017 г.). Последующее клиническое наблюдение сроком 1 год завершилось в августе 2018 г.

Вмешательства. Проводили интрамиокардиальные инъекции 150 млн аллогенных МКП или криопротекторной среды в качестве плацебо в отношении 2:1 ($n=106$ и $n=53$) в миокард.

Основные результаты и методы оценки. Основной конечной точкой эффективности была доля успешных случаев временного отключения УПЛЖ через 6 мес после рандомизации (было запланировано 3 оценки процедуры исследования). Данную конечную точку оценивали с помощью байесовского анализа с заранее установленным значением порога апостериорной вероятности, равным 80%, указывающим на успех проводимого лечения. Основной конечной точкой безопасности через 1 год после инъекции была частота побочных эффектов, связанных с ее проведением (миокардит, перфорация миокарда, новообразование, аллергическая реакция, иммунная сенсibilизация). Дополнительные конечные точки включали повторные госпитализации и нежелательные явления через 6 мес после начала исследования, а также уровень выживаемости через 1 год.

Результаты. Из 159 пациентов (средний возраст – 56 лет; 11,3% женщины) 155 (97,5%) завершили последующее клиническое наблюдение сроком 1 год. Апостериорная вероятность того, что МКП увеличивают вероятность успешного отключения от устройства, составляла 69% – ниже заранее установленного порога для возможности трактовать результат как успешный. Средняя доля случаев успешного временного отключения УПЛЖ на протяжении 6 мес составила 61% в группе МКП и 58% в контрольной группе [относительный риск (ОР) 1,08; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,83–1,41; $p=0,55$]. Ни у одного пациента не зафиксировано успеха в отношении основной конечной точки безопасности. Из 10 предварительно определенных дополнительных критериев эффективности, о которых сообщалось в исследовании, 9 не достигли уровня статистической значимости. Уровень смертности через 1 год статистически значимо не различался между группой МКП и контрольной группой [14,2 и 15,1% соответ-

ственно; отношение рисков (ОР) 0,89; 95% ДИ 0,38–2,11; $p=0,80$]. Частота серьезных нежелательных явлений статистически значимо не различалась между группами (70,9 vs 78,7 на 100 пациенто-месяцев; различие между лечебными группами -7,89; 95% ДИ от -39,95 до 24,17; $p=0,63$), как и частота повторных госпитализаций (0,68 vs 0,75 на 100 пациенто-месяцев; различие между лечебными группами -0,07; 95% ДИ от -0,41 до 0,27; $p=0,68$).

Выводы и значимость. У пациентов на поздних стадиях сердечной недостаточности инъекции мезенхимальных клеток-предшественниц в миокард по сравнению с инъекциями криопротекторной среды в качестве плацебо не улучшали показатели успешного временного отключения от устройства поддержки левого желудочка через 6 мес после процедуры. Полученные результаты не могут свидетельствовать в пользу применения инъекции мезенхимальных стволовых клеток в миокард для поддержки его восстановления при использовании в качестве показателя оценки временного отключения от устройства для механической поддержки левого желудочка.

Регистрационные данные исследования. Идентификационный номер на сайте ClinicalTrials.gov: NCT02362646.

БЕССИМПТОМНАЯ ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА В НОРВЕЖСКОЙ КОГОРТЕ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2: ПРОСПЕКТИВНОЕ АНГИОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ С ОЦЕНКОЙ РЕЗУЛЬТАТОВ ПОСРЕДСТВОМ ПРИМЕНЕНИЯ ВНУТРИСОСУДИСТОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Уровень распространенности бессимптомной ишемической болезни сердца (ИБС) при сахарном диабете типа 2 (СД2) неизвестен. Авторы изучали степень тяжести и уровень распространенности бессимптомной ИБС у пациентов с СД2 с помощью инвазивной коронарной ангиографии (ИКА) и внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) и оценивали, можно ли повлиять на прогрессирование ИБС (по оценке данных ИКА) путем проведения комплексного вмешательства, направленного на снижение сердечно-сосудистого (СС) риска.

Методы. 56 пациентов с СД2 с одним и более дополнительных факторов СС-риска приняли участие в рандомизированном контролируемом исследовании продолжительностью 2 года, в котором сравнивали многопрофильное лечение, проводимое на базе стационара (многопрофильное лечение, $n=30$) и стандартную терапию (станд, $n=26$) с заранее запланированным изучением отдаленных результатов через 7 лет. Участникам исходно проводили ИКА, а через 7 лет – ИКА и ВСУЗИ. Результаты ИКА описывали стандартными показателями тяжести и степени ИБС. Результаты ВСУЗИ характеризовали максимальной толщиной интимы (МТИ), процентной долей и общим объемом атеромы и сравнивали с показателями у лиц без СД2 и ИБС (доноры, перенесшие трансплантацию сердца, со ВСУЗИ, выполненной через 7–11 нед после трансплантации, $n=147$).

Результаты. Несмотря на снижение СС-риска в группе «компл» (группа многопрофильного лечения) через 2 года после клинического вмешательства, различий между группами в отношении прогрессирования ИБС через 7 лет после клинического вмешательства не выявлено. Уровень распространенности ИБС (определяемой при МТИ $\geq 0,5$ мм у лиц с СД2), составлял 84%, и при сравнении с контрольной группой пациентов без СД2 отмечали статистически значимо более высокие показатели в отношении атеросклеротической нагрузки (среднее значение МТИ, относительный объем атеромы и ее общий объем в группе СД2 составляли $0,75 \pm 0,27$ мм, $33,8 \pm 9,8\%$ и $277,0 \pm 137,3$ мм³ по сравнению с $0,41 \pm 0,19$ мм, $17,8 \pm 7,3\%$ и $134,9 \pm 100,6$ мм³ в группе сравнения).

Вывод. Было показано, что комплексное вмешательство, длившееся 2 года, несмотря на снижение факторов СС-риска, по данным ангиографии не влияло на прогрессирование ИБС. Кроме того, при проведении ВСУЗИ выявлен довольно высокий уровень распространенности бессимптомной ИБС у пациентов с СД2, что предполагает необходимость более широкого подхода к устранению остаточного СС риска с помощью альтернативных подходов.

Идентификационный номер исследования на сайте Clinical trials.gov: NCT00133718 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00133718>).

