Евразийский кардиологический журнал

EURASIAN HEART JOURNAL

3/2019

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ЕАК ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ МИОКАРДИТОВ

ГЕТЕРОЗИГОТНАЯ СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ

ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЕН ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

КАРДИООНКОЛОГИЯ

CLINICAL GUIDELINES ON DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MYOCARDITIDES

HETEROZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

HRONIC VEIN DISEASE WITH ARTERIAL HYPERTENSION

CARDIO-ONCOLOGY

EURASIAN HEART JOURNAL

ISSN 2225-1685

Евразийский кардиологический журнал 3 (28) / 2019

EURASIAN HEART JOURNAL
Евразийский кардиологический журнал
3/2019
Evrazijskij kardiologicheskij zhurnal

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР		EDITOR-IN-CHIEF
Е.И. Чазов (Москва, Россия)	Академик РАН, профессор, д.м.н.	Ye.I. Chazov (Moscow, Russia)
ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА		**DEPUTY EDITORS**
Р.Д. Курбанов (Ташкент, Узбекистан)	Академик АН РУз, профессор, д.м.н.	R.D. Kurbanov (Tashkent , Uzbekistan)
А.И. Мартынов (Москва, Россия)	Академик РАН, профессор, д.м.н.	A.I. Martynov (Moscow, Russia)
А.Г. Мрочек (Минск, Беларусь)	Академик НАН РБ, профессор, д.м.н.	A.G. Mrotchek (Minsk, Belarus)
И.Е. Чазова (Москва, Россия)	Академик РАН, профессор, д.м.н.	I.Ye. Chazova (Moscow, Russia)
КОНСУЛЬТАНТЫ		**CONSULTING EDITORS**
С.Н. Наконечников (Москва, Россия)	Профессор, д.м.н.	S.N. Nakonetchnikov (Moscow, Russia)
А.Б. Шек (Ташкент, Узбекистан)	Профессор, д.м.н.	A.B. Shek (Tashkent, Uzbekistan)
РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ		**ASSOCIATE EDITORS**
К.Г. Адамян (Ереван, Армения)	Академик НАН РА, профессор, д.м.н.	K.G. Adamyan (Yerevan, Armenia)
В.А. Азизов (Баку, Азербайджан)	Профессор, д.м.н.	V.A. Azizov (Baku, Azerbaijan)
Р.С. Акчурин (Москва, Россия)	Академик РАН, профессор, д.м.н.	R.S. Akchurin (Moscow, Russia)
А.Г. Булгак (Минск, Беларусь)	Профессор, д.м.н.	A.G. Bulgak (Minsk, Belarus)
М.Х. Дадабаев (Бишкек, Кыргызстан)	Профессор, д.м.н.	M.H. Dadabaev (Bishkek, Kyrgyzstan)
А.С. Джумагулова (Бишкек, Кыргызстан)	Профессор, д.м.н.	A.S. Dzhumagulova (Bishkek, Kyrgyzstan)
Ю.А. Карпов (Москва, Россия)	Профессор, д.м.н.	Yu.A. Karpov (Moscow, Russia)
Ю.П. Островский (Минск, Беларусь)	Академик НАН РБ, профессор, д.м.н.	Yu.P. Ostrovsky (Minsk, Belarus)
М.И. Попович (Кишинев, Молдова)	Академик АН РМ, профессор, д.м.н.	M.I. Popovitch (Kishinev, Moldova)
З.Я. Рахимов (Душанбе, Таджикистан)	Доцент, к.м.н.	Z.Y. Rakhimov (Dushanbe, Tajikistan)
А.Н. Самко (Москва, Россия)	Профессор, д.м.н.	A.N. Samko (Moscow, Russia)
С.К. Терновой (Москва, Россия)	Академик РАН, профессор, д.м.н.	S.K. Ternovoi (Moscow, Russia)
Б.Г. Ходжакулиев (Ашхабад, Туркмения)	Профессор, д.м.н.	B.G. Khodjakuliev (Ashgabat, Turkmenistan)
Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург, Россия)	Академик РАН, профессор, д.м.н.	Ye.V. Shlyakhto (St. Petersburg, Russia)
Р.Р. Ярбеков (Ташкент, Узбекистан)	Профессор, д.м.н.	R.R. Yarbekov (Tashkent, Uzbekistan)
РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ		**EDITORIAL BOARD**
А.Л. Аляви (Ташкент, Узбекистан)	Академик АН РУз, профессор, д.м.н.	A.L. Aliavy (Tashkent, Uzbekistan)
С.А. Аннаниязова (Ашхабад, Туркмения)	К.м.н.	S.A. Annaniyazova (Ashgabat, Turkmenistan)
А.Б. Бахшалиев (Баку, Азербайджан)	Профессор, д.м.н.	A.B. Bakhshaliyev (Baku, Azerbaijan)
М.С. Бекбосынова (Астана, Казахстан)	Д.м.н.	M.S. Bekbosynova (Astana, Kazakhstan)
П.А. Зелвеян (Ереван, Армения)	Профессор, д.м.н.	P.A. Zelveian (Yerevan, Armenia)
Т.В. Тюрина (Санкт-Петербург, Россия)	Профессор, д.м.н.	T.V. Tyurina (St. Petersburg, Russia)

Евразийская ассоциация кардиологов
Адрес: 121552, Россия,
г. Москва, ул. Оршанская, д. 5
Тел.: +7 (495) 414-62-70
e-mail: ecj@cardioweb.ru

Издатель ООО «ИнтерМедсервис»
121069, Россия, г. Москва,
Столовый пер., д. 6
e-mail: intermed_08@mail.ru

Рецензируемый журнал. Включен в перечень ВАК и рекомендован для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание учёной степени доктора и кандидата наук.
Представлен в Российском индексе научного цитирования.
Импакт-фактор РИНЦ –0,447
Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 28.12.2010 г.
Регистрационный номер ПИ № ФС 77-43372
Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного научного издания допускается без размещения знака информационной продукции.
Распространяется бесплатно в медицинских учреждениях и на образовательных мероприятиях для всех заинтересованных лиц.
Рекомендуемая стоимость по подписке 200 рублей.
Подписной индекс "Пресса "России" – 34137
Периодичность издания – 4 раза в год
Установочный тираж – 5 000 экз.

Eurasian Association of Cardiology
Address: 121552, Russia,
Moscow, Orshanskaya Str., Bldg. 5
Tel: +7 (495) 414-62-70
e-mail: ecj@cardioweb.ru

Publishing house LLC «InterMedservis»
121069, Russia, Moscow,
Stolovy lane, 6
e-mail: intermed_08@mail.ru

Содержание

Клинические рекомендации

1. *ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МИОКАРДИТОВ* 4

Оригинальные статьи

2. *Алиева Р.Б., Хошимов Ш.У., Ахмедова Ш.С., Бекметова Ф.М., Шек А.Б., Курбанов Р.Д.*
ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА E670G ГЕНА PCSK9 НА СТЕПЕНЬ АТЕРОСКЛЕРОЗА СОННЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ГЕТЕРОЗИГОТНОЙ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ В УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ 34

3. *Баев В.М., Вагапов Т.Ф.*
ВЫРАЖЕННОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕН У МУЖЧИН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ 42

Обзор

4. *Казанцева М.Л., Ощепкова Е.В., Саидова М.А., Авалян А.А, Чазова И.Е.*
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ (>1 ГОДА) 50

Юбилейные даты

К 90-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ АКАДЕМИКА ЧАЗОВА Е.И. 66

Хроника, информация, календарь проведения научных мероприятий

68

Инструкция для авторов журнала

70

Все статьи печатаются в оригинальном авторском виде. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов.
Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде
из журнала «Евразийский кардиологический журнал» допускается
только с письменного разрешения издателя ООО «ИнтерМедсервис и авторов статей.

Подписано в печать 15.09.2019
Тираж 5000 экз.

Table of contents

Clinical guidelines

1. *DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MYOCARDITIDES* 20

Original articles

2. *Alieva R.B., Hoshimov S.U., Ahmedova Sh.S., Bekmetova F.M., Shek A.B., Kurbanov R.D. .*
ASSOTIATION OF THE GENETIC POLYMORPHISM E670G OF THE PCSK-9 AND THE SEVERITY OF THE CAROTID ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH HETEROZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA IN UZBEK POPULATION 38

3. *Baev V.M., Vagapov T.F.*
THE SEVERITY OF THE CLINICAL MANIFESTATIONS OF CHRONIC VENOUS DISEASES IN MEN, DEPENDING ON THE DEGREE OF ARTERIAL HYPERTENSION 46

Review

4. *Kazantseva M.L., Oshchepkova E.V., Saidova M.A., Avalyan A.A., Chazova I.E.*
LONG-TERM CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN ONCOLOGIC PATIENTS AFTER ANTITUMOR THERAPY (>1 YEAR) 58

Anniversaries

MARKING THE 90TH ANNIVERSARY OF ACADEMICIAN E.I. CHAZOV 67

Current events, information, schedule of scientific activities

68

Instructions to authors

70

All articles are printed in the original copyright form. Editorial opinion may be different from those of the authors.
Reprinting and any reproduction of materials and illustrations in print or electronic form from the Eurasian Heart Journal is allowed only with the written permission of the publisher OOO ‘‘InterMedservis’’ and the authors of the articles.

Signed to print 15.09.2019
Circulation 5000 copies

https://doi.org/10.38109/2225-1685-2019-3-4-33

Check for updates

Терещенко С.Н., Жиров И.В., Масенко В.П., Нарусов О.Ю., Насонова С.Н., Самко А.Н., Стукалова О.В., Шария М.А.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МИОКАРДИТОВ

Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций

Клинические рекомендации

Председатель – проф. Терещенко С.Н. (Москва),
Члены рабочей группы – д.м.н. Жиров И.В. (Москва), проф. Масенко В.П. (Москва), к.м.н. Нарусов О.Ю. (Москва), к.м.н. Насонова С.Н. (Москва), проф. Самко А.Н. (Москва), к.м.н. Стукалова О.В. (Москва), д.м.н. Шария М.А. (Москва)
Комитет экспертов: проф. Арутюнов Г.П. (Москва), проф. Моисеев С.В. (Москва), проф. Васюк Ю.А. (Москва), проф. Гарганеева А.А. (Томск), проф. Глезер М.Г. (Московская область), проф. Ткачёва О.Н. (Москва), проф. Шевченко А.О. (Москва), проф. Говорин А.В. (Чита), проф. Азизов В.А.(Азейрбайджан), проф. Миррахимов Э.М. (Киргизия), проф. Абдуллаев Т.А.(Узбекистан), к.м.н. Панфале Е.М. (Молдова), д.м.н. Суджаева О.А. (Беларусь)

Москва 2019 г.

СОДЕРЖАНИЕ

	ВВЕДЕНИЕ **Доказательная база диагностики и лечения миокардитов**	5
I.	**КЛАССИФИКАЦИЯ МИОКАРДИТОВ**	6
1.	Молниеносный (фульминантный) миокардит	7
2.	Острый миокардит	7
3.	Хронический активный миокардит	7
4.	Хронический персистирующий миокардит	8
5.	Гигантоклеточный миокардит	8
6.	Эозинофильный миокардит	8
II.	**ЭТИОЛОГИЯ МИОКАРДИТОВ**	8
2.1.	Инфекционно-токсические	8
2.1.1.	Вирусные	8
2.1.2.	Бактериальные	8
2.1.3.	Вызванные другими возбудителями	9
2.2.	Токсические	10
2.3.	Аутоиммунные	10
2.3.1.	При системных заболеваниях соединительной ткани	10
2.3.2.	При других состояниях	11
2.4.	Обусловленные другими причинами	11
III.	**ПАТОГЕНЕЗ МИОКАРДИТОВ**	11
IV.	**КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ТЕЧЕНИЕ**	14
V.	**ДИАГНОСТИКА МИОКАРДИТОВ**	16
5.1.	Рутинные лабораторные исследования	16
5.2.	Иммунологические методы диагностики миокардита	17
5.3.	Дополнительные тесты для определения этиологического характера воспалительного процесса	18
5.4.	Электрокардиография	19
5.5.	Эхокардиография	20
5.6.	Магнитно-резонансная томография	21
5.7.	Эндомиокардиальная биопсия	23
5.7.1.	Осложнения эндомиокардиальной биопсии	23
5.7.2.	Показания к проведению эндомиокардиальной биопсии	23

VI.	**ЛЕЧЕНИЕ МИОКАРДИТОВ**	25
6.1.	Специфическая терапия	25
6.2.	Особенности лечения сердечной недостаточности у больных с миокардитом	26
6.3.	Особенности применения отдельных групп лекарственных препаратов	26
6.3.1.	Ингибиторы АПФ и БРА	26
6.3.2.	Диуретики	27
6.3.3.	β-блокаторы	27
6.3.4.	Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	28
6.3.5.	Отношение к использованию сердечных гликозидов	28
6.3.6.	Антагонисты кальция	29
6.3.7.	Мнение по поводу обоснованности применения нестероидных противовоспалительных средств и колхицина	29
6.4.	Этиотропная терапия	29
6.5.	Физическая активность у больных с миокардитом	32
6.6.	Имплантация электрокардиостимулятора и дефибриллятора	33
6.7.	Показания к применению устройств для механической поддержки гемодинамики и трансплантации сердца	34
6.8.	Экспериментальные подходы к лечению	34
6.8.1.	Иммуносупрессивная терапия	34
6.8.2.	Применение иммуноглобулина	36
6.8.3.	Применение метода иммуноадсорбции	37
6.8.4.	Роль противовирусной терапии	367
VII.	**ПРОГНОЗ**	39
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	40
	Приложение 1. Интегральная значимость клинического сценария для выработки лечебно-диагностической стратегии	41
	Приложение 2. Алгоритм «каскадной» (ступенчатой) диагностики миокардитов	43
	Коды по МКБ-10	44
	Состав рабочей группы по подготовке текста	45
	Список использованной литературы	46

ВВЕДЕНИЕ

Под миокардитом понимают совокупность клинических и морфологических изменений тканей сердца (кардиомиоциты, клетки проводящей системы, соединительнотканной структуры и т.д.) в случаях, когда доказано или обосновано предполагается наличие воспалительных изменений миокарда инфекционной или аутоиммунной природы. Воспалительный процесс может быть как острым, так и хроническим и является следствием воздействия различных этиологических факторов, поражающих миокард непосредственно и/или опосредовано через аллергические и иммунные механизмы.

Необходимым и абсолютно показанным у всех пациентов с миокардитами является выявление доказательств воспалительного повреждения (клинические, гистологические, иммунологические и иммуногистохимические признаки), этиологических повреждающих факторов и локализации воспалительного процесса.

Из-за значительной вариабельности клинических проявлений, точные данные об эпидемиологии миокардитов неизвестны. Наиболее репрезентативные данные можно получить на основании материалов аутопсий. Известно, что при вскрытии молодых пациентов, погибших от внезапной сердечной смерти, миокардит выявлялся в 8,6-12% случаев. При изучении причин внезапной смерти у 1,5 млн. новобранцев военно-воздушных сил США, показано, что миокардит явился причиной гибели 5 из 19 человек, то есть более чем в 25% случаев. Вместе с тем, при аутопсии ВИЧ-инфицированных больных, этот показатель составлял уже 50%. По результатам специальных исследований с использованием различных диагностических критериев заболевания, частота фатального миокардита варьировала от 0,15 до 0,46 на 100000 человеко-лет наблюдений. Распространенность наиболее тяжелой формы, гигантоклеточного миокардита, невелика и составляет 0,0002-0,007%.

Выявление вирусного генома в миокарде не всегда автоматически подразумевает наличие миокардита. В частности до сих пор не решен вопрос о характере поражения миокарда (или его наличии) у лиц с выявленным в тканях сердца парвовирусом В19. Таким образом, эпидемиологические данные, ориентированные только на частоту выявления вирусов в миокарде, могут получить искаженные сведения и не дают представления об общем характере проблемы.

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ МИОКАРДИТОВ

Считаем целесообразным сразу остановиться на факте того, что в отсутствие специально спланированных рандомизированных исследований, посвященных данной тематике ***абсолютно*** все рекомендации, приведенные ниже имеют уровень доказательности С (мнение экспертов). В настоящее время не существует единых подходов как к классификации, ступеням диагностического поиска, так и к алгоритмам ведения пациентов с миокардитами. Вследствие этого, мы посчитали необходимым не указывать везде данный уровень доказательности, а привести данный факт в самом начале представленного документа.

I. КЛАССИФИКАЦИЯ МИОКАРДИТОВ

Вопрос классификации миокардитов достаточно сложен, в настоящее время специалисты не могут прийти к общему мнению и выработать единую классификацию миокардитов.

Основываясь на морфологической картине заболевания, все миокардиты, согласно Далласским критериям, можно разделить на **активные миокардиты**, при которых выявляется воспалительная инфильтрация миокарда с некротическими или дегенеративными изменениями, не характерными для ИБС, и **пограничные миокардиты**, характеризующиеся малым количеством воспалительных инфильтратов или отсутствием признаков повреждения кардиомиоцитов.

В настоящее время в международной классификации МКБ-10, принятой в 1999 году, заболевания миокарда разделены на миокардиты и кардиомиопатии. К сожалению, рубрика «Миокардиты» предполагает лишь острое течение заболевания, в то время как хронические миокардиты могут быть отнесены к рубрикам I 41.0 – миокардиты при бактериальных болезнях; I 41.2 – миокардиты при инфекционных и паразитарных инфекциях; I 41.8 - миокардиты при других болезнях, классифицированных в других рубриках.

В нашей стране Н.Р. Палеевым была предложена классификация, предусматривающая деление миокардитов по этиологическому фактору, патогенезу патологического процесса, морфологии, распространенности, а также по клинической картине заболевания.