Ключевые слова:

атеросклеротическая нагрузка, ишемическая болезнь сердца, внутрисосудистое УЗИ, инвазивная коронарная ангиография, комплексная терапия; сахарный диабет типа 2

Источник:

Arora S., Ofstad A.P., Ulimoen G.R., et al. *Cardiovasc Diabetol.* 2019; 18 (1): 26. doi: 10.1186/s12933-019-0832-2

PMID: 30851727

СОБЛЮДЕНИЕ РЕЖИМА ТЕРАПИИ ДАБИГАТРАНА ЭТЕКСИЛАТОМ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, КОТОРЫМ ПЛАНИРУЕТСЯ ПРОВЕДЕНИЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ КАРДИОВЕРСИИ

Ключевые слова: антидепрессивные вещества, фибрилляция предсердий, дабигатран, лекарственные взаимодействия, масс-спектрометрия, соблюдение режима медикаментозной терапии, второе поколение

Источник: Comuth W.J., de Maat M.P.M., van de Kerkhof D., et al. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2019; 5 (2): 91–9. doi: 10.1093/ehjcvp/rvy047
PMID: 30608563

Поправка к Соблюдению режима терапии дабигатрана этексилатом у пациентов с фибрилляцией предсердий, которым планируется проведение электрической кардиоверсии [Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2019]

Эффективная антикоагулянтная терапия у пациентов, которым выполняется электрическая кардиоверсия (ЭКВ) в связи с симптоматической фибрилляцией предсердий, играет важную роль в профилактике нежелательных явлений. Необходимым условием успеха также является высокая степень приверженности лечению.

Цель данного исследования – изучить кратко- и долгосрочное соблюдение режима терапии со слов пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий ($n=169$), которым предполагалось выполнить ЭКВ. Исследователи планировали оценить, отражают ли концентрации дабигатрана в плазме крови соблюдение режима терапии, а также степень удовлетворенности назначенной терапией, и выяснить, коррелируют ли между собой уровни соблюдения режима терапии и удовлетворенности ею.

Результаты и методы. Через 3 и 7 нед терапии авторы измеряли концентрации препарата в плазме крови (жидкостная хроматография с tandemной масс-спектрометрией), показатель по 8-пунктовой шкале приверженности медикаментозной терапии Мориски (MMAS-8) и показатель по Шкале антитромботической терапии (ACTS). Совокупные средние максимальные (через 1–3 ч после приема) и минимальные (через 10–16 ч после приема) концентрации в плазме составляли 175 (СО 109) и 75 (СО 45) нг/мл. Не выявлено связи между кратко- (последние 3 дня) или долгосрочным (последние 3–4 нед) соблюдением режима терапии и концентрациями препарата в плазме крови, если только последний прием не был >48 ч назад. После 7 нед высокая, умеренная и низкая степень соблюдения режима терапии по шкале MMAS-8 отмечали у 74, 21 и 5% пациентов. Уровень удовлетворенности терапией был высоким (медиана показателя ACTS – 68,5, диапазон – 46–75 баллов). Показатели уровня удовлетворенности терапией и соблюдения ее режима не коррелировали между собой.

Вывод. Доля пациентов в группе высокой степени соблюдения режима терапии (74%) была ниже, чем ожидалось, что является поводом для беспокойства. По концентрациям дабигатрана в плазме крови нельзя выявить несоблюдение режима терапии в кратко- или долгосрочном периоде, если только препарат в последний раз не принимался >48 ч назад. Уровень удовлетворенности терапией не коррелировал с соблюдением ее режима.

Опубликовано от лица Европейского общества кардиологов. Все права защищены.

© The Author(s) 2019. Для получения разрешения обращайтесь по адресу: journals.permissions@oup.com.

БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ РИВАРОКСАБАНА ПРИ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ПОСЛЕ ОСТРЫХ КОРОНАРНЫХ СИНДРОМОВ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ ПО БИОМАРКЕРАМ: ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ATLAS ACS 2-TIMI 51

Несмотря на двойную антиагрегантную терапию, стойкое образование тромбина и опосредуемая им активация тромбоцитов отчасти объясняют остаточный риск атеротромботических событий у пациентов с ранее перенесенным острым коронарным синдромом (ОКС). Ингибирование выработки тромбина у перенесших ОКС пациентов из группы высокого риска (ОКС с положительными биомаркерами) ингибитором фактора Ха ривароксабаном может ограничить продолжающееся тромбообразование и некроз миокарда и улучшить клинические исходы.

Цель и методы. ATLAS ACS 2-TIMI 51 – двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование, в котором пациенты после ОКС были рандомизированы в группы терапии ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки, 5 мг 2 раза в сутки или плацебо в сочетании со стандартной антиагрегантной терапией на протяжении в среднем 13,1 (не более 31) мес ($n=15\ 526$). В данном апостериорном анализе оценивали безопасность и эффективность

применения ривароксабана у пациентов с ОКС, положительных по биомаркерам, с наличием или отсутствием в анамнезе инсульта или транзиторной ишемической атаки, в исследовании ATLAS ACS 2-TIMI 51.

Результаты. В общей сложности данные 12 626 пациентов с ОКС, положительных по биомаркерам, были включены в анализ. У пациентов, положительных по биомаркерам, без инсульта или транзиторной ишемической атаки в анамнезе ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки был связан со снижением основной конечной точки эффективности (составной показатель: совокупность смерти вследствие сердечно-сосудистого заболевания, инфаркта миокарда или инсульта) по сравнению с данными группы плацебо [отношение рисков – 0,80, 95% доверительный интервал (0,68–0,94), $p=0,007$] за счет увеличения частоты статистически значимых кровотечений по шкале TIMI (тромболизис при инфаркте миокарда), не связанных с коронарным шунтированием (1,9 и 0,7% соответственно, $p<0,0001$), но не за счет статистически значимого увеличения частоты внутричерепных кровоизлияний (0,4 и 0,2%, $p=0,11$) или кровотечений со смертельным исходом (0,1 и 0,3%, $p=0,16$).

Вывод. Ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки был связан со статистически значимым снижением составного показателя: смерть вследствие сердечно-сосудистого заболевания, инфаркт миокарда или инсульт без увеличения частоты кровотечений со смертельным исходом. Пациенты, положительные по биомаркерам, без инсульта или транзиторной ишемической атаки в анамнезе могут быть оптимальной целевой популяцией для терапии двойного пути воздействия ривароксабаном в сочетании с двойной антиагрегантной терапией с целью вторичной профилактики ОКС.