В зарубежной практике наиболее часто используется клинико-морфологическая классификация, изначально предложенная E.Liberman, которая в дальнейшем была дополнена различными экспертами. Она включает в себя шесть разделов:

1. Молниеносный (фульминантный) миокардит

Молниеносный миокардит имеет внезапное начало и четкую хронологическую взаимосвязь с перенесенной острой вирусной инфекцией. Как правило, с момента перенесенной вирусной инфекции и манифестации заболевания проходит около 2 недель. Молниеносный миокардит характеризуется значительным снижением сократительной способности сердца при относительно небольших его размерах. При гистологическом исследовании выявляются множественные очаги воспалительной инфильтрации, также возможны очаги некроза. Данный вид заболевания может завершиться полным выздоровлением, но возможны и варианты быстрого прогрессирования сердечной недостаточности, артериальной гипотонии, которые часто приводят к летальному исходу в случае отсутствия систем вспомогательного кровообращения.

2. Острый миокардит

Менее стремительное начало заболевания, тем не менее, также манифестирует данный вид миокардитов явлениями сердечной недостаточности. Для данной формы заболевания характерно расширение полостей сердца и снижение сократительной способности миокарда. В биопсийных образцах выявляются активные или умеренно активные воспалительные инфильтраты. Как правило, в дальнейшем острый миокардит переходит в дилатационную кардиомиопатию.

3. Хронический активный миокардит.

Начало заболевания настолько размытое, что пациент обычно не может точно сказать о сроках болезни. Характерно умеренное снижение сократительной способности миокарда, что приводит к ХСН средней тяжести. При гистологическом исследовании, наряду с воспалительными инфильтративными изменениями различной степени выраженности, отмечается выраженный фиброз. Также как и острый миокардит, хронический активный миокардит часто приводит к формированию дилатационной кардиомиопатии.

4. Хронический персистирующий миокардит

Как и хронический активный миокардит, данный вид миокардита начинается постепенно. Гистологически отмечаются длительно существующие воспалительные инфильтративные очаги с некротическими и фиброзными изменениями. Значимой дилатации полостей сердца, снижения ФВ ЛЖ не отмечается, что и определяет благоприятный исход заболевания.

5. Гигантоклеточный миокардит

Этот вид миокардитов характеризуется наличием гигантских многоядерных клеток (видоизмененных макрофагов, внутри которых можно обнаружить сократительные белки – остатки фагоцитированных фрагментов разрушенных кардиомиоцитов) с признаками активного воспаления и, возможно, рубцовой тканью. В клинической картине данного вида миокардита отмечается прогрессирующая рефрактерная сердечная недостаточность, а также устойчивые нарушения ритма и проводимости сердца. В анамнезе у таких пациентов могут быть указания на различные аутоиммунные заболевания. Прогноз при данном виде крайне неблагоприятный.

6. Эозинофильный миокардит

Еще одна форма миокардитов – эозинофильный миокардит. В клинической картине заболевания, кроме явлений сердечной недостаточности при незначительном снижении сократительной способности сердца, характерно образование тромбов в полостях сердца, приводящих к тромбоэмболическим осложнениям. В анамнезе у таких пациентов существуют указания на прием каких-либо лекарственных препаратов. В общем анализе крови может быть выявлена эозинофилия. В образцах биопсийного материала, наряду с очагами некроза кардиомиоцитов, можно выявить эозинофильное преобладание в воспалительном клеточном инфильтрате.

II. ЭТИОЛОГИЯ МИОКАРДИТОВ

2. 1. Инфекционно-токсические

2.1.1. Вирусные

В Европейской популяции и среди жителей США и Канады самой частой этиологической причиной миокардитов являются вирусы: аденовирусы и энтеровирусы, включая вирусы Коксаки. В течение последних десятилетий было показано, что поражение миокарда может возникнуть после возде йствия практически всех инфекционных возбудителей, патогенных для человека. Тем не менее, частота выявления отдельных возбудителей различна. Так, в последние годы в Европейской популяции самым частым вирусным геномом выявленным в миокардиальных биоптатах, был парвовирус В-19 и вирус герпеса человека-6. В эти же годы в популяции коренных жителей Японии резко возросла частота выявления генома вируса гепатита С. Интересно отметить, что в Европейской популяции частота встречаемости цитомегаловируса, вируса herpes simplex и вируса Epstein-Barr снизилась, зато ассоциация 2-х и более вирусов возросла до 25%.

Частота возникновения миокардита у пациентов, пораженных вирусом иммунодефицита, в эпоху до внедрения высокоэффективной антивирусной терапии составила 50%, после применения препаратов этой группы частота развития миокардитов значительно снизилась.

2.1.2. Бактериальные

Сегодня установлено, что бактериальные миокардиты развиваются значительно реже, чем вирусные. Тем не менее, практически любой бактериальный агент (включая традиционно относящиеся к этому типу риккетсии и спирохеты) может вызвать развитие клинической картины миокардита. В эксперименте на животных было доказано, что комбинация вирусов простого герпеса с другими возбудителями вызывает более выраженные воспалительные реакции.

Значимое влияние на частоту возникновения миокардитов оказывают различные виды Chlamydia, Corynebacterium diphtheria, Haemophilus influenzae, Legionella pneumophila, Mycobacterium tuberculosis, Streptococcus A., и др.

2.1.3. Вызванные другими возбудителями

Миокардиты могут вызываться грибами (Actinomyces, Aspergillus, Candida, Cryptococcus), глистной инвазией (Echinococcus granulosus, Trichinella spiralis), простейшими (Toxoplasma gondii, Trypanosoma cruzi-болезнь Чагаса). Специальных исследований, посвященных частоте возникновения данной патологии не проводилось, однко имеются данные что в странах Южной и Центральной Америки они составляют весьма существенную часть всех инфекционных миокардитов.

2.2. Токсические

Помимо бактериальных и вирусных агентов к развитию миокардитов приводит прямое токсическое действие на миокард препаратов и обусловленная лекарственными препаратами реакция гиперчувствительности, которая реализуется в эозинофильный миокардит. Из препаратов, применяемых в клинике внутренних болезней, к миокардитам может привести терапия аминофиллином, хлорамфениколом. Для лекарственных миокардитов характерен быстрый рост уровня эозинофилов, сочетающийся с картиной поражения миокарда.

2.3. Аутоимунные

2.3.1. При системных заболеваниях соединительной ткани

В ряду причин, приводящих к возникновению миокардита, особое место занимают миокардиты у пациентов, страдающих системными заболеваниями. Развивающийся синдром Чардж-Стросса, онкологический процесс любой локализации, гиперэозинофильный синдром, приводят к развитию эозинофильного миокардита. Такой же эозинофильный миокардит может развиваться при вакцинации против столбняка.

2.3.2. При других состояниях

К числу **редких аутоиммунных миокардитов** относится:

- *некротизирующий эозинофильный миокардит*, характеризующийся высокой скоростью нарастания симптомов недостаточности кровообращения и крайне неблагоприятным прогнозом;
- *идиопатический гигантоклеточный миокардит*, характеризующийся наличием в миокарде многоядерных гигантских клеток и лимфоцитарной инфильтрации; течение болезни крайне неблагоприятное; болезнь поражает подростков; у пациентов, с диагностированным гигантоклеточным миокардитом часто находят в анамнезе указания на непереносимость препаратов;
- *саркоидоз сердца* (гранулезный миокардит без некроза кардиомиоцитов); болезнь имеет несколько четко очерченных признаков: относится к редким болезням, сопро-

вождается тяжелыми нарушениями проводимости, почти абсолютно рефрактерна к обычной противовоспалительной терапии.

2.4. Обусловленные другими причинами

К этой категории относятся миокардиты, вызванные воздействием различных ядов (мышьяк, железо, свинец, кобальт, талий), миокардиты на фоне тиреотоксикоза, курсов лучевой терапии, ионизирующего облучения и иных причин (ряд этиологических факторов миокардита описаны только на основании одного или нескольких клинических случаев)

III. ПАТОГЕНЕЗ МИОКАРДИТОВ

Внедрение инфекции в миокард и ее развитие являются пусковым механизмом развития воспалительного процесса при инфекционно-обусловленных миокардитах. Для хронизации процесса необходимо наличие внутриклеточной инфекции, очагов инфекции и измененного иммунитета. Факторы, приводящие к повышенной восприимчивости к вирусной инфекции, до конца не ясны.

Современное представление о патофизиологии развития вирусного и аутоиммунного миокардита сформировано на основе экспериментальных данных. Основные экспериментальные работы были выполнены на мышах, а в качестве инфекционного агента использовался вирус Коксаки В. В ходе экспериментов было установлено, что вирус взаимодействует с клеткой, прикрепляясь к эндотелиальному рецептору, который получил название «аденовирусный рецептор Коксаки» (CAR).

Вирусы Коксаки (серотипы В1 и В3, В5) используют ряд факторов, ускоряющих повреждение клеточных мембран, а аденовирусы - αV-интегрины (в настоящее время известно более 20 интегринов, представляющих собой семейство молекул адгезии вирусного агента к клеточной мембране кардиомиоцита), которые выступают в роли своеобразных «ко-рецепторов», способствующих проникновению вирусов в клетку.

Взаимодействие различных факторов адгезии вирусного агента и факторов его проникновения резко повышают вирулентность вируса Коксаки В. Экспрессия рецепторов CAR наиболее выражена на клетках мозга и кардиомиоцитах, максимум экспрессии рецепторов отмечается в перинатальном периоде с последующим возраст-ассоциированным снижением экспрессии. Выраженность экспрессии рецепторов CAR в детском возрасте объясняет высокую распространенность миокардитов в первой трети жизни.

В последние годы было доказано, что рецепторный механизм вирусной инвазии является универсальным биологическим механизмом (в том числе и для человека), а блокада рецептора предотвращает развитие воспаления в миокарде, так как блокируется возможность проникновения вируса в клетку. Эти данные позволяют считать, что, по крайней мере, в остром периоде заболевания основной объем поражения миокарда развивается за счет прямого вирусного поражения кардиомиоцитов, а аутоиммунный процесс, характеризующийся выработкой антител к мембранам кардиомиоцитов, приобретает ведущую роль на следующих этапах болезни. Эти данные позволяют сместить акцент в поиске наиболее перспективных путей лечения миокардитов. Можно предполагать, что путь блокады рецепторов будет более востребован, чем путь подавления аутоиммунной реакции, однако следует помнить, что продолжительность и выраженность иммунного ответа является определяющим фактором выраженности клинической картины болезни. У всех больных происходит усиление синтеза цитокинов, таких как фактор некроза опухоли, оксид азота, toll-подобных рецепторов и комплемента. Сегодня установлено, что все медиаторы воспаления играют двойную роль в развитии вирусного миокардита:

- фактор некроза опухоли – α, с одной стороны, снижает выраженность вирусной нагрузки, с другой стороны, повышает выраженность иммунного ответа и вероятность летального исхода;
- оксид азота, с одной стороны, подавляет репликацию вируса, с другой стороны, способствует развитию клинического манифеста кардиомиопатии, усиливая повреждения кардиомиоцитов;
- toll-подобные рецепторы (а также фактор дифференциации миелоида MyD88), с одной стороны, минимизируют возможность репликации вируса в миокарде, с другой стороны, способствуют развитию воспаления в миокарде;
- комплемент не только усиливает иммунный ответ, но и регламентирует переход в дилатационную кардиомиопатию.

Таким образом, роль вируса, внедрившегося в клетку, очевидна: репликация - изменение кардиомиоцита, его гибель - запуск аутоиммунной реакции. Особый интерес представляет изучение роли вирусных частиц на этапе до внедрения в клетку. Установлено, что в этот период происходит выработка протеаз 2А (угнетающих синтез протеина) и влияющих на белок дистрофин, который способствует развитию кардиомиопатии. Кроме прямого влияния на белковый метаболизм, эти протеазы инициируют апоптоз, тем самым также способствуя развитию кардиомиопатии. Установлена роль вирусных протеаз в развитии миокардитов, что, по-видимому, является основой для нового направления фармакологической терапии миокардитов – разработки ингибиторов вирусных протеаз.

Как отмечалось выше, измененные кардиомиоциты запускают иммунные реакции, приводящие к развитию воспаления в миокарде. Анализ воспалительного инфильтрата показал, что он состоит на 70% из мононуклеаров: моноцитов, макрофагов и Т-лимфоцитов. Установлено что моноциты синтезируют белок хемоаттрактант, а макрофаги – протеин 1α, который потенцирует реакцию воспаления. Их блокада снижает выраженность воспалительной реакции и клинических проявлений миокардитов. Т-хелперы 1-го и 2-го типов секретируют цитокины (фактор некроза опухоли-α и интерлейкины), приводящие к развитию воспалительной реакции. Ингибирование пролиферации Т-лимфоцитов также ассоциируется со снижением выраженности воспалительной реакции. Хорошо изучена роль СД4+ Т-лимфоцитов, которые продуцируют не только цитокины, но и антитела к различным кардиальным антигенам, причем уровень таких антител значительно увеличен у пациентов страдающих миокардитом и ДКМП. Сохранившийся высоким уровень антител, несмотря на лечение, свидетельствует о прогрессе болезни и ее тяжелом течении.

IV. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ТЕЧЕНИЕ

Первыми клиническими проявлениями миокардита, которые, как правило, проявляются на фоне или через несколько дней после начала острой респираторной вирусной инфекции, могут быть: повышение температуры, слабость, быстрая

утомляемость, боли в различных группах мышц (миалгии). Мышечные симптомы являются следствием миозитов, вызванных миотропными вирусами (например, Коксаки группы А). Эти симптомы являются системным проявлением инфекционно-воспалительного процесса и часто маскируют начальную стадию заболевания, которое в дальнейшем может протекать без каких-либо кардиальных симптомов.

Однако, в большинстве случаев, через 3-5 дней после начала ОРВИ больные начинают предъявлять жалобы на ощущение сердцебиения и перебоев в работе сердца, одышку при небольшой физической нагрузке и даже в покое. Практически у всех больных появляются боли в области сердца тупого, ноющего, колющего характера, практически постоянные, не связанные с физической нагрузкой и не купирующиеся приемом нитратов. Боли в сердце могут быть обусловлены сопутствующим перикардитом, реже – истинной ишемией миокарда при его очаговом поражении, а также эндотелиальной дисфункцией.

Первым проявлением миокардита может быть внезапная смерть, обусловленная желудочковой тахикардией, фибрилляцией желудочков вследствие очагового поражения миокарда, локализованного в области проводящей системы сердца. У больных с идиопатической желудочковой тахикардией миокардит диагностируется в 33% случаев. Довольно часто заболевание начинается с тромбоэмболических осложнений по малому и, реже, большому кругу кровообращения. Тяжелые формы диффузного миокардита при быстром прогрессировании могут привести к острой сердечной недостаточности со смертельным исходом.

Следует отметить, что в ряде случаев, клиническая симптоматика на начальных стадиях заболевания может полностью отсутствовать. Первые субъективные симптомы миокардита по данным различных авторов представлены в таблице 1.

Таблица 1. Первые субъективные симптомы заболевания у больных миокардитом

Субъективные симптомы	Подгруппа АГ
Одышка	68,6%
Приступы удушья	5,97%
Кашель	8,9%
Кровохарканье	11,9%
Сердцебиение	32,8%
Перебои	16,4%
Головокружение	2,9%
Синкопальные состояния	1,5%
Кардиалгии	22,3%
Возможная стенокардия	8,9%
Типичная стенокардия	2,9%
Повышение температуры	29,8%
Артралгии	1,5%
Повышение температуры + артралгии	4,5%

Развернутая клиническая картина миокардитов характеризуется в первую очередь сердечной недостаточностью. При преобладании вовлечения в процесс левого желудочка у больных имеются симптомы венозного застоя в легких: влажные хрипы, ортопноэ, одышка, приступы удушья. Симптомы правожелудочковой недостаточности проявляются набуханием шейных вен, гепатомегалией, периферическими отеками нижних конечностей. Симптомы сердечной недостаточности сочетаются с нарушениями ритма и проводимости, как правило, на фоне синусовой тахикардии. Довольно часто больных беспокоит кашель, эпизоды кровохарканья, обусловленные тромбоэмболиями в систему легочной артерии с развитием инфаркта легкого и периинфарктной пневмонии.

Клиническое течение миокардитов зависит от вовлечения в процесс левого, правого или обоих желудочков сердца, характера поражения сердца (очаговое или диффузное) и тяжести воспалительного процесса. Заболевание может протекать в легкой форме, в том числе латентной, и заканчиваться полным выздоровлением. Как правило, это очаговые миокардиты. При миокардитах средней тяжести адекватное лечение сердечной недостаточности и нарушений ритма сердца также может приводить к выздоровлению через 3-6 месяцев от начала заболевания. Тяжелые формы миокардитов, обусловленные диффузным воспалительным поражением всех отделов сердца, протекают с явлениями прогрессирующей сердечной недостаточности, нарушениями ритма и проводимости, а также тромбоэмболическими осложнениями. Частым исходом таких форм является развитие дилатационной кардиомиопатии или смерть, несмотря на проводимую терапию.

Клиническое течение всех форм миокардитов также определяется преобладанием того или иного симптома заболевания. В связи с этим, выделяют следующие клинические варианты: малосимптомный (латентный), болевой (псевдокоронарный), декомпенсационный, аритмический, псевдоклапанный и смешанный.

V. ДИАГНОСТИКА МИОКАРДИТОВ

5.1. Рутинные лабораторные исследования

Значимость проведения рутинных лабораторных исследований при миокардитах не очень велика. В общем анализе крови могут отмечаться лейкоцитоз, повышение СОЭ. При эозинофильных поражениях увеличивается количество эозинофилов, активность которых можно определить с помощью исследования уровня эозинофильного катионного протеина (значимость данного теста еще только предстоит установить в ходе проспективных исследований).