Ключевые слова:

острый коронарный синдром, положительные биомаркеры, двойная антитромбоцитарная терапия, двойной путь воздействия, новые оральные антикоагулянты, ривароксабан, вторичная профилактика, инсульт

Источник:

Korjian S., Braunwald E., Daaboul Y., et al. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2019; 8 (2): 186–93.

doi: 10.1177/2048872617745003

PMID: 29249166

НОВЫЕ ДАННЫЕ ПО СИНДРОМУ БАЙЕСА: СВЯЗЬ МЕЖДУ МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ БЛОКАДОЙ И НАДЖЕЛУДОЧКОВЫМИ АРИТМИЯМИ

В последние несколько лет начаты интенсивные исследования межпредсердной блокады и ее клинической значимости, в основном посвященные ее связи с наджелудочковыми аритмиями. В 2015 г. авторы данной статьи провели первый обзор синдрома Байеса, и 3 года спустя накоплено так много информации, что целесообразно обновить обзор исходя из новых данных. На основании связи межпредсердной блокады с кардиоэмболическим инсультом в настоящее время усилия ученых направлены на изучение ее патофизиологии, диагностики и влияния на прогноз, чтобы понять, следует ли лечить межпредсердную блокаду.

Проведен несистематический обзор литературы с использованием базы данных Pubmed и Кохрановской базы данных с упором на рандомизированные клинические и крупные обзорные исследования, в которых изучали новые физиопатологические и эпидемиологические аспекты, а также новые клинические сценарии для оценки клинических проявлений синдрома и его связи с деменцией. Кроме того, проведен обзор исследований, в которых предлагали новые возможные методы лечения.

Комментарий эксперта. Межпредсердная блокада является не только прогностическим фактором наджелудочковых аритмий, это субклиническое заболевание, которое может рассматриваться как маркер риска неблагоприятных исходов. Несмотря на некоторые данные, указывающие на возможную пользу раннего начала лечения, потенциальные методы терапии еще предстоит изучить.

Ключевые слова:

нарушение функции предсердий, пучок Бахмана, синдром Байеса, фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, межпредсердная блокада, инсульт, наджелудочковая аритмия, тромбоэмболия

Источник:

Seoane L., Cortés M., Conde D. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2019; 17 (3): 225–35.

doi: 10.1080/14779072.2019.1577137

PMID: 30715961

ВЫБОР РЕДАКЦИИ: ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЕПАРИНОМ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST И РИСКОМ ОБРАЗОВАНИЯ ИНТРАКОРОНАРНОГО ТРОМБОЗА С ПОЛНОЙ ОККЛЮЗИЕЙ СОСУДА: ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ TASTE

Предварительное лечение нефракционированным гепарином часто входит в протоколы ведения пациентов при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI), однако его влияние на образование внутрикоронарных тромбов неизвестно. В данном исследовании изучали

Ключевые слова:
гепарин, STEMI,
предварительное
лечение

Источник:
Karlsson S., Andell P.,
Mohammad M.A., et
al. Eur Heart J Acute
Cardiovasc Care. 2019;
8 (1): 15–23.
doi: 10.1177/20488726
17727723

PMID: 28862032

влияние предварительного лечения гепарином на интракоронарный тромбоз и коронарный кровоток по TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction – Тромболизис при инфаркте миокарда) до чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у пациентов со STEMI.

Методы. В исследовании TASTE (Thrombus Aspiration in ST-Elevation Myocardial Infarction in Scandinavia – Аспирация тромба при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в Скандинавии) с помощью ангиографии оценивали частоту и выраженность интракоронарного тромбоза и коронарный кровоток по TIMI до ЧКВ у пациентов со STEMI. В данном observationalном субисследовании данные пациентов, ранее получавших гепарин, сравнивали с данными участников, ранее гепарина не получавших. Основные конечные точки исследования: визуализируемый интракоронарный тромбоз и полная окклюзия сосуда до ЧКВ. Дополнительные конечные точки: кровотечение в стационаре, инсульт в стационаре и 30-дневная смертность от всех причин.

Результаты. Предварительное лечение гепарином проводили у 2898 из 7144 пациентов (41,0%). В данной когорте больных реже диагностировали интракоронарный тромбоз (61,3 vs 66,0%, $p < 0,001$) и полная окклюзия сосуда (62,9 vs 71,6%, $p < 0,001$). После внесения поправок предварительное лечение гепарином было независимо связано со сниженным риском интракоронарного тромбоза [отношение шансов (ОШ) 0,73, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,65–0,83] и полной окклюзии сосуда (ОШ 0,64, 95% ДИ 0,56–0,73) до ЧКВ. Статистически значимых различий в отношении дополнительных конечных точек: кровотечение в стационаре (ОШ 0,84, 95% ДИ 0,55–1,27), инсульт в стационаре (ОШ 1,17, 95% ДИ 0,48–2,82), летальный исход в течение 30 дней после события от любых причин (отношение рисков 0,88, 95% ДИ 0,60–1,30), – не выявлено.

Выводы. В данном крупном многоцентровом observationalном исследовании предварительная терапия гепарином была независимо связана с более низким риском интракоронарного тромбоза и полной окклюзии сосуда до проведения ЧКВ у пациентов со STEMI, без видимых проблем безопасности.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СМС-СООБЩЕНИЙ ПОСЛЕ ВЫПИСКИ ИЗ БОЛЬНИЦЫ УЛУЧШАЕТ КРАТКОСРОЧНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ И НАВЫКИ САМООБСЛУЖИВАНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Ключевые слова:
хроническая сердечная
недостаточность,
составная конечная
точка, навыки
самообслуживания,
СМС-сообщения,
организация
телефонной службы
сопровождения

Источник:
Chen C., Li X., Sun L., et al.
ESC Heart Fail. 2019;
6 (1): 164–73.
doi: 10.1002/ehf2.12380
PMID: 30478888

В дополнение к оптимальной медикаментозной терапии и использованию соответствующих устройств у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) улучшение навыков самообслуживания также играет важную роль в улучшении клинических исходов при комплексном ведении пациентов.

Цель исследования – оценить, помогают ли СМС-сообщения повысить уровень выживаемости (уровень выживаемости без повторных госпитализаций) и улучшить навыки самообслуживания у пациентов с ХСН.

Материал и методы. С декабря 2011 г. по сентябрь 2015 г. пациенты, госпитализированные с декомпенсированной ХСН в специализированную больницу, характеристики которых соответствовали критериям включения, были введены в исследование и после выписки рандомизированы в группу СМС, организованную телефонной службой сопровождения (ТСС), или стандартного медицинского обслуживания. За всеми пациентами в период до 180 сут после выписки вели клиническое наблюдение посредством телефонных звонков, либо пациенты сами посещали врачей клинического учреждения. Основная конечная точка представляла собой составной клинический исход через 180 сут после выписки, определяемый как смертность от всех причин или госпитализация по любой причине. Дополнительные конечные точки включали навыки самообслуживания и уровень качества жизни. 767 пациентов (61±15 лет, 56,5% мужчины) были рандомизированы в группы СМС ($n=252$), ТСС ($n=255$) или стандартного клинического обслуживания ($n=260$). Исходные характеристики были схожи во всех группах. У 525 (68,4%) пациентов был диагностирован ХСН степени III или IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, у 472 (61,5%) пациентов фракция выброса была $< 50\%$. В ходе последующего клинического наблюдения, длившегося 180 сут, 76 (9,9%) пациентов умерли и 274 (35,7%) были госпитализированы по

крайней мере 1 раз. При краткосрочном (30 сут) последующем клиническом наблюдении не выявлено различий в уровне смертности и составной конечной точке между тремя группами (СМС, ТСС и обычное клиническое обслуживание: 2,8; 3,1 и 3,8% для уровня смертности, $p=0,786$; 12,3; 14,5 и 15,4% для составной конечной точки, $p=0,588$). Частота составного события через 180 сут после выписки была статистически значимо ниже в группах СМС и ТСС (50,4% vs 41,3 и 36,5%, в обоих случаях $p<0,05$), по сравнению с группой обычного клинического обслуживания, однако между двумя группами вмешательства, основанного на телефонной связи, различий не выявлено ($p=0,268$). Несмотря на отсутствие различий между двумя группами СМС и ТСС, показатели навыков самообслуживания у пациентов этих групп были выше, чем в группе контроля (соблюдение режима приема лекарственных средств, 78,9% vs 81,4% vs 69,5%, $p=0,011$; ограничение потребления жидкости – 70,8% vs 74,5% vs 61,5%, $p=0,013$). Уровень качества жизни через 180 сут после выписки во всех рассматриваемых группах был схожим ($p=0,526$).

Выводы. У пациентов с ХСН СМС-сообщения после выписки, по-видимому, были не менее эффективны, чем ТСС. В частности, они приводили к снижению частоты составного события через 180 сут после выписки и улучшали навыки самообслуживания. Таким образом, СМС-сообщения можно использовать при ведении пациентов с ХСН.

© 2018 Авторы. ESC (Европейское общество кардиологов – European Society of Cardiology), Heart Failure (сердечная недостаточность), опубликовано John Wiley & Sons Ltd от лица Европейского общества кардиологов.

ПОВТОРНЫЕ ИНФУЗИИ ЛЕВОСИМЕНДАНА ПАЦИЕНТАМ НА ПОЗДНИХ СТАДИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В УЯЗВИМЫЙ ПЕРИОД ПОСЛЕ ВЫПИСКИ

Госпитализация в связи с острой сердечной недостаточностью (СН) связана со значительным бременем заболеваемости, которому сопутствуют расходы на лечение и повышенный риск смерти. В последнее время в этой области появилось несколько новых разработок. Левосимендан – первый в своем классе препарат, повышающий чувствительность к кальцию и открывающий калиевые каналы, показанный для лечения острой СН. Опыт ряда клинических исследований доказал, что периодическое курсовое внутривенное введение левосимендана может снизить частоту госпитализаций и уровень смертности у пациентов с тяжелой СН; однако ни одно из этих исследований не было соответствующим образом спланировано и не обладало достаточной мощностью, для того чтобы дать однозначные выводы в этом отношении. В данной статье опубликованы обоснования и протокол LeoDOR (инфузии левосимендана у пациентов с поздними стадиями хронической СН) рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого международного многоцентрового исследования, где будет изучаться эффективность и безопасность периодического назначения левосимендана в дополнение к оптимизированной стандартной терапии у пациентов после госпитализации в связи с острой СН. Основные особенности протокола LeoDOR – применение 2 схем лечения для оценки влияния разных режимов введения и доз левосимендана в ходе фазы лечения продолжительностью 12 нед и использование совокупной ранжированной первичной конечной точки: все пациенты были распределены в 3 иерархические группы, начиная от времени до наступления летального исхода, неотложной пересадки сердца или имплантации желудочкового аппарата вспомогательного кровообращения, времени до повторной госпитализации и усредненного по времени пропорционального изменения в уровне N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида. Дополнительные конечные точки включают изменения в симптомах СН и функциональный статус через 14 нед после события.

© 2018 Авторы. ESC Heart Failure опубликовано John Wiley & Sons Ltd от лица Европейского общества кардиологии.

Ключевые слова:

тяжелая сердечная недостаточность, совокупная ранжированная конечная точка, госпитализация, левосимендан, N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида, рандомизированное контролируемое исследование

Источник: Pözl G., Allipour Birgani S., Comín-Colet J., et al. ESC Heart Fail. 2019; 6 (1): 174–81. doi: 10.1002/ehf2.12366

PMID: 30378288

СРАВНЕНИЕ ВЛИЯНИЯ АПИКСАБАНА И ВАРФАРИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ СВЕРТЫВАЕМОСТИ КРОВИ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Ключевые слова:

фибрилляция
предсердий

Источник:

Christersson C.,
Wallentin L.,
Andersson U., et al.
Heart. 2019; 105 (3):
235–42.
doi: 10.1136/
heartjnl-2018-313351
PMID: 30209126

Цель – сравнить влияние апиксабана и варфарина на показатели свертываемости крови и основные биомаркеры гемостаза при фибрилляции предсердий (ФП).

Методы. При проведении подисследования биомаркеров из исследования применения апиксабана с целью снижения частоты инсультов и других тромбоэмболических событий при фибрилляции предсердий в анализ были включены данные 4850 пациентов с ФП, рандомизированных в группы терапии апиксабаном или варфарином. 60% пациентов принимали антагонист витамина К в течение 7 сут перед рандомизацией. При рандомизации и спустя 2 мес после назначения исследуемого препарата авторы анализировали уровни фрагментов протромбина 1+2 (F1+2), D-димера, растворимого лиганда CD40 (sCD40L) и антигена фактора Виллебранда (vWF).

Результаты. У пациентов, не получавших на момент проведения рандомизации терапию антагонистами витамина К, уровни F1+2 и D-димера снизились на 25 и 23%, в группе апиксабана, и на 59 и 38% в группе варфарина ($p < 0,0001$ для показателя разницы в методах лечения для обоих исследуемых видов терапии). У пациентов, получавших на момент рандомизации терапию антагонистами витамина К, уровни F1+2 и D-димера возросли на 41 и 10% в группе апиксабана и снизились на 37 и 11% в группе варфарина ($p < 0,0001$ для показателя разницы в методах лечения для обоих исследуемых видов терапии). Уровни sCD40L были немного повышены через 2 мес после начала терапии, независимо от приема антагонистов витамина К или терапевтической группы. Кроме того, и апиксабан, и варфарин снижали уровни антигена vWF независимо от приема антагонистов витамина К. Уровни эффективности (профилактика инсультов) и безопасности (оценивался исходя из частоты выявляемых кровотечений) применения апиксабана были схожи с соответствующими показателями для варфарина независимо от уровней биомаркеров через 2 мес после начала лечения.