Выявление **маркеров воспалительного ответа** (С-реактивный белок, фибриноген, цитокины и т.д.) может помочь врачу заподозрить наличие воспалительного процесса у пациента, при этом необходимо исключать другие причины повышения данных параметров (острые воспалительные заболевания, обострения хронических состояний). Таким образом, периферические маркеры воспаления неспецифичны для миокардита и могут рассматриваться лишь как дополнительный аргумент при постановке диагноза.

Биомаркеры некроза, такие как сердечные тропонины и креатинфосфокиназа (КФК), имеют невысокую специфичность, но могут использоваться для диагностики миокардита. У пациентов с острым миокардитом, концентрации в сыворотке тропонинов I и T повышаются чаще, чем МВ-фракция КФК, а высокие уровни тропонина T имеют также и прогностическое значение. Тропонин I имеет высокую специфичность (89%), но низкую чувствительность (34%), для диагностики

миокардита, тогда как повышение уровней МВ-изоэнзима КФК встречается в данной группе больных нечасто.

5.2. Иммунологические методы диагностики миокардита

Исследование параметров клеточного иммунного статуса неспецифично, дает ограниченную информацию и не может использоваться для диагностики воспалительного процесса в миокарде.

Выявление серологических или молекулярно-генетических маркеров бактериальных или вирусных инфекций в периферической крови не может использоваться для окончательной верификации этиологического характера воспалительного процесса в миокарде. Доказательством значимости того или иного возбудителя в формировании миокардита может быть его выявление в материале биопсии.

Важным элементом диагностики служит **выявление антимиокардиальных антител**, свидетельствующих об аутоиммунном характере процесса. При этом отсутствие повышения данного параметра не исключает наличие миокардита, так как наличие воспалительного процесса в миокарде может развиваться без формирования аутоантител, выявляемых в данном тесте.

Иммуногистохимическое исследование с выявлением специфических маркеров, таких как Т-лимфоциты (CD3), макрофаги (CD68) и другие лейкоцитарные антигены, увеличивает чувствительность выявления миокардита до 50%, то есть значительно больше, чем обычные гистологические методы. Важным элементом этиологической диагностики миокардитов является выявление в образцах эндомиокардиальных биопсий инфекционных агентов (в первую очередь, вирусных) при помощи молекулярно-генетических методик.

5.3. Дополнительные тесты для определения этиологического характера воспалительного процесса

Выполнение дополнительных серологических или молекулярно-генетических исследований образцов периферической крови, направленных на установление возможного этиологического характера процесса в миокарде, целесообразно при наличии соответствующей данному возбудителю клинической картины. Необходимо учитывать, что обнаружение свидетельств наличия того или иного патогена в организме по биообразцам периферической крови не является строгим доказательством наличия воспалительного процесса в миокарде соответствующей этиологии. Серологические методы не следует использовать в качестве рутинных при дифференциальной диагностике миокардитов. Это может быть связано с тем, что пациенты попадают под внимание врача с выраженной задержкой после начала инфекции (недели-месяцы), то есть когда острая фаза миокардита уже завершилась. Кроме того, диагностическая значимость серологических методов лимитирована высокой распространенностью в популяции вирусов, вызывающих миокардит. Интерпретация таких результатов также затруднена другими факторами, такими как реактивация или ре-инфекция (например, при герпесвирусной инфекции), или перекрёстными реакциями с вирусом Эпштейна-Барра или энтеровирусами

5.4. Электрокардиография

Несмотря на свою низкую чувствительность, электрокардиография (ЭКГ) широко используется в качестве скринингового метода. Изменения на ЭКГ у пациентов с миокардитом варьируют от неспецифических изменений зубца Т и изменений сегмента ST до инфаркто-подобных элеваций ST. Выявляются также нарушения предсердного или желудочкового проведения, различные аритмии. Известно, что наличие патологического зубца Q или свежая блокада левой ножки пучка Гиса ассоциированы с большой частотой смертельных исходов и необходимостью в трансплантации сердца.

Прогностическая значимость ЭКГ изменений изучалась также и у пациентов с подозрением на миокардит. Показано, что с клиническими исходами в долгосрочном периоде ассоциировались следующие изменения на ЭКГ, зарегистрированные во время ЭМБ: длительность интервала QT с более 440 мс, отклонение электрической оси сердца, желудочковая экстрасистолия. Независимым предиктором сердечной смерти или потребности к пересадке сердца являлось расширение QRS более 120 мс. Таким образом, ЭКГ является быстрым и легким способом стратификации риска пациентов с подозрением на миокардит.

На ЭКГ при острых миокардитах чаще всего фиксируют синусовую тахикардию с неспецифическими изменениями сегмента ST и зубца Т. Иногда определяется картина, напоминающая инфаркт миокарда с развитием элевации/депрессии сегмента ST и появлением патологического зубца Q. При наличии специфических нарушений, характерных для перикардита, можно думать о сочетании миокардита и перикардита, хотя это встречается достаточно редко. Чувствительность ЭКГ для диагностики миокардита низкая. Появление патологического зубца Q и блокады левой ножки пучка Гиса свидетельствует о плохом прогнозе и необходимости начала более агрессивной терапии.

5.5. Эхокардиография

Несмотря на отсутствие специфических изменений, которые можно выявить с помощью ЭхоКГ, проведение данного исследования, тем не менее, целесообразно у всех больных с миокардитом.

ЭхоКГ дает возможность, в первую очередь, исключить другие причины, приведшие к развитию сердечной недостаточности (гипертрофическая или рестриктивная кардиомиопатии, пороки сердца).

Оценка размеров камер сердца, толщины его стенок, а также основных показателей, отражающих систолическую и диастолическую функцию желудочков (ФВ ЛЖ, импульсноволновая и тканевая допплерография), позволяет в динамике отслеживать эффективность проводимой терапии.

Пациенты с молниеносной формой миокардита часто имеют резко выраженное снижение фракции выброса, нормальные размеры камер сердца и утолщение МЖП, обусловленное миокардиальным отеком, тогда как у пациентов с острым миокардитом отмечается расширение левого желудочка и нормальная толщина его стенок.

Для больных с подострыми и хроническими формами миокардита более характерно наличие значительной дилатации камер сердца со снижением общей сократительной способности различной степени.

У больных с миокардитом нередко удается обнаружить наличие зон нарушенной локальной сократимости (гипокинез, акинез), однако подобные изменения не позволяют провести дифференциальный диагноз с ишемической болезнью сердца.

Проведение ЭхоКГ также необходимо перед процедурой эндомиокардиальной биопсии с целью исключения наличия

выпота в полости перикарда и внутриполостного тромбоза, которые определяются приблизительно у 25% больных.

5.6. Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца в настоящее время является наиболее высокоинформативным неинвазивным инструментальным методом диагностики миокардита, позволяющим за одно исследование выявить и оценить как морфологические, так и функциональные нарушения. В арсенале МРТ имеется ряд импульсных последовательностей и методик, позволяющих выявить и оценить процесс воспаления на различных его фазах. В частности, для выявления отека миокарда в острой фазе воспаления обязательным является использование Т2-взвешенных изображений. Наряду с ними протокол исследования пациентов с острым миокардитом должен включать Т1-взвешенные изображения до и после контрастирования препаратами гадолиния (GD-DTPA). Исследование проводится сразу после введения контрастного препарата, для оценки так называемого раннего накопления. Соотношение интенсивности сигнала от миокарда к интенсивности сигнала от скелетных мышц, 4 или более, указывает на гиперемию и отек в острый период воспаления. Наконец, обязательным является проведение отсроченного контрастирования с применением Т1-взвешенных градиентных последовательностей. Отсроченное контрастирование позволяет визуализировать необратимые повреждения миокарда. Через 10 мин после введения контраста высокоинтенсивные области отражают фиброз и некроз в миокарде, нормальный (здоровый) миокард визуализируется низкоинтенсивным. Отсроченное контрастирование не позволяет дифференцировать острую и хроническую фазу воспаления, то есть интерпретация в значительной степени зависит от клинического контекста. Сравнительные исследования данных магнитно-резонансной томографии и эндомиокардиальной биопсии, показали, что МРТ в настоящее время является самым адекватным и точным методом визуализации при воспалительных заболеваниях миокарда, ассоциированным с высокой чувствительностью и специфичностью.

5.7. Эндомиокардиальная биопсия

Биопсия сердечной мышцы стала применяться в 50-х годах прошлого века, однако была ограничена торакотомией или трансторакальной игольчатой биопсией с большим (более 10%) количеством осложнений, включающих пневмоторакс, тампонаду сердца, повреждение коронарных артерий. В 1962 году Sakikibara и Konno разработали катетерную, трансваскулярную методику забора биопсийного материала, после чего метод стал значительно безопаснее: по установленному в полости желудочка направляющему катетеру (7-8 F) вводится специальное устройство с щипцами – биотом, биопсийные щипцы придвигают к стенке желудочка, раскрывают и, немного углубившись в эндокард, выкусывают кусочек (примерно 1х0.5 мм) эндомиокарда. В среднем берется 3-6 образцов, желательно из разных мест: для правого желудочка - это межжелудочковая перегородка как наиболее толстая стенка камеры сердца, для левого желудочка выбор места биопсии не имеет особого значения (чаще заднебазальная стенка и верхушка). Образцы биопсийного материала далее передаются патоморфологам для световой и электронной микроскопии. Сосудистые доступы используются следующие: для правожелудочковой биопсии – югулярная, подключичная и бедренная вены, для левожелудочковой биопсии – бедренная артерия. Контакт с миокардом подтверждается ощущением упора в стенку желудочка и экстрасистолами на ЭКГ экрана монитора. Следует тщательно проверять (особенно при биопсии из левого желудочка) систему катетер-биотом на предмет пузырьков воздуха и тромбов, поэтому направляющий катетер постоянно промывают гепаринизированным физиологическим раствором. Процедура проводится в рентгеноперационной под контролем ЭКГ, флюороскопии и регистрации давления с кончика катетера (по кривой давления это позволяет удостовериться, что направляющий катетер находится в желудочке).

5.7.1. Осложнения эндомиокардиальной биопсии

В крупных клиниках смертность при эндомиокардиальной биопсии составляет не более 0,05%. Основным осложнением является перфорация сердца (0,3-0,5%), которая быстро ведет к тампонаде сердца и циркуляторному коллапсу. Этот риск можно минимизировать тщательным позициированием направляющего катетера, мониторированием давления с его кончика и ЭКГ. Другие осложнения – эмболизация и преходящие аритмии и блокады ножек пучка Гиса. Эти осложнения чаще бывают при левожелудочковой биопсии. Меры борьбы с эмболизацией – достаточная гепаринизация; с другой стороны, в случае перфорации сердца она может навредить. Следует отметить, что только в половине случаев при перфорации необходима хирургическая помощь (ушивание дефекта), чаще достаточно консервативной терапии или перикардиоцентеза с возвращением крови из перикарда в центральное сосудистое русло. Биопсию из левого желудочка нельзя делать у лиц с блокадой правой ножки пучка Гиса из-за потенциальной возможности присоединения блокады левой ножки с полным атриовентрикулярным блоком. Следует избегать проведения биопсии у больных с нарушением свертывания крови и известным ранее наличием тромба в левом желудочке.

5.7.2. Показания к проведению эндомиокардиальной биопсии

В настоящее время ЭМБ является «золотым стандартом» в диагностике миокардита. Однако, учитывая возможные осложнения (в первую очередь, гемотампонада, тяжелые нарушения ритма и проводимости сердца, тромбоэмболии), ее использование показано лишь в тех случаях, когда результаты ЭМБ могут повлиять на лечение пациента.

Таким образом, ЭМБ **следует** проводить в следующих клинических ситуациях:

1. Сердечная недостаточность длительностью менее 2 недель с нормальным или дилатированным ЛЖ и нарушением гемодинамики.
2. Сердечная недостаточность длительностью от 2 недель до 3 месяцев с дилатацией ЛЖ и новыми желудочковыми аритмиями, АВ-блокадами 2-3 степеней или отсутствие ответа на стандартное лечение в течение 1-2 недель.

ЭМБ в этих случая может выявить такие тяжелые виды миокардитов, как гигантоклеточный и некротизирующий эозинофильный.

Также проведение ЭМБ является **обоснованной** при:

1. СН длительностью более 3 месяцев с дилатацией ЛЖ и новыми желудочковыми аритмиями, АВ-блокадами 2-3 степеней или отсутствии ответа на стандартное лечение в течение 1-2 недель.

2. СН, ассоциированная с ДКМП любой длительности, с наличием аллергической реакции и/или эозинофиллией.
3. СН с подозрением на антрациклиновую кардиомиопатию.
4. СН с рестриктивной кардиомиопатий неясного генеза.
5. Подозрение на опухоль сердца (за исключением типичной миксомы).
6. Кардиомиопатия неизвестного генеза у детей.

Использование ЭМБ **может** рассматриваться и в других случаях:

1. Сердечная недостаточность длительностью более 2 недель с дилатацией ЛЖ без новых желудочковых аритмий, АВ-блокад 2-3 степеней и хорошим ответом на стандартное лечение в течение 1-2 недель.
2. СН, связанная с изменениями сердца по типу ГКМП неясного генеза, для исключения инфильтративных заболеваний миокарда.
3. Подозрение на аритмогенную дисплазию ПЖ.
4. Желудочковая аритмия неизвестного генеза.

В других ситуациях (например, для уточнения причины фибрилляции предсердий) проведение ЭМБ нецелесообразно, т.к. риск процедуры превышает возможную пользу.

VI. ЛЕЧЕНИЕ МИОКАРДИТОВ

Несмотря на то, что, теоретически, лечение миокардита должно быть направлено на устранение его причины, эффективность такой специфической терапии была подтверждена только в ходе выполнения ограниченного числа исследований, включавших больных с такими воспалительными заболеваниями миокарда, как саркоидоз и гигантоклеточный миокардит. Следует отметить, что клинические исследования по оценке эффективности лечения сердечной недостаточности (СН) у больных с миокардитом никогда не проводились, в связи с чем приходится учитывать результаты экспериментальных исследований на животных.

6.1. Специфическая терапия

При миокардитах определенного типа, в основе развития которых лежат аутоиммунные процессы, применяют иммуносупрессивную терапию, например, у больных с гигантоклеточным миокардитом или саркоидозом. В случае гигантоклеточного миокардита сочетанное применение иммуносупрессантов (циклоспорина и кортикостероидов как в сочетании с азатиоприном или муромонабом-CDs, так и в отсутствие их применения) может улучшить в целом неблагоприятный прогноз, увеличивая медиану выживаемости до 12 мес. по сравнению с 3 мес. у нелеченых больных. При этом лишь у небольшого числа больных в течение года требуется применение устройств для механической поддержки гемодинамики. Прекращение применения иммуносупрессантов может приводить к развитию рецидива гигантоклеточного миокардита, а некоторых случаях к развитию смертельного исхода.

При саркоидозе сердца раннее применение иммуносупрессивной терапии, включающей высокие дозы кортикостероидов, сопровождается улучшением функции сердца. Имеется большая вариабельность данных с диапазоном 5-летней выживаемости от 60 до 90%. Специфическая терапия вирусных миокардитов пока не разработана.

6.2. Особенности лечения сердечной недостаточности у больных с миокардитом.

Учитывая отсутствие специфического лечения вирусных миокардитов, для которого имелись данные об улучшении выживаемости без развития сердечной недостаточности (СН) терапия в настоящее время считается симптоматической и выбор ее основывается на клинических проявлениях заболевания. Начальная лекарственная терапия должна соответствовать современным рекомендациям по лечению больных с СН. Стандартный режим терапии больных с СН, который включает применение β-блокаторов, диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), должна начинаться и подбираться в зависимости от функционального состояния больного по результатам оценки функционального класса по классификации NYHA (New York Heart Association). Более подробно базисные принципы, схемы, показания и противопоказания изложены в Рекомендациях по ведению пациентов с ХСН.

6.3. Особенности применения отдельных групп лекарственных препаратов

6.3.1. Ингибиторы АПФ и БРА

За счет рано начатого приема препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему, возможно уменьшение выраженности дезадаптивного ремоделирования сердца, а также уменьшение вероятности прогрессирования заболевания до дилатационной кардиомиопатии (ДКМП). В экспериментальных моделях аутоиммунного или вирусного миокардита на мышах применение ингибитора АПФ каптоприла, а также БРА лозартана и олмесартана приводило к статистически значимому уменьшению выраженности воспаления, некроза и фиброза. У крыс с ДКМП, обусловленной экспериментальным аутоиммунным миокардитом, терапия олмесартаном приводила к улучшению функции левого желудочка (ЛЖ) и уменьшению прогрессирования ремоделирования сердца. Кроме того, данные, полученные в ходе выполнения экспериментальных исследований на животных, позволяют предположить, что применение ингибиторов АПФ и БРА позволяет снизить регуляцию возможных аутоиммунных компонентов заболевания в отсутствие увеличения концентрации инфекционных агентов, за счет которых возможно начало развития миокардита.

6.3.2. Диуретики

Диуретики используют для предупреждения перегрузки жидкостью. Имеются данные о том, что применение торасемида в экспериментальной модели воспалительной кардиомиопатии у крыс приводит к замедлению прогрессирования миокардита до ДКМП за счет уменьшения выраженности фиброза, размера миоцитов и уровня миокардиальных белков, трансформирующих фактор роста β1, а также уровней коллагена III типа, альдостеронсинтазы, которые не связаны с действием препарата на почки.