Выводы. Терапия апиксабаном в сравнении с варфарином для профилактики инсультов у пациентов с ФП связана с менее выраженным снижением уровня образования тромбина и метаболизма фибрина. Исходя из клинических результатов исследования такой эффект препарата может свидетельствовать о том, что апиксабан превосходит варфарин как в отношении профилактики инсульта, так и в отношении снижения риска кровотечений.

Регистрационный номер исследования: NCT00412984.

© Автор(ы) [или их работодатель(и)], 2019. Повторное использование разрешается согласно условиям CC BY-NC. Повторное использование в коммерческих целях не разрешается. См. права и разрешения. Опубликовано ВМЖ.

**Мельбурн, Австралия
6–10 июля 2019 г.**

<https://www.isth.org/page/ISTH2019>

ISTH–2019 CONGRESS

27th International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Congress and 65th Annual Scientific and Standardization Committee (SSC) Meeting is organized by International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) and will be held during Jul 06 – 10, 2019 at Melbourne, Victoria, Australia. The target audience for this medical event is Haematologists.

**Париж, Франция
31 августа – 4 сентября
2019 г.**

<https://esc2019housing.org>

EVROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY CONGRESS 2019

Topics

- B – imaging.
- C – arrhythmias and device therapy.
- D – heart failure.
- E – coronary artery disease, acute coronary syndromes, acute cardiac care.
- F – valvular, myocardial, pericardial, pulmonary, congenital heart disease.
- G – aortic disease, peripheral vascular disease, stroke.
- H – interventional cardiology and cardiovascular surgery.
- I – hypertension.
- J – preventive cardiology.
- K – cardiovascular disease in special populations.
- L – cardiovascular pharmacology.
- M – cardiovascular nursing.
- N – e-cardiology/digital health, public health, health economics, research methodology.
- O – basic science.

**Екатеринбург, Россия
24–26 сентября 2019 г.**

https://scardio.ru/events/rossiyskiy_nacionalnyy_kongress_kardiologov/rossiyskiy_nacionalnyy_kongress_kardiologov_2019/

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ – 2019

Место проведения конгресса: Екатеринбург, ЭКСПО-бульвар, д. 2 (международный выставочный центр «Екатеринбург-ЭКСПО»)

Научная программа

- Совершенствование кардиологической помощи.
- Фундаментальные исследования.
- Новые медицинские технологии.
- Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний.
- Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания.
- Коморбидные состояния в кардиологии.
- Врожденная патология сердечно-сосудистой системы.
- Патология малого круга кровообращения.
- Кардиологические проблемы в перинатологии и педиатрии.
- Интервенционная кардиология.
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний.
- Трансплантация сердца.
- Проблемы реабилитации кардиологических больных.
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.
- Визуализация в кардиологии, ультразвуковые и томографические технологии, радиология.
- Организация здравоохранения и общественное здоровье.
- Организация сестринского дела.

**Колумбус, США
10–12 октября 2019 г.**

<https://www.intlcollegeofangiology.org/61st-annual-world-congress-ica-2019.html>

INTERNATIONAL COLLEGE OF ANGIOLOGY 61st ANNUAL WORLD CONGRESS 2019

Topics

- Central Venous Disease/Pulmonary Embolism/IVC Filters.
- Thoracic Aortic Disease.

- Arch and Cerebral Disease.
- Carotid Disease.
- Venous.
- Coronary Artery Disease.
- Structural Heart.
- PAD.
- Vascular Imaging/Vasculitis.
- Medical Management.
- Abdominal Aorta.
- Resident Presentation.

Кемерово, Россия
10–11 октября 2019 г.

https://scardio.ru/events/viii_sezd_kardiologov_sibirskogo_federalnogo_okruga_ot_pervichnoy_profilaktiki_do_vysokih_tehnologiy_v_kardiologii/

VIII СЪЕЗД КАРДИОЛОГОВ СИБИРСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА
«ОТ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ДО ВЫСОКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В КАРДИОЛОГИИ»

Научная программа

- Актуальные проблемы популяционной кардиологии, новые профилактические технологии.
- Современные подходы к диагностике и лечению болезней системы кровообращения.
- Приоритетные вопросы сердечно-сосудистой патологии детского и подросткового возраста.
- Интервенционная кардиология.
- Хирургические методы лечения болезней системы кровообращения.
- Актуальные вопросы неотложной кардиологии.
- Беременность и сердечно-сосудистая патология.
- Организация медицинской помощи при патологии сердечно-сосудистой системы.
- Инновационные технологии в оказании специализированной кардиологической помощи населению.
- Проблемные аспекты реабилитации кардиологических больных.
- Роль среднего медицинского персонала в профилактике и лечении болезней системы кровообращения.
- Совещание главных кардиологов Сибирского федерального округа («Актуальные вопросы ведения больных с хронической сердечной недостаточностью в регионах Сибирского федерального округа»).
- Конкурс молодых ученых.

Самара, Россия
11–12 октября 2019 г.

https://scardio.ru/events/8ya_vserossiyskaya_konferenciya_protivorechiya_sovremennoy_kardiologii_spornye_i_nereshennye_voprosy/

8-я ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ПРОТИВОРЕЧИЯ СОВРЕМЕННОЙ КАРДИОЛОГИИ: СПОРНЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ»

Основные направления

- Фундаментальные исследования в кардиологии.
- Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.
- Артериальная гипертензия.
- Новые подходы в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.
- Острый коронарный синдром.
- Тромбоэмболия легочной артерии.
- Хроническая сердечная недостаточность.
- Нарушения ритма сердца (медикаментозное и немедикаментозное лечение).
- Интервенционная кардиология.
- Сердечно-сосудистая хирургия.
- Детская кардиология и кардиохирургия.
- Синкопы и проблемы вегетативных дисфункций в неврологии и кардиологии.
- Взаимодействие кардиологов и врачей других специальностей.
- Сестринское дело в кардиологии.

**Санкт-Петербург,
Россия**
24–26 октября 2019 г.

https://scardio.ru/events/2019_vserossiyskaya_nauchnoprakticheskaya_konferenciya_optimalnaya_medikamentoznaya_terapiya_v_kardiologii/

**ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
«ОПТИМАЛЬНАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ»**

Организаторы

- Российское кардиологическое общество.
- Санкт-Петербургское кардиологическое научное общество им. Г.Ф. Ланга.
- ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова».
- Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга.
- Комитет по здравоохранению Правительства Ленинградской области.

Научная программа

- Рациональная фармакотерапия артериальной гипертензии и нарушений липидного обмена.
- Острые и хронические формы ишемической болезни сердца: выбор лечебной стратегии.
- Некоронарогенные заболевания миокарда.
- Современные подходы к лечению сердечной недостаточности.
- Актуальные вопросы антитромботической терапии в кардиологии.
- Неотложная кардиология.
- Проблемы и вопросы, связанные с медикаментозным лечением нарушений сердечного ритма.
- Внезапная сердечная смерть: первичная и вторичная профилактика.
- Лечение неотложных состояний в кардиологии.
- Оптимальная медикаментозная терапия хронической сердечной недостаточности.
- Актуальные вопросы клинической фармакологии в лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

**Буэнос-Айрес,
Аргентина**
2–4 ноября 2019 г.

<https://www.arrythmias2019.com/en/>

16th WORLD CONGRESS OF ARRHYTHMIAS 2019

Main Topics

- Heart Failure/Clinics.
- Malignant ventricular arrhythmias in heart failure.
- Role of A-V Node conduction troubles in heart failure.
- Arrhythmias in athletes.
- Sudden cardiac death prevention.
- Stroke prevention in atrial fibrillation.
- Syncope. Where are we today?

Basics

- Genetics bases in electrophysiology.
- New sources of energy in cardiac ablation.
- Autonomic system and arrhythmias.
- New concepts for modeling atrial and ventricular arrhythmias.
- Non-Ischemic cardiomyopathy, origin of fibrosis.

Devices

- Multisite pacing techniques and results.
- His and septal stimulation.
- Lead extraction techniques. What's new?
- Cardiac resynchronization therapies techniques and tools.

Ablation

- Ablation of ventricular tachycardia's.
- AF ablation, recent advances.
- Epicardial and endocardial ablation.

- Brugada Syndrome ablation.
- AF ablation the best navigation technique.
- AVRNT and WPW. Have we achieved any improvement?

Pediatrics

- Arrhythmias in congenital heart disease.
- Ablation of ventricular arrhythmias in pediatrics.
- Arrhythmia in hereditary syndromes.
- Advances in pediatrics devices.

Allies professionals

- New technologies: high resolution mapping.
- Workshop: EGM and ECG in implantable cardiac devices.
- Sudden cardiac death: technology for educators and community.
- Workshop: electrocardiography news.

Ростов-на-Дону, Россия 8–9 ноября 2019 г.

https://scardio.ru/events/regionalny_kongress_rko/regionalny_kongress_rossiyskogo_kardiologicheskogo_obschestva_v_rostovenadonu/

РЕГИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА В РОСТОВЕ-НА-ДОНУ

Общероссийская общественная организация «Российское кардиологическое общество» (РКО) в рамках осуществления образовательных проектов в 2019 г. продолжает проводить региональные конгрессы РКО. На широкой платформе междисциплинарного взаимодействия обществом создаются условия для активного участия всех заинтересованных специалистов в реализации программ непрерывного медицинского образования, проведении социально ориентированных профилактических акций, внедрении в клиническую практику новых методов диагностики и лечения.

На предстоящих мероприятиях будет представлено лучшее из научной программы Российского национального конгресса кардиологов.

Нижний Новгород, Россия 29–30 ноября 2019 г.

https://scardio.ru/events/nauchnoprakticheskaya_konferenciya_terapevticheskie_aspekty_kardiologicheskoy_praktiki__2019/

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ–2019»

Основные направления

- Особенности диагностики и лечения заболеваний у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и высоким уровнем коморбидности.
- Кардиология и онкология.
- Кардиология и эндокринология.
- Кардиология и неврология.
- Кардиология и нефрология.
- Кардиология и ревматология.
- Кардиология и пульмонология
- Кардиология и гастроэнтерология.

Тель-Авив, Израиль 1–3 декабря 2019 г.

<http://icimeeting.com/>

INTERNATIONAL CONFERENCE FOR INNOVATIONS IN CARDIOVASCULAR SYSTEMS 2019

Topics

- ACS and Antithrombotic Therapy.
- Imaging, Physiology and Beyond.
- Interventional Cardiology: Live from the Catheterization Laboratory.
- Stable and Unstable Coronary Syndrome.
- Needs and Problems Around TAVR.
- The Triangle of Innovation: Academy–Hospital–Industry.
- Stents–Coating, Eluting and Beyond.

- Stroke and Neurovascular Interventions.
- Structural Heart Disease.
- Cell Therapy and Regenerative Medicine.
- Mitral Disease – A Challenge to Innovators.
- TAVR – Outcomes and Related Issues.
- Autonomic Modulation and Beyond.
- The Pulmonary Vasculature Hypertension and Beyond.
- Out of the Box Novel Interventions.
- Advanced Coronary Interventions.
- Brain: Interventions and Protection.
- Present and Future in the Cath Lab.
- My Crazy TAVR Case.
- Diabetes and Hypertension in Cardiology, what do we need to know?
- Unfulfilled Needs and Therapeutic Achievements in Heart Failure.
- Devices in the Management of Heart Failure.
- Vascular Session I – Thoracic Aorta.
- Vascular Session II – Abdominal Aorta.
- Vascular Session III – Carotid & Lower Extremity Interventions.
- Vascular Session IV – Venous, AV access & Others.
- Updates on Mitral Interventions.
- Funding and Regulation in a Changing Market.
- Bioresorbable Scaffolds.
- Device Innovation.
- Challenging Coronary Anatomy – CTO and Bifurcation.
- The Tricuspid Valve – New Challenges.
- TAVR – Current and Future.
- DES, BRS & DCB – New Insights.
- Developing Technologies in Heart Failure Diagnosis and Management.

Правила для авторов

журнала «Кардиология: новости, мнения, обучение»

При написании статьи следует соблюдать правила построения научной публикации и придерживаться требований **научного стиля речи**. Основные признаки научного стиля – объективность, логичность, точность.

Статья, направленная в редакцию, должна иметь **сопроводительное письмо**, которое подается отдельным файлом.

Сопроводительное письмо (журнал «Кардиология: новости, мнения, обучение»)

Название статьи:

Авторы (полностью имя, отчество, фамилия):

Автор, ответственный за переписку с редакцией:

ФИО (полностью):

Подробный адрес:

Телефон/факс:

E-mail:

Настоящим автор(-ы) подтверждает(-ют), что:

Представленная на рассмотрение редколлегии статья ранее не была опубликована или не находится на рассмотрении в других научных журналах. Все содержание данной работы известно всем соавторам, и они выразили свое согласие на ее публикацию.