6.3.3. β-блокаторы

В острой фазе декомпенсации СН следует избегать применения β-блокаторов, так же как и в очень раннем периоде лечения больных с фульминантным миокардитом. Известно, что терапия β-блокаторами приводит к улучшению функции желудочков сердца, уменьшению частоты госпитализаций по поводу утяжеления СН, а также к увеличению выживаемости. Результаты экспериментальных исследований позволяют предположить, что выбор β-блокатора определенного типа влияет на эффективность терапии при воспалительной кардиомиопатии. Были получены данные о том, что применение

карведилола оказывает защитное действие на сердце крыс с аутоиммунным миокардитом за счет подавления воспалительных цитокинов, а также реализации антиоксидантных свойств, в то время как применение метопролола и пропранолола не приводило к подобным эффектам. Более того при использовании метопролола по сравнению с плацебо у мышей с экспериментальным миокардитом, вызванным вирусом Коксаки B3, отмечалось статистически значимое увеличение выраженности воспаления и некроза, а также увеличение смертности животных. Следует отметить, что установить механизм, которым можно было бы объяснить такие результаты, не удалось. У больных с предполагаемым миокардитом были получены данные, которые позволяют предположить о том, что отсутствие применения β-блокаторов сопровождается плохим прогнозом.

6.3.4. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов

Прием антагонистов минералокортикоидных рецепторов рекомендуют больным с систолической дисфункцией ЛЖ и стойкой СН, тяжесть которой соответствует II-IV функциональному классу по классификации NYHA. Установлено, что добавление антагонистов альдостерона к стандартной терапии СН у таких больных приводит к снижению потребности в госпитализациях и улучшению выживаемости. У мышей с экспериментальным вирусным миокардитом были подтверждены противовоспалительные эффекты применения эплеренона, которые проявлялись в подавлении протеиназ, выделяемых тучными клетками, что приводило к уменьшению выраженности ремоделирования сердца за счет подавления образования фиброза.

6.3.5. Отношение к использованию сердечных гликозидов

Известно, что применение сердечных гликозидов у больных с СН систолической дисфункцией ЛЖ, соответствующей II-IV функциональному классу по классификации NYHA, приводит к снижению частоты развития осложнений. Следует помнить о том, что применение высоких доз дигоксина приводит к образованию провоспалительных цитокинов и усилению выраженности повреждения миокарда у мышей, зараженных вирусом. Кроме того, прием дигоксина может ограничивать применение максимальной дозы β-блокатора вследствие развития брадикардии или атриовентрикулярной блокады. Следовательно, следует избегать применения дигоксина у больных с остро развившейся СН, которая обусловлена вирусным миокардитом.

6.3.6. Антагонисты кальция

В целом применение антагонистов кальция при лечении больных с остро развившейся СН не рекомендуется. Следует, однако, отметить, что в экспериментальной модели СН, вызванной вирусным миокардитом, были получены данные, которые позволяют предположить, что применение амлодипина оказывает защитное действие от повреждения миокарда у мышей за счет подавления чрезмерного образования оксида азота. У крыс с СН, вызванной аутоиммунным миокардитом, изучали эффективность применения пранидипина по сравнению с амлодипином. Результаты исследования свидетельствовали о том, что как при использовании пранидипина, так и амлодипина, отмечалось уменьшение прогрессирования дисфункции ЛЖ и ремоделирования сердца.

6.3.7. Мнение по поводу обоснованности применения нестероидных противовоспалительных средств и колхицина

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и колхицин применяют в качестве противовоспалительных средств при лечении перикардитов в качестве «неспецифической» противовоспалительной терапии, но отсутствуют показания для использования таких препаратов для лечения больных с миокардитом. В экспериментальных моделях острого вирусного миокардита у мышей применение индометацина и других НПВС приводило к увеличению выраженности воспаления в миокарде и увеличению смертности животных. Следовательно, применение НПВС в минимально необходимых дозах можно рассматривать только при лечении больных с перимиокардитом, у которых отсутствуют какие-либо нарушения функции ЛЖ и имеются выраженные боли в грудной клетке, обусловленные перикардитом.

6.4. Этиотропная терапия

Следует уделить внимание этиотропной терапии. Необходимо отметить, что этиотропная терапия вирусных миокардитов не имеет сейчас достаточной доказательной базы и основана исключительно на эмпирическом опыте и мнении экспертов. Ещё раз следует отметить важность ограничения физической нагрузки у пациентов с миокардитами, вызванными вирусами полиомиелита, Коксаки A и B, ECHO.

Поражение сердца при ВИЧ-инфекции развивается в 25—50% случаев, источник инфекции — саркома Капоши или оппортунистическая инфекция, определенная эффективность имеется при курсовом применении специфических лекарственных средств, например, зидовудина.

В случае микоплазменной инфекции имеются единичные описания эффективности антибиотиков из класса макролидов, хламидийной или риккетсиозной инфекции – доксициклина.

В случае развития нарушений ритма сердца курс антибиотикотерапии при лаймской болезни (клещевом боррелиозе) составляет 20—30 сут и проводится по стандартной схеме. В связи с частыми нарушениями проводимости такие больные нуждаются в постоянном мониторинге ЭКГ; при возникновении АВ-блокад высокой степени может потребоваться временная электрокардиостимуляция.

До определения чувствительности к антибиотикам при стафилококковом или энтерококковом бактериальном миокардите назначают ванкомицин. Коррекция терапии возможна после получения дополнительных результатов обследования.

Основным лечебным мероприятием при дифтерии служит как можно более раннее введение противодифтерийной сыворотки (так как инактивация дифтерийного токсина возможна только до момента его фиксации в тканях). Одновременно назначают антибиотики, к которым чувствителен возбудитель. Применение глюкокортикоидных средств (ГКС) не снижает риск развития неврологических и кардиологических осложнений дифтерии и не улучшают прогноз при миокардите, поэтому их назначение не рекомендовано. Больным могут потребоваться интубация трахеи и искусственная вентиляция легких. В связи с частым развитием аритмий и нарушений проводимости больные дифтерией нуждаются в постоянном мониторинге ЭКГ и симптоматическом лечении нарушений ритма; при возникновении АВ-блокад высокой степени может потребоваться временная электрокардиостимуляция (ЭКС).

При криптококковых грибковых миокардитах, вызванных Cryptococcus neoformans, обычно применяют комбинированную терапию, включающую антимикробные ЛС (амфотерицин В и фторцитозин). Точная продолжительность лечения не установлена.

Этиологическое лечение миокардитов при болезни Чагаса не разработано. В случае развития осложнений — нарушений проводимости (двухпучковые блокады), предсердных и желудочковых аритмий и ТЭ — проводится их симптоматическое лечение.

Следует отметить, что при трихинеллёзном миокардите эффективность применения мебендазола и тиабендазола не доказана.

В острую фазу болезни Кавасаки применяют гамма-глобулин и большие дозы ацетилсалициловой кислоты. К сожалению, отсутствуют данные о частоте тяжелых побочных эффектов такого лечения.

При миокардитах, вызванных курсами лучевой терапии, лечение не разработано. В тяжелых случаях назначают глюкокортикоиды. По достижении эффекта дозы относительно быстро снижают (скорость снижения зависит от продолжительности приема преднизолона) до полной отмены. Эффективность такой терапии достоверно не установлена.

Об эффективности лечения миокардита свидетельствует улучшение общего состояния больных и исчезновение болей в груди, нарушений сердечного ритма, признаков СН, нормализация температуры тела и картины крови (возвращение к норме числа лейкоцитов, СОЭ, исчезновение диспротеинемии).

Следует отметить возможные осложнения лекарственной терапии миокардитов. При миокардитах применение сердечных гликозидов для лечения СН сопряжено с высоким риском развития побочных эффектов, прежде всего желудочковых аритмий. Эти аритмии обычно рефрактерны к антиаритмической терапии. У больных тяжело текущим миокардитом, сопровождающимся выраженной СН, возможно значительное снижение функции почек в результате застоя крови в большом круге кровообращения. Назначение антибактериальных и тем более противовирусных препаратов без учета уровней креатинина и азота мочевины в сыворотке крови может привести к появлению токсических эффектов. Применение антиаритмических средств при миокардите сопряжено с повышенным риском их аритмогенного действия и оправдано только при наличии у больных аритмий, опасных для жизни или нарушающих гемодинамику.

6.5. Физическая активность у больных с миокардитом

При остром миокардите однозначно следует избегать аэробной физической активности. В экспериментальной модели миокардита, вызванного вирусом Коксаки В3, непрерывная физическая активность сопровождалась увеличением смертности и приводила к подавлению функции Т-лимфоцитов.

Следует напомнить, что нераспознанный миокардит нередко становится причиной смерти молодых спортсменов. В 2005 г. в соответствующих рекомендациях было отражено мнение экспертов о том, что спортсмены с возможным или определенным миокардитом должны исключаться из всех спортивных соревнований не менее чем на 6 мес., и они могут возобновлять участие в спортивных состязаниях только в случае восстановления нормальной функции и размеров ЛЖ в отсутствие клинически значимых аритмий. Продолжительность периода, в течение которого следует воздерживаться от участия в соревнованиях после выздоровления больных с острым миокардитом, продолжает оставаться предметом обсуждения. В то же время при наличии стабильных симптомов СН после раннее перенесенного миокардита физические нагрузки рекомендуются.

6.6. Имплантация электрокардиостимулятора и дефибриллятора

Установка временного электрокардиостимулятора (ЭКС) показана больным с острым миокардитом, у которых развивается атриовентрикулярная блокада II или III степени с клиническими проявлениями. При миокардите, обусловленном болезнью Лайма, может отмечаться вариабельность степени нарушения атриовентрикулярной проводимости. В любом случае при стойкой атриовентрикулярной блокаде III степени, частота развития которой в целом низкая, требуется имплантация постоянного ЭКС. При болезни Чагаса характерно развитие нарушений проводимости, которые прогрессируют вплоть до развития полной атриовентрикулярной блокады; при этом заболевании часто развиваются и угрожающие жизни желудочковые аритмии. Следует напомнить, что десинхронизирующий эффект ЭКС из правого желудочка должен становится основанием для отказа от использования такого типа ЭКС у больных с нарушенной функцией ЛЖ, и в таких случаях следует имплантировать бивентрикулярный ЭКС. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора (КВД) больным с миокардитом показана после остановки кровообращения, обусловленной фибрилляцией желудочков или в случае развития желудочковой тахикардии с клиническими проявлениями. Имплантация устройства для ресинхронизирующей терапии с функцией дефибриллятора показана больным с СН, соответствующей II-IV функциональному классу по классификации NYHA при нарушенной функции ЛЖ (при фракции выброса ЛЖ 35% и менее) в сочетании с блокадой левой ножки пучка Гиса. Следует избегать преждевременной имплантации КВД или устройств для ресинхронизирующей терапии с функцией КВД у больных с воспалительной кардиомиопатией, так как функция ЛЖ может существенно улучшиться при использовании терапии СН, основанной на современных клинических рекомендациях. Учитывая в целом менее благоприятный прогноз, ранняя имплантация ЭКС или КВД может учитываться у больных с саркоидозом или гигантоклеточным миокардитом в случае развития у них подтвержденной атриовентрикулярной блокады II или III степени, или желудочковых аритмий.

6.7. Показания к применению устройств для механической поддержки гемодинамики и трансплантации сердца

При развитии кардиогенного шока, обусловленного острым фульминантным миокардитом, несмотря на применение оптимальной лекарственной терапии, может потребоваться применение устройств для механической поддержки гемодинамики или экстракорпоральной мембранной оксигенации в качестве временного вмешательства до выздоровления больного или выполнения трансплантации сердца. Несмотря на исходную тяжесть состояния, прогноз таких больных достаточно благоприятный: выживаемость превышает 60-80% при высокой частоте восстановления функции желудочков сердца. Применение активной терапии с использованием устройств для механической поддержки гемодинамики крайне желательно и использование таких подходов к лечению следует учитывать в

ранние сроки у больных с острым фульминантным миокардитом в случае неэффективности лекарственной терапии, применяемой в полном объеме.

6.8. Экспериментальные подходы к лечению

Учитывая отсутствие доказательств эффективности терапии больных с миокардитом, которая воздействует на патофизиологические звенья заболевания, в последние годы время в ходе выполнения клинических исследований продолжают изучаться различные подходы к лечению. Имеются сообщения о результатах более 20 клинических исследований, в ходе которых использовались иммуносупрессивные, иммуномодулирующие или противовоспалительные средства, а также иммуноабсорбционная терапия.

6.8.1. Иммуносупрессивная терапия

Эффективность применения иммуносупрессивной терапии оценивали в ходе выполнения нескольких относительно крупных и большого числа небольших исследований. Однако результаты таких исследований не стали основанием для применения изучаемой в таких исследованиях терапии в качестве стандартной при лечении больных воспалительной кардиомиопатией.

В ходе выполнения одного из крупных рандомизированных исследований по оценке эффективности иммуносупрессивной терапии (Myocarditis Treatment Trial) не удалось подтвердить гипотезу о преимуществе добавления иммуносупрессивной терапии к стандартному лечению. Не было отмечено различий ни по смертности, ни по степени улучшения функции, фракции выброса ЛЖ через 1 год терапии преднизолоном в сочетании с азатиоприном или циклоспорином по сравнению с плацебо. Такие результаты могли быть обусловлены отсутствием согласованного мнения по поводу интерпретации результатов эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ). Следует отметить, что в ходе выполнения данного исследования не применялись иммуногистохимические методы для определения клеток воспаления, а при анализе образцов ткани сердца, полученных при ЭМБ, для выявления инфекционных агентов не использовались молекулярные методы. Следовательно, больные, у которых в сердце была вирусная инфекция, могли получать иммуносупрессивные препараты, что могло обусловливать увеличение репликации вируса и повреждение миокарда.

В большинстве исследований по оценке эффективности лечения больных с миокардитом для гистологической оценки образцов, полученных при ЭМБ, применялись Далласские критерии миокардита. Следует отметить, что до настоящего времени продолжаются споры по поводу приемлемости использования таких критериев для диагностики воспалительных заболеваний миокарда, что связано с большой вариабельностью интерпретации результатов гистологического исследования биоптатов, а также невозможностью определения признаков воспаления, обусловленного действием неклеточных факторов. Следует отметить, что предварительные результаты исследования ESETCID (European Study of Epidemiology and Treatment of Inflammatory Heart Disease) свидетельствуют о том, что при использовании иммуносупрессивных препаратов признаки воспаления в миокарде перестают определяться у 59% больных, но такие признаки исчезают самостоятельно у 40% больных, применявших плацебо. К сожалению, высокая частота спонтанного улучшения у больных с остро развившейся воспалительной кардиомиопатией не учитывалась во многих исследованиях. Для установления истинных, пусть и умеренных, эффектов терапии, необходимо проведение новых плацебо-контролируемых исследований, в ходе которых будет уменьшено такое ограничение возможности оценки реального эффекта противовоспалительной терапии.

Следует отметить, что обоснованность результатов всех выполненных на сегодняшний день исследований, по мнению экспертов, ограничена, в первую очередь, в связи с тем, что в ходе выполнения большинства таких исследований не применялись эффективные иммуногистологические и молекулярные методы биологического анализа образцов ткани, полученных при ЭМБ. Кроме того, в некоторых исследованиях не было контрольной группы.

6.8.2. Применение иммуноглобулина

Предположение о возможности применения иммуноглобулинов при лечении вирусного миокардита основывается на данных об их противовирусном и иммуномодулирующем эффектах. Однако результаты исследования свидетельствуют о том, что при недавно развившемся миокардите или дилатационной кардиомиопатии внутривенное введение иммуноглобулина по сравнению с плацебо не приводило к дополнительному улучшению функции ЛЖ. В то же время применение такой терапии у детей с острым миокардитом сопровождалось улучшением функции ЛЖ и выживаемости в течение первого года после лечения. Следует отметить, что последнее исследование не было рандомизированным.

6.8.3. Применение метода иммуноадсорбции

Применение иммуноадсорбции направлено на удаление антикардиальных антител к различным белкам клеток сердца, которые выявляются у больных с ДКМП и миокардитами. Имеются данные о том, что удаление циркулирующих антител с помощью иммуноадсорбции приводит к улучшению функции ЛЖ у больных ДКМП, уменьшению клинических и гуморальных маркеров тяжести СН (переносимость физических нагрузок, концентрация N-концевого предшественника мозгового натрийуретичекого пептида), а также улучшению гемодинамических показателей (увеличение минутного и ударного объема сердца, снижение периферического сосудистого сопротивления). Более того, применение иммуноадсорбции приводило к уменьшению выраженности воспаления. У больных с воспалительной кардиомиопатией выполнение иммуноадсорбции протеина А приводило у улучшению систолической функции ЛЖ. Вскоре должны быть получены результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого проспективного исследования по оценке эффектов иммуноадсорбции на функцию сердца у 200 больных с ДКМП, которые, по-видимому, позволят уточнить роль этого метода в лечении больных с миокардитом.

6.8.4. Роль противовирусной терапии

Теоретическим основанием для применения противовирусных препаратов для лечения больных с миокардитом могут быть данные о том, что большая часть миокардитов обусловлена вирусной инфекцией. В экспериментальной модели миокардита, вызванного вирусом Коксаки В3 у мышей, были получены данные о том, что применение интерферона-β и интерферона-□2 защищает миоциты от повреждения и при-

водит к уменьшению инфильтрации миокарда клетками воспаления. При миокардите, вызванном вирусом varicella zoster и вирусом простого герпеса, имеются сообщения об эффективности ацикловира в/в капельно по 5-10 мг/кг 3 р/сут, 7-10 сут. При цитомегаловирусной инфекции применяют ганцикловир или фоскарнет натрия, при инфекциях, вызванных устойчивыми к ацикловиру герпесвирусами, назначают фоскарнет натрия. Лечение осуществляют под контролем общего анализа крови, уровней креатинина, кальция и калия в плазме. Дозу препарата необходимо тщательно подбирать с учетом функции почек, ориентируясь на инструкцию изготовителя. Следует избегать одновременного приема других нефротоксичных препаратов (например аминогликозидов, амфотерицина В, пентамидина). Ввиду высокой токсичности фоскарнета натрия его назначают только при тяжело протекающих миокардитах или при инфекциях, вызванных герпесвирусами у лиц с иммунодефицитом.