При отправке рукописи для публикации в журнале «Кардиология: новости, мнения, обучение» вместе с иллюстрациями и таблицами, автор(-ы) согласен(-ны) бесплатно передать авторское право издателю, допускающее публикацию и распространение материалов во всех доступных формах и сферах эксплуатации без ограничения территории распространения и языка публикации (при условии, что данный материал принят для публикации).

В то же время автор(-ы) подтверждает(-ют), что данная работа не будет опубликована где бы то ни было, ни на одном языке без предварительного получения письменного разрешения владельца авторских прав. В случае одобрения статьи автор(-ы) согласен(-ны) на внесение необходимых редакторских правок, если таковые потребуются. Авторы отразили все источники финансирования представленной работы, а также имеющийся конфликт интересов, включая гранты, гонорары за лекции и консультации и другие возможные формы.

Статья была подготовлена в соответствии с «Требованиями для публикации в журнале “Кардиология: новости, мнения, обучение”».

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Пациенты, включенные в исследование, давали на то письменное (устное) информированное согласие.

Дата/Подпись (с расшифровкой)

■ **Рецензирование.** Каждый научный материал (статья), направленный в наш журнал, будет подвергаться экспертной оценке не менее чем двух независимых рецензентов, а также главного редактора или его заместителя. После получения положительной рецензии статьи, принятые к публикации, могут редактироваться и сокращаться (при необходимости); авторам (по e-mail) будет предоставлена отредактированная версия статьи (верстка) для одобрения перед публикацией.

■ **Статья после рецензирования.** Перед подачей финального варианта научной статьи учитывайте, пожалуйста, ВСЕ комментарии рецензентов. Вместе с текстом окончательного варианта статьи необходимо прислать отдельным файлом таблицу, где в левом столбце будут представлены замечания рецензентов, а в правом отражены ваши исправления или комментарии.

■ Каждая статья при подаче проходит проверку на **антиплагиат**. Любые статьи, содержание которых частично или полностью совпадает с другими публикациями, будут автоматически отклоняться. Не копируйте абзацы из других источников.

■ Текстовый материал представляется в **электронном виде**: текстовый редактор Microsoft Word, шрифт Times New Roman, 12 кегль, 1,5 интервал.

■ **Объем** оригинальной статьи не должен превышать 8–10 печатных страниц, а обзорной – 12–15 печатных страниц.

■ **На титульной странице** указываются:

- название статьи (на русском и английском языках). Не допускается употребление сокращений в названии статьи; название должно отражать содержание статьи.
- Данные о каждом авторе статьи (на русском и английском языке):
 - ФИО (расшифровать полностью);
 - ученая степень, звание;
 - место работы, должность;
 - полное название учреждения, на базе которого выполнена работа (вуз, кафедра, больница);
 - контактный номер телефона;
 - e-mail.

Необходимо полностью указать **фамилию, имя и отчество, телефон и e-mail автора**, с которым можно вести переговоры и переписку по поводу представленного в редакцию материала.

■ Статья должна содержать **резюме** (объем – 1 печатная страница) на русском и английском языках, включающее цели и задачи, а также краткое описание проведенного исследования (результаты) и выводы. В статье на русском и английском языках должны быть указаны **ключевые слова** (необходимы для поисковых систем и классификации статей по темам).

■ **Оригинальная статья** должна включать следующие разделы.

Введение: с обоснованием актуальности рассматриваемого вопроса, а также должен быть приведен краткий обзор литературы, подтверждающий новизну методов решения данной задачи.

Основная часть:

цель исследования.

Материал и методы: постановка задачи, описание путей и методов решения поставленной научной задачи (в том числе используемые статистические методики).

Результаты: описание полученных данных.

Обсуждение.

Заключение/Выводы: кратко подводятся итоги научного исследования; содержит нумерованные выводы, кратко формулирующие основные научные результаты статьи как установленные авторами зависимости (связи) между параметрами объекта исследования. Выводы должны логически соответствовать поставленным в начале статьи целям и задачам.

- **Иллюстрации** (графики, диаграммы, рисунки, фотографии) представляются отдельным файлом в форматах tiff, eps, jpeg; текст-подпись с соответствующей нумерацией в тексте статьи. Размер изображения в представляемом файле должен быть равен его окончательному физическому размеру (в миллиметрах), разрешением 300 dpi.
- **Таблицы** должны быть сделаны в формате Word и содержать только необходимые данные: обобщенные и статистически обработанные материалы без дублирования приводимых данных в тексте.
- При описании лекарственных препаратов указываются **международное непатентованное наименование (МНН)** и тщательно выверенные дозировки.
- Библиографические ссылки (**список литературы**) в тексте статьи даются цифрами в квадратных скобках в соответствии с пристатейным списком литературы, в котором авторы перечисляются по мере цитирования в тексте статьи.
- В списке цитируемой литературы указываются фамилия и инициалы автора, название журнала, год, номер, ссылка на конкретные страницы. В список литературы не включаются неопубликованные работы.
- При цитировании электронных материалов необходима ссылка на соответствующие интернет-ресурсы: электронные документы, базы данных, порталы, сайты, веб-страницы и т.д. В оригинальной статье рекомендуется использовать не более 20 достоверных источников литературы, в обзорной статье – не более 50 источников литературы.
- Цитируемые источники должны быть опубликованы преимущественно в течение последних 10 лет, за исключением фундаментальных работ.
- Для публикации статей в научных периодических изданиях, входящих в международные базы данных, авторы должны предоставлять 2 списка литературы: традиционный (**Литература**) – все публикации на родном языке (русские слова – кириллицей, иностранные – латиницей) и **References** – описание русскоязычных источников латиницей [фамилии авторов, названия источников публикаций и названия издательств транслитерируются, названия самих работ (книга, статья, диссертация) переводятся на английский язык].

Приводим образцы библиографических списков.

Литература (и на русском, и на иностранном языке) (по: ГОСТ Р 7.0.5 2008)

Журнал

Баев О.Р. Эффективность и переносимость препаратов железа в профилактике и лечении анемии у беременных // Акуш. и гин. 2012. № 8. С. 78–83.

Cerezo A., Costan G., Gonzale A. et al. Severe esophagitis due to overdose of iron tablets // Gastroenterol. Hepatol. 2008. Vol. 31, N 8. P. 551–552.

Книга

Стуклов Н.И., Козинец Г.И., Леваков С.А., Огурцов П.П. Анемии при гинекологических и онкогинекологических заболеваниях. М.: МИА, 2013. 220 с.

Материалы конгресса

Винокурова С.А., Горшкова Н.Н., Крючков М.И. Трансфузиологическое обеспечение компонентами крови операций реваскуляризации миокарда // Материалы науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии». М., 2007. С. 112–113.

Диссертация

Бабаев М.А. Синдром полиорганной недостаточности после сердечно-сосудистых операций в условиях искусственного кровообращения: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2011.

References (на английском языке) (по: NLM – National Library of Medicine).

Журнал

Baev O.R. Efficacy and tolerability of iron supplementation in the prevention and treatment of anemia in pregnant. Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology]. 2012; Vol. 8: 78–83. (in Russian)

Cerezo A., Costan G., Gonzale A., et al. Severe esophagitis due to overdose of iron tablets. Gastroenterol Hepatol. 2008; Vol. 31 (8): 551–2.

Книга

Stuklov N.I., Kozinets G.I., Levakov S.A., Ogurtsov P.P. Anemia, gynecological diseases and gynecological cancer. Moscow: Meditsina, 2013: 220 p. (in Russian)

Материалы конгресса

Vinokurova S.A., Gorshkova N.N., Kryuchkov M.I. Transfusions of blood components to ensure the operations of myocardial revascularization. Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii "Aktual'nye voprosy ekstrakorporal'noy terapii" [Proceedings of the scientific-practical conference "Actual problems of extracorporeal therapy"]. Moscow, 2007: 112–3. (in Russian)

Диссертация

Aganesov A.G. Surgical treatment of complicated trauma of the lower thoracic and lumbar spine: Diss. Moscow, 1983: 96–9. (in Russian)

Обращаем внимание: при транслитерации необходимой информации используйте сайт <http://translit.net>, раздел BGN.

- **Конфликт интересов, источники финансирования.** Авторам необходимо отразить конфликт интересов (если он существует), который у них возник при подготовке статьи. То же самое касается любых источников финансирования (гранты и т.д.).
- **Благодарности.** Лица, не являющиеся авторами статьи, но принимавшие участие в оказании медицинской помощи пациентам или оказывавшие помощь в технической подготовке рукописи, могут быть перечислены в конце статьи.
- **Статьи, оформленные не по данным правилам,** к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются.
- **Плата за публикации рукописей не взимается.**

ПРАВИЛА ПОДАЧИ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

В данном документе представлено подробное руководство о том, как оформить ваше сообщение о клиническом случае (основные правила для авторов представлены выше). Это важная информация, включающая типы сообщений о клинических случаях, в рассмотрении которых мы заинтересованы, а также подробная информация о согласии пациентов и т.д.

Как я могу подать статью?

Статьи необходимо подавать в электронном виде на адрес электронной почты: duplyakov@yahoo.com.

Используйте правильный формат

При подаче сообщений о клинических случаях необходимо использовать формат Word. Текстовый материал представляется в электронном виде: шрифт Times New

Roman, 12 кегль, 1,5 интервал. Объем клинического случая не должен превышать 4–6 печатных страниц.

Все ли авторы (максимальное допустимое количество – 6) одобрили подачу статьи? Получено ли согласие пациента?

Перед подачей клинического случая в журнал «Кардиология: новости, мнения, обучение», если в тексте указаны полное ФИО, паспортные данные и другая конфиденциальная информация о пациенте, а также размещены его фотографии, на которых можно узнать пациента (лицо не закрыто черным прямоугольником и т.д.), необходимо предоставить информированное согласие пациента или его опекуна на публикацию таких данных. В других случаях этого не требуется (пример: пациент Д., 19 лет).

Шаблон для подачи полнотекстовых сообщений о клинических случаях

- Фамилия автора для переписки и дата подачи, например: «Иванов_Сентябрь_2018.doc».
- Название случая. Не включайте в название слова «сообщение о клиническом случае».
- Резюме (до 150 слов).
- Обоснование. Почему вы считаете, что этот случай важен? Почему вы написали о нем?
- Нам необходимо, чтобы случай вызывал интерес; делайте акцент на обучающих моментах, которые можно взять на вооружение другим специалистам.
- Презентация случая. Представление характеристик пациента, медицинского/социального/семейного анамнеза.
- Исследования. Все исследования, являющиеся ключевыми для принятия решений, касающихся оказания помощи пациентам, должны обсуждаться в полном объеме.
- Для иллюстрации вашей точки зрения подберите соответствующие изображения (с сохранением конфиденциальности пациента).
- Дифференциальный диагноз. Не перечисляйте все диагнозы, пожалуйста. Сосредоточьтесь на том, как установлен окончательный диагноз.
- Лечение (медикаментозное и немедикаментозное).
- Исход и последующее наблюдение. Если есть возможность, всегда включайте данные последующего наблюдения; это предоставит читателю четкое понимание исхода. Необходимо определить период последующего наблюдения. Укажите, пожалуйста, если пациент умер, даже если его смерть не была непосредственно связана с вашим случаем.
- Обсуждение. Включите очень краткий обзор данных, а также краткий обзор значимых клинических руководств, если это уместно. Пришлось ли вам сделать исключение? Пришлось ли адаптировать общепринятую схему лечения к конкретной ситуации?

- Заключение. Это наиболее важная часть случая – что, на ваш взгляд, стоит запомнить читателям, чтобы потом использовать при оказании помощи своим пациентам.
- Список литературы (не более 10 источников).

Общие рекомендации

Наиболее сложные проблемы, с которыми редакция сталкивается при отборе рукописей, – это плохой язык изложения или грамматика. Очень досадно отклонять статьи в связи с их некачественным написанием, в то время как информация, которую они содержат, является важной. Презентация и стиль неизбежно оказывают значительное влияние на восприятие описания любого клинического случая.

- Прочтите презентацию случая, который вы собираетесь опубликовать, еще раз самостоятельно. Отражает ли он естественный ход событий? Имеется ли логичное объяснение всех принятых решений?
- Не бойтесь писать об осложнениях. Они универсальны, а обучение на основе опыта друг друга является ключевым в медицине. Обсудите их со всей тщательностью и ясностью, так, чтобы все результаты и решения по оказанию помощи пациентам были очевидны. Читатели не имеют цели одобрить или осудить опубликованный случай, но они должны иметь возможность понять смысл изложенной истории. Обсуждение подводных камней – это самый существенный вклад в обучение на основе сообщений о клинических случаях:
 - необычные проявления распространенных случаев;
 - неоднозначные результаты;
 - неопределенности в показаниях к терапии;
 - проблемы, возникающие при ведении пациентов;
 - промахи.