Следует однако отметить, что только использование интерферона-β приводило к устранению вирусной нагрузки на сердце. В ходе выполнения обсервационного исследования применение интерферона-β у больных с персистенцией энтеровирусов и аденовирусов в миокарде и дисфункцией ЛЖ приводило к элиминации вирусного генома у всех больных, а также к улучшению функции ЛЖ у 15 из 22 больных. Результаты позднее выполненного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования BICC (Betaferon in patients with chronic viral cardiomyopathy), которое включало 143 больных с ДКМП воспалительной природы, у которых была подтвержденная вирусная инфекция в миокарде, свидетельствовали о том, что применение интерферона-β-1b приводило к статистически значимому уменьшению вирусной нагрузки (энтеровирусами) в миокарде, но в целом не позволяло добиться полной элиминации вируса (парвовирус В19) у всех больных. В ходе выполнения этого исследования оценивались разные показатели, но было отмечено лишь улучшение функционального класса СН по классификации NYHA и оценки больными своего состояния в целом.

VII. ПРОГНОЗ

Прогноз при миокардитах весьма вариабелен и зависит от множества факторов – этиологии, гистологических и иммунологических характеристик, клинической картины, наличия осложнений, возможности применения способов искусственного кровообращения.

Известно, что часто миокардит протекает бессимптомно и заканчивается полным выздоровлением. Благоприятный прогноз обычен для пациентов с острым или фульминантным течением заболевания (в случае успешной коррекции гемодинамической нестабильности). При хроническом течении у значительного количества больных (до 21% в течение 3 лет) развивается дилатационная кардиомиопатия и в данном случае прогноз обусловлен наличием симптомов хронической сердечной недостаточности.

При возникновении нарушений сердечного ритма прогноз часто зависит от возможности проведения специфических вмешательств, в том числе имплантации различных устройств.

К числу предикторов плохого прогноза относят увеличение комплекса QRS более 120 мс, наличие синкопальных состояний, низкого систолического артериального давления, повышение давления в легочной артерии, дисфункция правого желудочка. Риск неблагоприятного исхода увеличивается при положительном иммуногистохимическом исследовании и отсутствии бета-адреноблокаторов в комплексной терапии. Выявление вирусного генома и положительный ответ по Далласским критериям на прогноз не влияют.

Несмотря на агрессивную терапию, почти у 8% больных с лимфоцитарным и более 50% больных с гигантоклеточным миокардитом требуется проведение трансплантации сердца. При этом резко увеличивается частота нарушений проводимости в донорском сердце и растет частота реакции отторжения трансплантата. При лимфоцитарном миокардите риск отторжения возрастает в 2-2,5 раза, при гигантоклеточном активном миокардите он возникает в пересаженном сердце почти у каждого четвертого пациента. Средняя продолжительность жизни при гигантоклеточном миокардите составляет 5,5 мес. с момента появления первых симптомов.

Прогноз при специфических миокардитах (дифтерия, саркоидоз, болезнь Чагаса и др.) зависит от ранней диагностики и начала патогенетической терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключении считаем целесообразным еще раз заострить внимание, что все приведенные рекомендации имеют уровень доказательности С (мнение экспертов) и основаны на небольших нерандомизированных или эпидемиологических исследованиях, а также исследованиях с дизайном случай-контроль.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1.

Интегральная значимость клинического сценария для выработки лечебно-диагностической стратегии

Учитывая тот факт, что эмпирический выбор стратегии диагностики и лечения острого миокардита основан на клинической картине, приводим основные клинические сценарии, их патоморфологические корреляты, прогноз и основные схемы лечения.

Клинический сценарий	Длительность заболевания	Патологические корреляции	Прогноз	Лечение
Острый миокардит с инфаркто-подобными изменениями и симптомами	Несколько часов или дней	Острый лимфоцитарный миокардит, реже некротизирующий эозинофильный миокардит или гигантоклеточный миокардит	Удовлетворительный при лимфоцитарном миокардите	Симптоматическое
Гемодинамически значимая сердечная недостаточность вне зависимости от наличия дилатации ЛЖ	Менее 2 недель	Острый лимфоцитарный миокардит, реже некротизирующий эозинофильный миокардит или гигантоклеточный миокардит	Удовлетворительный при фульминатном лимфоцитарном миокардите при возможности механической циркуляторной или инотропной поддержки	Симптоматическое
Сердечная недостаточность с дилатацией ЛЖ и новыми желудочковыми аритмиями, нарушениями проводимости высоких градаций, рефрактерных к проводимой терапии	Несколько недель или месяцев	Гигантоклеточный миокардит, эозинофильный миокардит, реже лимфоцитарный миокардит	Плохой. При гигантоклеточном миокардите – механическая циркуляторная поддержка или пересадка сердца	Зависит от патогистологических изменений
Сердечная недостаточность с дилатацией ЛЖ без новых желудочковыми аритмиями, нарушений проводимости высоких градаций	Несколько недель или месяцев	Неспецифические изменения. Вирусный геном выявляется в 25-35% случаев. Далласские критерии удовлетворяются только у 10% больных	Хороший, однако высокий риск прогрессирования в дилатационную кардиомиопатию	Симптоматическое. Возможность влияния на вирусный геном
Сердечная недостаточность с эозинофилией	Любая длительность	Эозинофильный или гиперчувствительный миокардит, эозинофильный эндомиокардит	Плохой	Симптоматическое. Выявление и устранение провоцирующей причины. При гиперчувствительном миокардите кортикостероиды
Сердечная недостаточность с дилатацией ЛЖ и новыми желудочковыми аритмиями, нарушениями проводимости высоких градаций, рефрактерных к проводимой терапии	Более 3 месяцев	Идиопатический гранулематозный миокардит (сердечный саркоидоз), специфические инфекции (например, Tr.cruzi, Borrelia burgdorferi)	При саркоидозе высокий риск имплантации кардиовертера-дефибриллятора или искусственного водителя ритма	Симптоматическое. При гистологически подтвержденном саркоидозе кортикостероиды
Сердечная недостаточность с дилатацией ЛЖ без новых желудочковых аритмий, нарушений проводимости высоких градаций	Более 3 месяцев	Неспецифические изменения. Вирусный геном выявляется в 25-35% случаев, признаки воспаления – у 40%	Зависит от ФК СН, отсутствия/наличия вирусного генома или воспаления в биоптате	Симптоматическое. Противовирусная и/или иммуносупрессивная терапия

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Алгоритм каскадной («ступенчатой») диагностики миокардитов

- Ступень I: клинические симптомы: признаки сердечной недостаточности, слабость, лихорадка, утомляемость, одышка при нагрузке, боль в груди, сердцебиение, синкопальные и пресинкопальные состояния, нарушения ритма и проводимости
- Ступень II: структурные/функциональные изменения в сердце: ЭхоКГ (гипокинез, дилатация, региональная гипертрофия), тропонин, позитивная сцинтиграфия с In111-антимиозином + отсутствие изменений на коронароангиограмме или перфузионной сцинтиграфии миокарда
- Ступень III: специфические изменения на МРТ (отек и/или ранее контрастное усиление, позднее контрастное усиление)
- Ступень IV: ЭМБ: иммуногистохимические критерии воспаления, вирусный геном

Коды по МКБ 10

I40 Острый миокардит

I40.0 Инфекционный миокардит

Септический миокардит При необходимости идентифицировать инфекционный агент используют дополнительный код (B95-B97).

I40.1 Изолированный миокардит

I40.8 Другие виды острого миокардита

I40.9 Острый миокардит неуточненный

I41 Миокардит при болезнях, классифицированных в других рубриках

I41.0* Миокардит при бактериальных болезнях, классифицированных в других рубриках

Миокардит: дифтерийный (A36.8+). Гонококковый (A54.8+). Менингококковый (A39.5+). сифилитический (A52.0+). Туберкулезный (A18.8+).

I41.1* Миокардит при вирусных болезнях, классифицированных в других рубриках

Гриппозный миокардит (острый): вирус идентифицирован (J10.8+) вирус не идентифицирован (J11.8+) Паротитный миокардит (B26.8+)

I41.2* Миокардит при других инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках

Миокардит при: болезни Шагаса (хронический) (B57.2+) . острой (B57.0+) . токсоплазмозе (B58.8+)

I41.8* Миокардит при других болезнях, классифицированных в других рубриках

Ревматоидный миокардит (M05.3+) Саркоидный миокардит (D86.8+)

I51.4 Миокардит неуточненный

Фиброз миокарда Миокардит: БДУ хронический (интерстициальный)

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. М.: Медиа-Сфера, 2008. – 324 с.*
2. *Жиров И.В., Терещенко С.Н. Миокардиты. В кн.: Руководство по кардиологии. Под редакцией Чазова Е.И. - М.: «Практика», 2014 - Т.4. – С.309-344*
3. *Масенко В.П., Терещенко С.Н., Скворцов А.А., Нарусов О.Ю., Зыков К.А., Белявский Е.А., Щедрина А.Ю. Воспалительная кардиомиопатия: современное состояние проблемы. Терапевтический архив, 2010.-N 8.-С.62-71.*
4. *Моисеев В.С., Киякбаев Г.К. Кардиомиопатии и миокардиты. М.: Гэотар-Медиа, 2012. – 350 с*
5. *Палеев Н.Р. Миокардиты. В кн.: Руководство по внутренним болезням. Болезни органов кровообращения. Под ред. Е.И. Чазова. М.: Медицина, 1997; 543—61.*
6. *Сторожаков Г.И., Гендлин Г. Е., Тронина О. А. Миокардиты. Сердечная недостаточность 2009; 10 (1): 46-52.*
7. *Терещенко С.Н., Жиров И.В., Нарусов О.Ю., Мареев Ю.В., Затейщиков Д.А., Осмоловская Ю.Ф., Овчинников А.Г., Самко А.Н., Насонова С.Н., Стукалова О.В., Саидова М.А., Скворцов А.А., Шария М.А., Явелов И.С. Диагностика и лечение хронической и острой сердечной недостаточности. Кардиологический вестник, 2016.-N 2.-С.3-33*
8. *Терещенко С.Н., Скворцов А.А., Щедрина А.Ю., Нарусов О.Ю., Зыков К.А., Сафиуллина А.А., Сычев А.В., Жиров И.В. Диагностическая значимость иммунологических маркеров у больных воспалительной кардиомиопатией. Российский кардиологический журнал. – 2017. – №2. – С. 22-29. DOI: http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-22-29*
9. *Ющук Н.Д., Терещенко С.Н., Сафиуллина Н.Х., Жиров И.В., Васюк Ю.А. HCV-инфекция и заболевания сердечно-сосудистой системы. Терапевтический архив. – 2007. - №9. – С.84-87.*
10. *Abdel-Aty H, Simonetti O, Friedrich MG. T2-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging. J Magn Reson Imaging 2007; 26:452–459.*
11. *Ali, M.A. and Abdel-Dayem, T.M.K. (2003) Myocarditis: an expected health hazard associated with water resources contaminated with Coxsackie viruses type B. International Journal of Environmental Health Research, 13(3), 261–270.*
12. *Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD et al: Myocarditis: A histopathologic definition and classification. Am J Cardiovasc Pathol 1987;1:3.*
13. *Baandrup U, Florio RA, Olsen EG. Do endomyocardial biopsies represent the morphology of the rest of the myocardium? A quantitative light microscopic study of single v. multiple biopsies with the King's bioptome. Eur Heart J 1982;3:171–8.*
14. *Baboonian C, Treasure T. Meta-analysis of the association of enteroviruses with human heart disease. Heart. 1997;78:539 –543.*
15. *Basso C., Calabrese F., Corrado D., Thiene G. Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings. Cardiovasc. Res., 2001;50: 290–300.*
16. *Baughman KL. Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria. Circulation 2006;113:593-5.*
17. *Billingham ME. Acute myocarditis: is sampling error a contraindication*
18. *Bock CT, Klingel K, Kandolf R. Human parvovirus B19-associated myocarditis. N Engl J Med. 2010;362:1248-9.*
19. *Bowles NE, Ni J, Kearney DL, et al: Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction: Evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. J Am Coll Cardiol 2003 42:466-72.*
20. *Breinholt JP, Moulik M, Dreyer WJ, et al. Viral epidemiologic shift in inflammatory heart disease: the increasing involvement*

of parvovirus B19 in the myocardium of pediatric cardiac transplant patients. J Heart Lung Transplant 2010;29:739–46.
21. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, Fu M, Helio T, Heymans S, Jahns R, Klingel K, Linhart A, Maisch B, McKenna W, Mogensen J, Pinto YM, Ristic A, Schultheiss HP, Seggewiss H, Tavazzi L, Thiene G, Yilmaz A, Charron P, Elliott PM; European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J 2013;34:2636–2648, 2648a–2648d.
22. Caves PK, Stinson EB, Graham AF, Billingham ME, Grehl TM, Shumway NE. Percutaneous transvenous endomyocardial biopsy. JAMA 1973;225:288 –91.
23. Chen C, Li R, Ross RS, Manso AM. Integrins and integrin-related proteins in cardiac fibrosis. J Mol Cell Cardiol 2016;93:162–174.
24. Chow LH, Radio SJ, Sears TD, McManus BM. Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis. J Am Coll Cardiol 1989; 14: 915–920.
25. Cooper LT Jr. Myocarditis. N Engl J Med 2009;360:1526–38.
26. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM et al. The Role of Endomyocardial Biopsy in the Management of Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. J of the American College of Cardiology 2007; 50 (19): 1914–1931.
27. den Uil CA, Akin S, Jewbali LS, Dos Reis Miranda D, Brugts JJ, Constantinescu AA, Kappetein AP, Caliskan K. Short-term mechanical circulatory support as a bridge to durable left ventricular assist device implantation in refractory cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cardiothorac Surg 2017;52:14–25.
28. Dennert R., Crijns H.L., Heymans S. Acute viral myocarditis. Eur. Heart J., 2008;29: 2073–2082.
29. Donoso-Mantke O, Meyer R, Prösch S, et al. High prevalence of cardiotropic viruses in myocardial tissue from explanted hearts of heart transplant recipients and heart donors: a 3-year retrospective study from a German patients' pool. J Heart Lung Transplant 2005;24:1632-1638/
30. Doolan A., Langlois N., Semsarian C. Causes of sudden cardiac death in young Australians. Med. J. Aust., 2004;180: 110–112.
31. Dunn J J, Chapman N M, Tracy S et al. Genomic determinants of cardiovirulence in coxsackievirus B3 clinical isolates: localization to the 5' nontranslated region. J Virol 2000; 74: 4787–94.
32. for diagnostic biopsies? J Am Coll Cardiol 1989;14:921–2.
33. Freimuth P, Philipson L, Carson SD. The coxsackievirus and adenovirus receptor. Curr Top Microbiol Immunol 2008;323:67–87.
34. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. 2009; 53 (17): 1475–1487.
35. Griffiths P D, Hannington G, Booth J C. Coxsackie B virus infections and myocardial infarction. Results from a prospective, epidemiologically controlled study. Lancet 1980; 1: 1387–9.
36. Heymans S, Eriksson U, Lehtonen J, Cooper LT Jr. The quest for new approaches in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol2016;68:2348–2364.
37. Hillingso, J. G., I. P. Jensen, and L. Tom-Petersen. Parvovirus B19 and acute hepatitis in adults. Lancet 1998;351:955-956.
38. Hrobon P, Kuntz M, Hare JM. Should endomyocardial biopsy be performed for detection of myocarditis? A decision analytic approach. J Heart Lung Transplant 1998; 17: 479-486.
39. Kaufmann, B. The structure of human parvovirus B19 / B. Kaufmann, A.A. Simpson, M.G. Rossmann // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. –2004. –V. 101. –P. 11628–11633.
40. Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. Circulation 1999;99:1091–100.
41. Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. Circulation 1999; 99: 1091-1100.
42. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. Circulation 2008;118:639-48.
43. Kindermann I., Barth Ch., Mahfoud F. et al. Update on Myocarditis. JACC 2012;9:779-792.
44. Kishimoto C, Hiraoka Y. Clinical and experimental studies in myocarditis. Curr Opin Cardiol 1994; 9: 349–356.
45. Kuethe F, Lindner J, Matschke K, Wenzel JJ, Norja P, Ploetze K, Schaal S, Kamvissi V, Bornstein SR, Schwanebeck U, Modrow S. Prevalence of parvovirus B19 and human bocavirus DNA in the heart of patients with no evidence of dilated cardiomyopathy or myocarditis. Clin Infect Dis. 2009;49(11):1660-6.
46. Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with «idiopathic» left ventricular dysfunction. Circulation 2005;111(7):887–93.
47. Lauer B, Niederau C, Kuhl U, et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. J Am Coll Cardiol 1997;30:1354–9.
48. Levin HR, Oz MC, Chen JM, Packer M, Rose EA, Burkhoff D. Reversal of chronic ventricular dilation in patients with end-stage cardiomyopathy by prolonged mechanical unloading. Circulation 1995;91:2717–2720.
49. Lie JT. Myocarditis and endomyocardial biopsy in unexplained heart failure: a diagnosis in search of a disease. Ann Intern Med 1988; 109:5258.
50. Lima J.A., Judd R., Bazille A. et al. Regional heterogenity of human myocardial infarcts demonstrated by contrast-enhanced MRI: potential mechanisms. Circulation. 1995;92:1117-1125.
51. Lindner D, Zietsch C, Tank J, Sossalla S, Fluschnik N, Hinrichs S, Maier L, Poller W, Blankenberg S, Schultheiss HP, Tschope C, Westermann D. Cardiac fibroblasts support cardiac inflammation in heart failure. Basic Res Cardiol 2014;109:428.
52. Liu PP, Mason JW. Advances in the understanding of myocarditis. Circulation 2001;104:1076–82.
53. Mahfoud F, Gartner B, Kindermann M, et al. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? Eur Heart J 2011;32:897–903.
54. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC et al. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. Circulation 2006; 114: 1581-90.
55. Mason J.W. Myocarditis and dilated cardiomyopathy: an inflammatory link. Cardiovasc. Res., 2003; 60: 5–10.
56. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. N Engl J Med 1995; 333(5):269-275.
57. Matsumori A, Shimada T, Chapman NM, Tracy SM, Mason JW. Myocarditis and heart failure associated with hepatitis C virus infection. J Card Fail 2006;12:293-8.

58. Miller LW, Labovitz AJ, McBride LA, Pennington DG, Kanter K. Echocardiography-guided endomyocardial biopsy: a 5-year experience. Circulation 1988;78:99 –102.
59. Morgera T, Di Lenarda A, Dreas L, et al. Electrocardiography of myocarditis revisited: clinical and prognostic significance of electrocardiographic changes. Am Heart J 1992;124:455–67.
60. Muir P, Nicholson F, Jhetam M, Neogi S, Banatvala JE. Rapid diagnosis of enterovirus infection by magnetic bead extraction and polymerase chain reaction detection of enterovirus RNA in clinical specimens. J Clin Microbiol 1993;31: 31–8.
61. Muller I, Vogl T, Pappritz K, Miteva K, Savvatis K, Rohde D, Most P, Lassner D, Pieske B, Kuhl U, Van Linthout S, Tschope C. Pathogenic role of the damage associated molecular patterns S100A8 and S100A9 in coxsackievirus B3-induced myocarditis. Circ Heart Fail 2017;10:e004125.
62. Nakashima H, Katayama T, Ishizaki M, Takeno M, Honda Y, Yano K. Q wave and non-Q wave myocarditis with special reference to clinical significance. Jpn Heart J 1998;39:763–74.
63. Noutsias M, Fechner H, de Jonge H, et al. Human coxsackieadenovirus receptor is colocalized with integrins alpha(v)beta(3) and alpha(v)beta(5) on the cardiomyocyte sarcolemma and upregulated in dilated cardiomyopathy: implications for cardiotropic viral infections. Circulation 2001;104:275–80.
64. Perry P, David E, Atkins B, Raff G. Novel application of a percutaneous left ventricular assist device as a bridge to transplant in a paediatric patient with severe heart failure due to viral myocarditis. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2017;24:474–476.
65. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016; 37: 2129–200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128
66. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. Circulation 1996;93:841–2.
67. Roditi GH, Hartnell GG, Cohen MC. MRI changes in myocarditis—evaluation with spin echo, cine MR angiography and contrast enhanced spin echo imaging. Clin Radiol 2000; 55: 752–758.
68. Rohrer C, Gartner B, Sauerbrei A, et al. Seroprevalence of parvovirus B19 in the German population. Epidemiol Infect 2008; 136:1564–75.
69. Savvatis K, Schultheiss HP, Tschope C. Endomyocardial biopsy and ultrastructural changes in dilated cardiomyopathy: taking a 'deeper' look into patients' prognosis. Eur Heart J 2015;36:708–710.
70. Schenk T, Enders M, Pollak S, Hahn R, Huzly D. High prevalence of human parvovirus B19 DNA in myocardial autopsy samples from subjects without myocarditis or dilative cardiomyopathy. J Clin Microbiol. 2009;47:106 –110.
71. Schowengerdt KO, Ni J, Denfield SW, et al. Association of parvovirus B19 genome in children with myocarditis and cardiac allograft rejection: diagnosis using the polymerase chain reaction. Circulation. 1997;96:3549 –3554.
72. Shanes JG, Ghali J, Billingham ME et al. Interobserver variability in the pathologic interpretation of endomyocardial biopsy results. Circulation 1987; 75: 401- 405.
73. Shi Y, Chen C, Lisewski U, et al. Cardiac deletion of the Coxsackievirus-adenovirus receptor abolishes Coxsackievirus B3 infection and prevents myocarditis in vivo. J Am Coll Cardiol 2009; 53:1219–26.
74. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. Circulation 1997;95:163–8.
75. Soderlund-Venermo M, Hokynar K, Nieminen J, Rautakorpi H, Hedman K. Persistence of human parvovirus B19 in human tissues. Pathol Biol (Paris) 2002; 50:307–16.
76. Tschope C, Muller I, Xia Y, Savvatis K, Pappritz K, Pinkert S, Lassner D, Heimesaat MM, Spillmann F, Miteva K, Bereswill S, Schultheiss HP, Fechner H, Pieske B, Kuhl U, Van Linthout S. NOD2 (Nucleotide-Binding Oligomerization Domain 2) is a major pathogenic mediator of coxsackievirus B3-induced myocarditis. Circ Heart Fail 2017;10:e003870.
77. Tschope C, Van Linthout S, Klein O, Mairinger T, Krackhardt F, Potapov E, Schmidt G, Burkhoff D, Pieske B, Spillmann F. Mechanical unloading by fulminant myocarditis: LV-IMPELLA, ECMELLA, BI-PELLA and PROPELLA concepts. J Cardiovasc Transl Res 2018. doi: 10.1007/s12265-018-9820-2.
78. Tschope C., Bock C.T., Kasner M. et al. High prevalence of cardiac parvovirus B19 infection in patients with isolated left ventricular diastolic dysfunction. Circulation 2005; 111: 7: 879—886.
79. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, Kandolf R, Kindermann M, Bohm M. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. Eur J Heart Fail 2011;13:398–405.
80. Van Linthout S, Tschope C. Inflammation—cause or consequence of heart failure or both? Curr Heart Fail Rep 2017;14:251–265
81. Veinot JP. Diagnostic endomyocardial biopsy pathology—general biopsy considerations, and its use for myocarditis and cardiomyopathy: a review. Can J Cardiol 2002;18:55–65.
82. Vogel-Claussen J., Rochitte C.E., Wu K.C., Kameri.R., Foo T.K., Lima J.A., Bluemke D.A. Delayed enhancement MR imaging: utility in myocardial assessment//Radiographics. 2006;26:795-810.
83. Yilmaz A, Kindermann I, Kindermann M, et al. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance. Circulation 2010;122:900–9.
84. Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. N Engl J Med. 2004;350: 586–597.

Для цитирования: Диагностика и лечение миокардитов. Клинические рекомендации ЕАК. Евразийский кардиологический журнал. 2019, Сентябрь 25; 3:4-19 [Trans. into Eng. ed.: Diagnosis and treatment of myocarditides. Clinical guidelines of EAC. Eurasian Heart Journal. 2019, September 25; 3:20-33]

https://doi.org/10.38109/2225-1685-2019-3-4-33

Check for updates

Tereshchenko S.N., Zhirov I.V., Masenko V.P., Narusov O.Yu., Nasonova S.N., Samko A.N., Stukalova O.V., Shariya M.A.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MYOCARDITIDES

Task force for preparing the text of recommendations

CLINICAL GUIDELINES

Chairperson: Professor S.N. Tereshchenko (Moscow),
Task force members: I.V. Zhirov (MD, Moscow), Professor V.P. Masenko (MD, Moscow), O.Yu. Narusov (Ph.D., Moscow), S.N. Nasonova (Ph.D., Moscow), Professor A.N. Samko (MD, Moscow), O.V. Stukalova (Ph.D., Moscow) and M.A. Shariya (MD, Moscow)
Expert Committee: Professor Arutyunov G.P. (Moscow), Professor Moiseev S.V. (Moscow), Professor Vasyuk Yu.A. (Moscow), Professor Garganeeva A.A. (Tomsk), Professor Glezer M.G. (Moscow region), Professor Tkacheva O.N. (Moscow) Professor Shevchenko A.O. (Moscow), Professor Govorin A.V. (Chita), Professor Azizov V.A. (Azerbaijan), Professor Mirrahimov E.M. (Kyrgyzstan), Professor Abdullaev T.A. (Uzbekistan), Ph.D. Panfale E.M. (Moldova), MD Sudzhaeva O.A. (Belarus)

Moscow, 2019

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION	5
Evidence Base for Diagnosis and Treatment of Myocarditides	6
I. MYOCARDITIDES CLASSIFICATION	6
1. Fulminant myocarditis.	7
2. Acute myocarditis.	7
3. Chronic active myocarditis.	7
4. Chronic persistent myocarditis.	8
5. Giant cell myocarditis.	8
6. Eosinophilic myocarditis.	8
II. ETIOLOGY OF MYOCARDITIDES	8
2.1. Infectious-toxic	8
2.1.1. Viral	8
2.1.2 Bacterial	9
2.1.3 Caused by other pathogens	9
2.2. Toxic	10
2.3. Autoimmune	10
2.3.1. With systemic connective tissue diseases	10
2.3.2. In other conditions	10
2.4. Associated with other causes	11
III. PATHOGENESIS OF MYOCARDITIDES	11
IV. CLINICAL PATTERN AND COURSE	13
V. DIAGNOSIS OF MYOCARDITIDES	16
5.1. Routine laboratory studies	16
5.2. Immunological methods of diagnosing myocarditis	16
5.3. Additional tests to determine the etiological nature of the inflammatory process	17
5.4. Electrocardiography	17
5.5. Echocardiography	18
5.6. Magnetic resonance imaging	19
5.7. Endomyocardial biopsy	20
5.7.1. Complications of endomyocardial biopsy	21
5.7.2. Indications for performing an endomyocardial biopsy	21
VI. TREATMENT OF MYOCARDITIDES	23
6.1. Specific therapy	23
6.2. Special features of treating cardiac insufficiency in patients with myocarditis.	23
6.3. Special features of using individual drug groups.	24
6.3.1. ACE and ARB inhibitors	24
6.3.2. Diuretics	24
6.3.3. β-blockers	25
6.3.4. Antagonists of mineralocorticoid receptors	25
6.3.5. Attitude towards using cardiac glycosides	26
6.3.6. Calcium antagonists	26
6.3.7. Opinion on the justified use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and colchiceine.	26
6.4. Etiotropic therapy	27
6.5. Physical activity in patients with myocarditis	29
6.6. Implanting electrocardiostimulators and defibrillators	29
6.7. Indications for using devices for mechanical support of hemodynamics and heart transplant.	30
6.8. Experimental treatment approaches	31
6.8.1. Immunosuppressive therapy	31
6.8.2. Use of immunoglobulin	32
6.8.3. Use of the immunoadsorption method	33
6.8.4. The role of antiviral therapy	33
VII. PROGNOSIS	35
CONCLUSION	36
APPENDIX 1. Integral significance of the clinical scenario for developing a therapeutic and diagnostic strategy	37
APPENDIX 2. Algorithm for "cascade" (stepped) diagnosis of myocarditides	39
ICD 10 codes	40
Task force for preparing the text of recommendations	41
References	42

INTRODUCTION

Myocarditis means a set of clinical and morphological changes in the cardiac tissues (cardiomyocytes, cells of the conduction system, connective tissue structure, etc.) in cases where the presence of inflammatory myocardial changes of an infectious or autoimmune nature have been proven or are justifiably assumed. The inflammatory process may be both acute and chronic and is caused by the effect of different etiological factors affecting the myocardium directly and/or through allergic and immune mechanisms.

The identification of proof for inflammatory damage (clinical, histological, immunological and immunohistochemical signs), etiological damaging factors and localization of the inflammatory process are necessary and are exhibited in absolutely all patients with myocarditides.

Precise data about the epidemiology of myocarditides are unknown due to the considerable variability in the clinical manifestations. The most representative data can be obtained from autopsy materials. It is well known that myocarditis was identified in 8.6–12% of the autopsies on young patients who died from sudden heart attacks. A study of sudden death among 1.5 million US Air Force recruits showed that myocarditis was the cause of death in 5 out of 19 people, i.e., in over 25% of the cases. At the same time, this indicator was already 50% in the autopsies of HIV-infected patients. Based on the results of special studies using different diagnostic criteria of disease, the frequency of fatal myocarditis ranged from 0.15 to 0.46 for 100,000 man-years of observations. The prevalence of the severest form, giant cell myocarditis is low and is 0.0002–0.007%.

Identification of the virus genome in the myocardium does not always automatically imply the presence of myocarditis. In particular, the issue of the nature of myocardial damage (or its presence) has not yet been resolved for individuals with parvovirus B19 identified in the cardiac tissues. Thus, epidemiological data oriented only on the frequency of viral presence in the myocardium may produce distorted information and not provide an idea about the overall nature of the problem.

EVIDENCE BASE FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MYOCARDITIDES

We consider it expedient to mention first the fact that due to absence of specially designed randomized studies concerning this subject ***absolutely*** all recommendations presented below have the evidentiality level C (experts' opinion). At present there are no unified approaches both to classification, steps of diagnostic search and management algorithms for the patients with myocarditides. Therefore, we considered it necessary not to indicate this evidentiality level everywhere in the text but to mention this fact in the beginning of the presented document.

I. MYOCARDITIDES CLASSIFICATION

It is fairly complicated to classify myocarditides; the specialists cannot currently come to a common opinion and develop a single classification of myocarditides.

Based on the morphological pattern of the disease, according to the Dallas criteria, all myocarditides can be divided into **active myocarditides**, in which inflammatory infiltration of the myocardium is identified with necrotic or degenerative changes not characteristic for IHD, and **borderline myocarditides** characterized by a small number of inflammatory infiltrates or the absence of signs of cardiomyocyte damage.

The current international ICD-10 classification adopted in 1999 separates myocardial diseases into myocarditides and cardiomyopathies. Unfortunately, the heading "Myocarditides" only implies the acute course of the disease, while chronic myocarditides may be classified under headings I 41.0 – myocarditides in bacterial illnesses; I 41.2 – myocarditides in infectious and parasitic infections; I 41.8 - myocarditides in other illnesses classified under other headings.

In our country N.R. Paleyev has proposed a classification that divides myocarditides by etiological factor, by pathogenesis of the pathological process, by morphology, prevalence, as well as by the clinical pattern of the disease.

The clinical and morphological classification initially proposed by E.Liberman is used most frequently in foreign practice. It was further supplemented by various experts and includes six sections:

1. Fulminant myocarditis.

Fulminant myocarditis begins suddenly and has a distinct chronological interrelationship with a previous acute viral infection. About 2 weeks generally pass from the time of the viral infection and the manifestation of the disease. Fulminant myocarditis is characterized by significant decline in cardiac contractility with relatively small dimensions of the heart. Histological study identifies numerous inflammatory infiltration foci, with possible necrotic foci as well. This type of disease can end with a full recovery, but variations of rapid progression in cardiac insufficiency and arterial hypotension are also possible. They often result in a fatal outcome if there are no auxiliary circulatory systems.

2. Acute myocarditis.

Nevertheless, a less rapid onset of the disease also manifests this type of myocarditides with symptoms of heart failure. This form of the disease is characterized by dilation of the cardiac cavities and diminished myocardial contractility. Biopsy samples show active or moderately active inflammatory infiltrates. Acute myocarditis generally transitions further into dilatation cardiomyopathy.

3. Chronic active myocarditis.

The onset of the disease is so blurred that the patient usually cannot speak precisely about the periods of illness. There is a characteristic moderate decline in myocardial contractility resulting in CHF of moderate severity. Pronounced fibrosis is noted in a histological study, accompanied by inflammatory infiltrative changes of a varying degree of extent. Similar to acute myocarditis, chronic active myocarditis often results in formation of dilatation cardiomyopathy.

4. Chronic persistent myocarditis.

Like chronic active myocarditis, this type of myocarditis begins gradually. Histological markers are persistent inflammatory infiltrative foci with necrotic and fibrous changes. There is no significant dilation of the cardiac cavities or decrease in LV DF, which also determines the favorable outcome of the disease.

5. Giant cell myocarditis.

This type of myocarditis is characterized by the presence of giant multinuclear cells (modified macrophages within which contractile proteins, remains of phagocytized fragments of destroyed cardiomyocytes, may be detected) with signs of active inflammation, and possibly, scar tissue. The clinical pattern of this type of myocarditis shows progressive resistant cardiac insufficiency, as well as stable disorders in cardiac rhythm and conductance. The history of such patients may contain indications of various autoimmune diseases. The prognosis for this type is very unfavorable.

6. Eosinophilic myocarditis.

Eosinophilic myocarditis is yet another form. The clinical pattern of the disease, in addition to cardiac insufficiency symptoms with a slight decline in cardiac contractility, is characterized by the formation of thrombi in the cardiac cavities leading to thromboembolic complications. The history of such patients contains indications of taking some medications. The completed CBC may reveal eosinophilia. Biopsy samples, in addition to cardiomyocyte necrotic foci, may show eosinophilic dominance in the inflammatory cellular infiltrate.

II. ETIOLOGY OF MYOCARDITIDES

2.1. Infectious-toxic

2.1.1. Viral

Viruses are the most frequent etiological cause of myocarditides among the European population and residents of the United States and Canada: adenoviruses and enteroviruses, including Coxsackie viruses. It was demonstrated in recent decades that myocardial infection can develop after exposure to essentially all infectious agents pathogenic for humans. Nevertheless, the frequency of identifying individual pathogens varies. Thus, in the European population in recent years, the most frequent viral genome found in myocardial biopsy samples was parvovirus B-19 and the human herpes virus 6. During these same years, in the population of indigenous Japanese, there was a sharp increase in the frequency of detection of the hepatitis C viral genome. It is important to note that in the European population, the frequency of encountering the cytomegalovirus, herpes simplex virus and Epstein-Barr virus declined, but the association of two and more viruses rose to 25%.

The frequency of myocarditis among patients infected with the immunodeficiency virus was 50% in the era before the introduction of highly effective antiviral therapy; after this group took drugs, the frequency of myocarditis development in this group declined significantly.

2.1.2 Bacterial

It has now been established that bacterial myocarditides develop considerably less often than viral. Nevertheless, essentially any bacterial agent (including rickettsia and spirochetes traditionally referred to this type) may induce the development of the clinical pattern of myocarditis. An animal experiment proved that a combination of herpes simplex viruses with other pathogens causes more pronounced inflammatory reactions.

Various species of *Chlamydia, Corynebacterium diphtheria, Haemophilus influenzae, Legionella pneumophila, Mycobacterium tuberculosis, Streptococcus A.* and others have a significant impact on the frequency of development of myocarditides.

2.1.3 Caused by other pathogens

Myocarditides can be caused by fungi (Actinomyces, Aspergillus, Candida, Cryptococcus), helminth invasion (Echinococcus granulosus, Trichinella spiralis), protozoa (Toxoplasma gondii, Trypanosoma cruzi – Chagas disease). Any special studies concerning the frequency of this pathology were not performed but there is evidence that they account for a significant percentage of infectious myocarditides in the countries of the South and Central America.

2.2. Toxic

In addition to bacterial and viral agents, myocarditides develop due to the direct toxic effect on the myocardium of drugs and the hypersensitivity reaction to drugs that results in eosinophilic myocarditis. Therapy with Aminophylline and Chloramphenicol (of the drugs used in the clinical practice of internal diseases) could result in myocarditides. Drug-induced myocarditides are characterized by a rise in the eosinophil level, combined with a pattern of myocardial damage.

2.3. Autoimmune

2.3.1. With systemic connective tissue diseases

Among the reasons for the emergence of myocarditis, a special place is occupied by myocarditides in patients suffering from systemic diseases. Developing Churg-Strauss syndrome, the oncological process of any localization, hyper-eosinophilic syndrome, result in the development of eosinophilic myocarditis. The same eosinophilic myocarditis could develop when a tetanus vaccination is given.

2.3.2. In other conditions

The rare autoimmune myocarditides include:

- *necrotizing eosinophilic myocarditis* characterized by a high rate of increase in the symptoms of circulatory insufficiency and an extremely unfavorable prognosis;
- *idiopathic giant cell myocarditis* characterized by the presence in the myocardium of multinuclear giant cells and lymphocytic infiltration; the course of the disease is extremely unfavorable; it affects adolescents; the history of patients with diagnosed giant cell myocarditis often contains indications of intolerance for drugs;
- *cardiac sarcoidosis* (granular myocarditis without cardiomyocyte necrosis); the disease has several clearly outlined signs: it is classified as a rare disease; it is accompanied by severe conduction disorders; it is almost absolutely resistant to normal anti-inflammatory therapy.

2.4. Associated with other causes

This category includes myocarditides caused by the effect of different poisons (arsenic, iron, lead, cobalt, thallium), myocarditides associated with thyrotoxicosis, courses of radiation therapy, exposure to ionizing radiation and other reasons (some etiologic factors of myocarditides are described only basing on one or several clinical cases).

III. PATHOGENESIS OF MYOCARDITIDES

The introduction of an infection into the myocardium and its development trigger the development of an inflammatory process in infection-induced myocarditides. Chronization of the process requires the presence of an intracellular infection, infection foci and altered immunity. The factors leading to enhanced susceptibility to viral infection are not completely clear.

The modern concept of the pathophysiology of viral and autoimmune myocarditis development was formed on the basis of experimental data. The primary experiments were conducted on mice using the Coxsackie virus as the infectious agent. The experiments established that the virus interacts with the cell, attaching to the endothelial receptor that was named the Coxsackie adenovirus receptor (CAR).

The Coxsackie viruses (serotypes B1 and B3, B5) use a number of factors to accelerate damage to the cellular membranes, while the adenoviruses, αV-integrins (there are currently over 20 known integrins representing a family of molecules of adhesion of the viral agent to the cardiomyocyte membrane) act as unique “co-receptors” capable of introducing the viruses into the cell.

The interaction between different factors of adhesion of the viral agent and its penetrating factors drastically raises the Coxsackie virus virulence. The expression of CAR receptors is most pronounced on cells of the brain and cardiomyocytes; the maximum receptor expression is noted in the perinatal period with subsequent age-associated drop in expression. The prominence of CAR expression in childhood explains the high prevalence of myocarditides in the first third of life.

It has been proven in recent years that the viral invasion receptor mechanism is a universal biological mechanism (including for man as well), while the receptor blockade prevents the development of inflammation in the myocardium since it blocks the possible penetration of a virus into the cell. These data allow us to believe that at least in the acute period of the disease, most of the myocardial damage develops due to the direct viral damage to the cardiomyocytes, while the autoimmune process, characterized by generation of antibodies for cardiomyocyte membranes allows the emphasis to be shifted in the search for the most promising ways to treat myocardidites. It may be hypothesized that the receptor blockade path will be more in demand than the path of autoimmune reaction suppression, however, it should be recalled that the duration and prominence of the immune response are the determining factor for the prominence of the clinical pattern of the disease. All the patients show intensified cytokine synthesis such as the tumor necrosis factor, nitric oxide, toll-like receptors and complement. It has currently been established that all inflammation mediators play a dual role in the development of viral myocarditis:

- tumor necrosis factor – α, on the one hand, reduces the prominence of the viral load, and on the other hand, raises the prominence of the immune response and the likelihood of a fatal outcome;
- nitric oxide, on the one hand, suppresses viral replication, and on the other hand, promotes the development of the clinical manifest of cardiomyopathy, intensifying cardiomyocyte damage;
- Toll-like receptors (as well as the myeloid differentiation factor MyD88), on the one hand, minimize possible viral replication in the myocardium, and on the other hand, promote the development of inflammation in the myocardium;
- the complement not only intensifies the immune response, but also regulates the transition to dilatation cardiomyopathy.

Thus, the role of the virus introduced into the cell is obvious: replication – change in the cardiomyocyte, its death – launching of an autoimmune reaction. Study of the role of viral particles at the stage before introduction into the cell is especially important. It has been established that during this period, protease 2A (suppressing protein synthesis) is generated, which also affects the dystrophin protein that promotes cardiomyopathy development. In addition to directly affecting protein metabolism, these proteases initiate apoptosis, promoting cardiomyopathy at the same time. The role of viral proteases in myocardidites development has been established; this is the basis for the apparent new trend in pharmacological therapy for myocarditides, the development of viral protease inhibitors.

As previously noted, the altered cardiomyocytes launch immune reactions resulting in the development of inflammation in the myocardium. Analysis of the inflammatory infiltrate demonstrated that it consists of 70% mononuclears: monocytes, macrophages and T-lymphocytes. It has been established that monocytes synthesize chemo-attractant protein, while the macrophages synthesize protein 1α, which potentiates the inflammation reaction. Their blockade reduces the pronounced inflammatory reaction and the clinical manifestations of myocarditides. The T-helpers of the first and second types secrete cytokines (tumor-α necrosis factor and interleukins) resulting in the development of an inflammatory reaction. T-lymphocyte proliferation inhibition is also associated with a less pronounced inflammatory reaction. The role of CD4+T-lymphocytes in producing not only cytokines, but also antibodies for various cardiac antigens is well known. The level of such antibodies is considerably higher in patients suffering from myocarditis and DCMP. Despite treatment, the preserved high antibody level indicates the progress of the illness and its serious course.

IV. CLINICAL PATTERN AND COURSE

The first clinical manifestations of myocarditis that generally appear on the background of or within several days after the onset of an acute respiratory viral infection could be: high temperature, asthenia, rapid fatigability, and pains in various muscle groups (myalgia). Muscle symptoms are due to myositis caused by myotropic viruses (e.g., Coxsackie group A). These symptoms are the systemic manifestation of the infectious-inflammatory process and often mask the initial stage of the disease, which may occur further without any cardiac symptoms.

However, within 3-5 days after the onset of ARVI, the majority of patients begin to complain of sensations of palpitation and heartbeat interruption, dyspnea during a slight physical load and even at rest. Essentially all the patients experience dull, aching and shooting pains in the heart region, almost constant, unrelated to a physical load and not arrested by taking nitrates. The heart pains may be due to concomitant pericarditis, less often to true myocardial ischemia with its focal disease, as well as endothelial dysfunction.

The first manifestation of myocarditis may be sudden death due to ventricular tachycardia, ventricular fibrillation from myocardial focal disease localized in the area of the cardiac conducting system. Myocarditis was diagnosed in patients with idiopathic ventricular tachycardia in 33% of the cases. The disease begins fairly often with thromboembolic complications in the lesser and, less often, in the greater circulation. Severe forms of diffuse myocarditis with a rapid progression could result in acute cardiac insufficiency with a fatal outcome.

It should be noted that clinical symptoms at the initial stages of the disease in a number of cases may be missing entirely. The first subjective symptoms of myocarditis are presented in Table 1 based on the date of various authors.

The developed clinical pattern of myocarditides is primarily characterized by cardiac insufficiency. When the left ventricle is dominant in the process, the patients have symptoms of venous congestion in the lungs: moist rales, orthopnea, dyspnea and asphyxia attacks. Symptoms of right-ventricular insufficiency are manifest as a swelling in the cervical veins, hepatomegalia and peripheral edema of the lower extremities. The heart attack symptoms are generally combined with rhythm and conductance disorders, on the background of sinus tachycardia. The patients are bothered fairly often with coughing, episodes of hemoptysis due to thromboembolisms in the pulmonary artery system with the development of pulmonary infarction and peri-infarct pneumonia.

The clinical course of myocarditides depends on the involvement in the process of the left, right or both cardiac ventricles, the nature of heart damage (focal or diffuse) and the severity of the inflammatory process. The disease may occur in a light form, including latent, and

Table 1. First subjective symptoms of disease in myocarditis patients

Subjective symptoms	Подгруппа АГ
Dyspnea	68.6%
Asphyxia attacks	5.97%
Coughing	8.9%
Hemoptysis	11.9%
Palpitation	32.8%
Intermissions	16.4%
Vertigo	2.9%
Syncopal conditions	1.5%
Cardialgia	22.3%
Possible stenocardia	8.9%
Typical stenocardia	2.9%
High temperature	29.8%
Arthralgia	1.5%
High temperature + arthralgia	4.5%

end with a full recovery. These are generally focal myocarditides. Adequate treatment of cardiac insufficiency and cardiac rhythm disorders for myocarditides of medium severity may also result in recovery within 3–6 months from the disease onset. Severe forms of myocarditides due to diffuse inflammatory damage to all heart regions occur with symptoms of progressive cardiac insufficiency, rhythm and conductance disorders, as well as thromboembolic complications. These forms frequently end in the development of dilatation cardiomyopathy or death, despite therapy.

The clinical course of all forms of myocarditides is also determined by the dominance of certain disease symptoms. Consequently, the following clinical versions are identified: low-symptom (latent), painful (pseudo-coronary), decompensation, arrhythmic, pseudo-valve and mixed.

V. DIAGNOSIS OF MYOCARDITIDES

5.1. Routine laboratory studies

It is not very important to conduct routine laboratory studies for myocarditides. In the CBC there might be leukocytosis and elevated ESR. During eosinophilic diseases, the number of eosinophils increases. Their activity may be determined by studying the level of eosinophilic cation protein (the significance of this test will only be established during prospective studies).

Identification of **inflammatory response markers** (C-reactive protein, fibrinogen, cytokines, etc.) could help the physician to suspect the presence of an inflammatory process in the patient; in this case, it is necessary to rule out other reasons for the rise in these parameters (acute inflammatory diseases, exacerbation of chronic conditions). Thus, peripheral inflammation markers are not specific for myocarditis and may only be viewed as an additional argument when making a diagnosis.

Necrosis biomarkers, such as cardiac troponins and creatine phosphokinase (CPK), have low specificity, but could be used to diagnose myocarditis. In patients with acute myocarditis, the concentrations of troponins I and T increase more often than the MB-fraction in CPK, while the high T troponin levels are also of prognostic importance. Troponin I has high specificity (89%), but low sensitivity (34%) for diagnosing myocarditis, while an elevated level of MB-isoenzyme of CPK is not often encountered in this group of patients.

5.2. Immunological methods of diagnosing myocarditis

The study of the cellular immune status parameters is not specific, provides limited information and cannot be used to diagnose the inflammatory process in myocarditis.

Identification of serological or molecular-genetic markers of bacterial or viral infections in the peripheral blood may not be used for the final verification of the etiological nature of the inflammatory process in myocarditis. The proof of the significance of a certain pathogen in the formation of myocarditis may be its detection in biopsy material.

An important diagnostic component is **identification of anti-myocardial antibodies** indicating the autoimmune nature of the process. In this case, the absence of an elevation in this parameter does not exclude the presence of myocarditis since the presence of an inflammatory process in myocarditis may develop without the formation of auto-antibodies detected in this test.

The immunohistochemical study with identification of specific markers such as T-lymphocytes (CD3), macrophages (CD68) and other leukocytic antigens increases the sensitivity of myocarditis identification to 50%, i.e., considerably greater than normal histological methods. An important component of etiological diagnosis of myocarditides is the identification in endomyocardial biopsy materials of infectious agents (primarily, viral) using molecular-genetic techniques.

5.3. Additional tests to determine the etiological nature of the inflammatory process

It is expedient to make additional serological or molecular-genetic studies of peripheral blood samples to establish the possible etiological nature of the process in myocarditis if the clinical pattern corresponding to this pathogen is present. It should be considered that detection of proof of a certain pathogen's presence in the body based on peripheral blood bio-samples is not strict proof of the presence of an inflammatory process in myocarditis of the relevant etiology. Serological methods should not be used as routine for a differential diagnosis of myocarditides. This may be because patients come under a physician's observation with a pronounced delay after the onset of infection (weeks-months), i.e., when the acute phase of myocarditis has already ended. In addition, the high significance of serological methods is limited by the high prominence in the population of viruses causing myocarditis. It is also difficult to interpret such results due to other factors such as reactivation or re-infection (e.g., during a herpes-virus infection), or cross reactions with the Epstein-Barr virus or enteroviruses).

5.4. Electrocardiography

Despite its low sensitivity, electrocardiography (ECG) is widely used as a screening method. ECG changes in patients with myocarditis vary from nonspecific changes in the T-wave and changes in the ST segment to infarct-like ST elevations. Disorders are also found in the atrial or ventricular behavior and different arrhythmias. We know that the presence of a pathological Q-wave or fresh blocking of the left His' bundle limb are associated with the high frequency of fatalities and the need for heart transplants.

The prognostic importance of an ECG was also studied in patients with suspected myocarditis. It was demonstrated that the clinical outcomes in the long term were associated with the following changes on the ECG registered during an EMB: duration of the QT interval with more than 440 msec, deviation in the electrical axis of

the heart and ventricular extrasystole. The expansion of QRS over 120 msec was an independent predictor of cardiac death or the need for a heart transplant. Thus, an ECG is a fast and easy method for stratifying the risk of patients suspected of myocarditis.

During acute myocarditides, the ECG most often records sinus tachycardia with nonspecific changes in the ST segment and T-wave. Sometimes, a pattern is determined that is similar to a myocardial infarct with development of elevation/depression of the ST segment and the appearance of a pathological Q-wave. If there are specific disorders characteristic for pericarditis, one can suspect a combination of myocarditis and pericarditis, although this is encountered fairly rarely. An ECG has fairly low sensitivity for diagnosing myocarditis. The appearance of a pathological Q-wave and blocking of the left His' bundle limb indicate a poor prognosis and the need to start more aggressive therapy.

5.5. Echocardiography

Despite the absence of specific changes that could be identified using EchoECG, it is nevertheless expedient to conduct this study in all patients with myocarditis.

The EchoECG primarily allows the ruling out of other causes for the development of cardiac insufficiency (hypertrophic or restrictive cardiomyopathy, heart defects).

An evaluation of the dimensions of the heart chambers, thickness of its walls, as well as the primary indicators reflecting the systolic and diastolic functions of the ventricles (LV EF, pulse wave dopplerography and tissue velocity imaging) helps to trace the effectiveness of the conducted therapy over time.

Patients with fulminant myocarditis often have a sharply pronounced decrease in the discharge fraction, normal dimensions of the heart chambers and thickened IVS due to myocardial edema, while patients with acute myocarditis show dilated left ventricle and normal thickness of its walls.

The presence of considerable dilation of the hear chambers with reduced overall contractility of a varying degree are more characteristic for patients with subacute and chronic myocarditis.

It is not unusual to find zones of disrupted local contractility (hypokinesia, akinesia) in patients with myocarditis, however similar changes do not permit a differential diagnosis with ischemic heart disease.

It is also necessary to conduct an EchoECG before an endomyocardial biopsy to rule out the presence of exudate in the pericardial cavity and intracavity thrombus that are determined in approximately 25% of the patients.

5.6. Magnetic resonance imaging

Magnetic resonance imaging (MRI) of the heart is currently the most informative, non-invasive instrument method of diagnosing myocarditis allowing detection and evaluation in one study of both morphological and functional disorders. The MRI arsenal includes a number of impulse sequences and techniques allowing detection and evaluation of the inflammation process in its different phases. In particular, it is mandatory that T2-suspended images be used to identify myocardial edema in the acute inflammation phase. The study protocol for patients with acute myocarditis, in addition to this, must include T1-suspended images before and after contrast staining with gadolinium agents (GD-DTPA). The study is made immediately after injection of the contrast agent to assess the so-called early accumulation. A ratio between the signal intensity from the myocardium and the signal intensity from the skeletal muscles of 4 or more indicates hyperemia and edema in the acute inflammation period. Finally, it is mandatory to conduct delayed contrasting using T1-suspended gradient sequences. Delayed contrasting allows visualization of irreversible myocardial damages. Within 10 minutes after injection of the contrast, highly intensive regions reflect fibrosis and necrosis in the myocardium while a normal (healthy) myocardium is visualized as low intensive. Delayed contrasting does not allow differentiation between the acute and chronic phases of inflammation, i.e., the interpretation depends significantly on the clinical context. Comparative studies of the magnetic resonance imaging and endomyocardial biopsy data showed that the MRI is currently the most appropriate and accurate method of visualization for inflammatory myocardial diseases associated with high sensitivity and specificity.

5.7. Endomyocardial biopsy

Cardiac muscle biopsy began to be used in the 1950s, however it was limited to thoracotomy or thoracic needle biopsy with a large number (over 10%) of complications, including pneumothorax, cardiac tamponade and damage to the coronary arteries. In 1962, Sakikibara and Konno developed a catheter, transvascular technique of collecting biopsy material, after which the method became considerably safer: a special device with forceps-biotome is inserted through a guide catheter (7-8 F) set in the ventricular cavity, the biopsy forceps are brought to the ventricular wall, opened, and going slightly deeper into the endocardium, cut out a piece of endomyocardium approximately 1 x 0.5 mm. On the average, 3-6 samples are taken, preferably from different sites: for the right ventricle, this is the interventricular septum as the thickest wall of the heart chamber, for the left ventricle, selection of the biopsy site is not particularly important (most often the posterior-basal wall and apex). The biopsy samples are then sent to the pathomorphologists for light and electron microscopy. The following vascular accesses are used: for right ventricular biopsy – jugular, subclavian and femoral veins, for the left ventricular biopsy – femoral artery. Contact with the myocardium is confirmed by the sensation of stopping into the ventricular wall and by extra systoles on the ECG monitor screen. The catheter-biotome system should be checked carefully (especially during a biopsy from the left ventricle) for air bubbles and thrombi, therefore the guide catheter is constantly flushed with a heparinized physiological solution. The procedure is conducted in an x-ray operating room under control of an ECG, fluoroscopy and pressure recording from the catheter tip (this allows certification by the pressure curve that the guide catheter is in the ventricle).

5.7.1. Complications of endomyocardial biopsy

The mortality rate during an endomyocardial biopsy in major clinics is under 0.05%. The main complication is perforation of the heart (0.3–0.5%), which rapidly leads to cardiac tamponade and circulatory collapse. This risk can be minimized by careful positioning of the catheter, monitoring its tip pressure and ECG. Other complications are embolization, transient arrhythmias and blockages of His' bundle limbs. These complications occur most often during left ventricular biopsy. Measures for combatting embolization are sufficient heparinization; on the other hand, in case of heart perforation, it may cause damage. It should be noted that with perforation, surgical assistance (suturing the defect) is only necessary in half of the cases, more often, conservative therapy or pericardiocentesis with return of the blood from the pericardium to the central blood channel is sufficient. A biopsy from the left ventricle must not be performed in individuals with

blockage of the right His' bundle limb due to the potential of the blockage in the left limb joining with complete atrioventricular block. A biopsy should be avoided for patients with disrupted blood coagulation and previously known thrombus in the left ventricle.

5.7.2. Indications for performing an endomyocardial biopsy

The EMB is currently the "gold standard" in myocarditis diagnosis. However, considering the possible complications (primarily, hemotamponade, severe disorders in cardiac rhythm and conductance, thromboembolism), its use is indicated only in those cases where the EMB results may affect the patient's treatment.

Thus, EMB **should** be performed in the following clinical situations:

1. Cardiac insufficiency lasting less than 2 weeks with normal or dilated LV and disrupted hemodynamics.
2. Cardiac insufficiency lasting from 2 weeks to 3 months with LV dilation and new ventricular arrhythmias, AB-blocks of 2–3 degrees or absence of a response to standard treatment for 1–2 weeks.

EMB in these cases may also reveal severe types of myocarditis like giant cell and necrotizing eosinophilic.

Performing an EMB is also **justified** with:

1. CI lasting over 3 months with LV dilation and new ventricular arrhythmias, AB-blocks of 2–3 degrees or absence of a response to standard treatment for 1–2 weeks.
2. CI associated with DCMP of any duration, with the presence of an allergic reaction and/or eosinophilia.
3. CI with suspected anthracycline cardiomyopathy.
4. CI with restrictive cardiomyopathy of unknown genesis.
5. Suspected heart tumor (with the exception of typical myxoma).
6. Cardiomyopathy of unknown genesis in children.

The use of EMB **may** also be considered in other cases:

1. Cardiac insufficiency lasting over 2 weeks with LV dilation without new ventricular arrhythmias, AB-blocks of 2–3 degrees and good response to standard treatment within 1–2 weeks.
2. CI related to heart changes like DCMP of unknown genesis to rule out infiltrative myocardial diseases.
3. Suspected arrhythmogenic RV dysplasia.
4. Ventricular arrhythmia of unknown genesis.

In other situations (e.g., to pinpoint the reason for atrial fibrillation) it is inexpedient to perform EMB since the risk of the procedure exceeds the possible benefit.

VI. TREATMENT OF MYOCARDITIDES

Despite the fact that myocarditis treatment must theoretically be aimed at eliminating its cause, the effectiveness of such specific therapy was only confirmed during a limited number of studies including patients with such inflammatory myocardial diseases as sarcoidosis and giant cell myocarditis. It should be noted that clinical studies to assess the effectiveness of cardiac insufficiency (CI) treatment in patients with myocarditis have never been conducted, consequently we have to consider the results of experimental studies on animals.

6.1. Specific therapy

For myocardidites of a definite type, the development of which is based on autoimmune processes, immunosuppressive therapy is used, e.g., in patients with giant cell myocarditis or sarcoidosis. In the case of giant cell myocarditis, the combined use of immunosuppressant (cyclosporine and corticosteroids both in combination with Azathioprine or muronomab-CDs, and without them) may improve an unfavorable prognosis on the whole by raising the survival median rate to 12 months compared to 3 months in untreated patients. In this case, a small number of patients require the use of devices for a year for mechanical support of hemodynamics. Stopping the use of immunosuppressants could result in the development of a relapse in giant cell myocarditis, and in some cases, in the development of a fatal outcome.

For cardiac sarcoidosis, the use of immunosuppressive therapy, including high corticosteroid doses, is accompanied by an improvement in heart functioning. There is a large variability in the data with a range of 5-year survival rate from 60 to 90%. A specific therapy for viral myocardidites has not yet been developed.

6.2. Special features of treating cardiac insufficiency in patients with myocarditis.

Considering that there is no specific treatment for viral myocardidites, for which there were data on improved survival rate without the development of cardiac insufficiency (CI), therapy is currently considered symptomatic and its selection is based on the clinical manifestations of the disease. The initial drug therapy must meet modern recommendations for treating CI patients. The standard therapy for CI patients that includes the use of β-blockers, diuretics, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin II receptor blockers (ARB) must be started and chosen depending on the functional condition of the patient based on the results of assessing the functional class by the NYHA (New York Heart Association) classification. The basic principles, regimens, indication and contraindications are described in more detail in the Recommendations for Management of the Patients with Chronic Cardiac Insufficiency (CCI).

6.3. Special features of using individual drug groups.

6.3.1. ACE and ARB inhibitors

Thanks to the early use of drugs blocking the renin-angiotensin system, it is possible to reduce the extent of disadaptive remodeling of the heart, and also lower the likelihood of the disease progressing to dilation cardiomyopathy (DCMP). In the experimental models of autoimmune or viral myocarditis on mice, the use of the ACE inhibitor Captopril, as well as Losartan and Olmesartan for ARB led to a statistically significant reduction in the extent of inflammation, necrosis and fibrosis. In rats with DCMP from experimental autoimmune myocarditis, Olmesartan therapy improved the left ventricular (LV) functioning and reduced the progression of cardiac remodeling. Additionally, the data obtained during the experimental studies on animals allow the hypothesis that the use of ACE and ARB inhibitors permits a reduction in the regulation of possible autoimmune components of the disease in the absence of an increased concentration of infectious agents by means of which the start of myocarditis development is possible.

6.3.2. Diuretics

Diuretics are used to prevent fluid overload. There are data that the use of Torasemide in an experimental model in rats slows down the progression of myocarditis to DCMP by reducing the prominence of fibrosis, the size of the myocytes and the myocardial protein level, transforming the β1 growth factor, as well as the levels of collagen type III and aldosterone synthase, which are not linked to the effect of the drug on the kidneys.

6.3.3. β-blockers

The use of β-blockers should not be used in the acute dissemination phase of CI even in the very early period of treating patients with

fulminant myocarditis. We know that therapy with β-blockers improves functioning of the cardiac ventricle, reduces the frequency of hospitalizations because of exacerbation of SI and also increases the survival rate. The experimental study results allow the hypothesis that selection of a certain type of β-blocker affects the therapy effectiveness during inflammatory cardiomyopathy. Results were obtained that the use of Carvedilol has a noticeable effect on the heart of rats with autoimmune myocarditis by suppressing inflammatory cytokines, as well as implementing antioxidant properties, while the use of Metoprolol and Propranolol did not lead to side effects. Moreover, with the use of Metoprolol compared to a placebo in mice with experimental myocarditis caused by Coxsackie B3, there was a statistically significant increase in the prominence of inflammation and necrosis, as well as a higher mortality rate among the animals. It should be noted that the mechanism was not established that could explain such results. In patients with hypothetical myocarditis, data were obtained that allow the hypothesis that if β-blockers are not used the prognosis is poor.

6.3.4. Antagonists of mineralocorticoid receptors

The use of antagonists of mineralocorticoid receptors is recommended for patients with systolic LV dysfunction and persistent SI, the severity of which corresponds to functional class II-IV by the NYHA classification. It was established that the addition of aldosterone antagonists to standard SI therapy in such patients results in the lower need for hospitalization and improved survival rate. In mice with experimental viral myocarditis, the anti-inflammatory effects of using Eplerenone were confirmed. These effects included suppressed proteinase released by mast cells that reduced the prominence of heart remodeling by suppressing fibrosis formation.

6.3.5. Attitude towards using cardiac glycosides

It is common knowledge that the use of cardiac glycosides for patients with CI LV systolic dysfunction corresponding to functional class II-IV by the NYHA classification results in a lower frequency of complications. It should be recalled that the use of high doses of Digoxin results in the formation of pro-inflammatory cytokines and intensified prominence of myocardial damage in mice infected by the virus. In addition, taking Digoxin may limit the use of the maximum dose of the β-blocker due to the development of bradycardia or atrioventricular blocks. Consequently, the use of Digoxin should be avoided for patients with acutely developing CI that is due to viral myocarditis.

6.3.6. Calcium antagonists

On the whole, it is not recommended that calcium antagonists be used to treat patients with acutely developing CI. However, it should be noted that in the experimental model of CI induced by viral myocarditis, data were obtained that permit the hypothesis that the use of Amlodipine has a protective effect against myocardial damage in mice by suppressing the excessive formation of nitric oxide. In rats with CI induced by autoimmune myocarditis, the effectiveness of using Pranidipine compared to Amlodipine was studied. The study results indicated that both with the use of Pranidipine and Amlodipine there was a noticeable decrease in the progression of LV dysfunction and heart remodeling.

6.3.7. Opinion on the justified use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and colchicine.

Non-steroidal anti- inflammatory drugs (NSAIDs) and colchicine are used as anti-inflammatory drugs to treat pericarditis as "non-specific" anti-inflammatory therapy, but there are no indications for the use of such drugs to treat patients with myocarditis. In the experimental models of acute myocarditis in mice, the use of Indometacin and other NSAIDs increased the prominence of inflammation in the myocardium and higher mortality rate of the animals. Consequently, the use of NSAIDs in the minimum necessary doses may be considered only when treating patients with perimyocarditis who do not have LV functioning disorders and have pronounced chest pains due to pericarditis.

6.4. Etiotropic therapy

One should pay attention to etiotropic therapy. It is necessary to mention that at present etiotropic therapy of viral myocarditides does not have a sufficient evidence base and relies exclusively on the empiric experience and experts' opinion. It stands to mention again the significance of limitation of the physical activity in the patients with myocarditides caused by poliomyelitis virus, Coxsackie A and B viruses, ECHO.

In the patients with HIV-infection, the heart is affected in 25–50% of cases; Kaposi sarcoma or opportunistic infection are a source of infection. Certain efficiency is observed in case of administration of specific drugs, e.g., Zidovudin, in courses.

There are single reports on efficiency of antibiotics from macrolide class in case of mycoplasma infection and doxycycline in case of chlamydia or rickettsia infection.

If cardiac rhythm disturbances develop, an antibiotic therapy course in the patients with Lyme disease (tick-borne borreliosis) lasts for 20–30 days and is administered as per the standard regimen. Such patients need continuous ECG monitoring because of frequent conduction disturbances; temporary cardiac pacing may be required if AV-blocks of high degree develop.

Vancomycin is administered to the patients with staphylococcal or enterococcal bacterial myocarditis before assessing the antibiotic sensitivity. The therapy can be corrected after receiving the additional investigation findings.

The earliest possible administration of antidiphtheric serum is the basic therapeutic measure in the patients with diphtheria (because diphtheric toxic inactivation is possible only before its fixation in the tissues). Antibiotics, to which the pathogen is sensitive, are administered simultaneously. The use of glucocorticoids (GC) does not lower the risk of neurological and cardiologic complications caused by diphtheria and does not improve the prognosis in myocarditis therefore, their administration is not recommended. The patients may need tracheal intubation and artificial lung ventilation. The patients with diphtheria need continuous ECG monitoring and symptomatic treatment of rhythm disorders because of frequent development of arrhythmias and conduction disorders; temporary cardiac pacing (CP) may be required if AV-blocks of high degree develop.

The combined therapy including antimicrobial drugs (amphotericin B and flucytosine) is used usually in cryptococcal fungal myocarditides caused by Cryptococcus neoformas. The precise treatment duration is not established.

The etiologic treatment of myocarditides in the patients with Chagas disease has been not developed. If the patients develop complications, i.e. conduction disturbances (bifascicular blocks), atrial and ventricular arrhythmias and thromboembolism (TE) they are treated symptomatically.

It should be mentioned that the efficiency of mebendazole and thiabendazole is not proven in trichinellous myocarditis.

Gamma-globulin and high doses of acetylsalicylic acid are used during the acute phase of Kawasaki disease. Unfortunately, the data on the rate of severe side effects caused by such treatment is not available.

The treatment of myocarditides caused by radiation therapy courses has not been developed. Glucocorticoids are administered in severe cases. After achieving the effect, the doses are reduced relatively rapidly (the reduction rate depends on the duration of prednisolone course) till complete withdrawal. The efficiency of such therapy has not been established confidently.

The treatment efficiency of myocarditis is evidenced by the patients' improved general condition and stopping of chest pains, disappearance of cardiac rhythm disorders, signs of CI, normalized body temperature and blood picture (the leukocyte number, ESR return to the norm, dyslipoproteinemia disappears).

It is necessary to mention possible complications caused by pharmacotherapy of myocarditides. In myocarditides the use of cardiac glycosides for treatment of CI is associated with the high risk of side effects, first of all, ventricular arrhythmias. These arrhythmias are usually refractory to antiarrhythmic therapy. The patients suffering from severe myocarditis accompanied by pronounced CI can develop the significant decrease of the renal function because of blood congestion in the systemic circulatory system. The administration of antibacterial and particularly antiviral drugs without considering the creatinine and urea nitrogen levels in the blood serum can result in toxic effects. The use of antiarrhythmic drugs in the patients with myocarditis is associated with the high risk of their arrhythmogenic action and is justified only if the patients have life-threatening arrhythmias or arrhythmias which disturb hemodynamics.

6.5. Physical activity in patients with myocarditis

Aerobic physical activity must be unequivocally avoided during acute myocarditis. In the experimental model of myocarditis induced by Coxsackie virus B3, continuous physical activity was accompanied by a higher mortality rate and led to suppression of the T-lymphocyte functioning.

It should be recalled that undiagnosed myocarditis often is the cause of death among young athletes. In 2005, the relevant recommendations reflected the opinion by the experts that athletes with possible or defined myocarditis must be excluded from all sports competitions for no less than 6 months, and they can resume participation in sports competitions only if the normal functioning and dimensions of the LV have been restored with no clinically significant arrhythmias. The duration of the period during which patients with acute myocarditis should refrain from participating in competitions after recovery continues to remain the subject of discussion. At the same time, physical loads are recommended if there are stable SI symptoms after previous myocarditis.

6.6 Implanting electrocardiostimulators and defibrillators

Implanting a temporary electrocardiostimulator (ECS) is indicative in patients with acute myocarditis who develop an atrioventricular block of II or III degree with clinical manifestations. During myocarditis caused by Lyme disease, there might be a variability in the degree of disruption in atrioventricular conductance. In any case, with a persistent atrioventricular block of III degree, the frequency of development of which is low on the whole, implanting a permanent ECD is required. Chagas' disease is characterized by the development of conductance disorders, which progress all the way until a complete atrioventricular block develops; in this disease, life-threatening ventricular arrhythmias often arise. It should be recalled that the desynchronizing effect of ECS from the right ventricle must be the grounds for refusing to use such type of ECS in patients with disrupted LV functioning, and in such cases, a biventricular ECS should be implanted. Implanting a cardioverter defibrillator (CVD) in patients with myocarditis is indicative after stopping circulation due to fibrillation of the ventricles or in the case of ventricular tachycardia with clinical manifestations. Implanting a device for resynchronizing therapy with functioning of a defibrillator is indicative for patients with CI corresponding to the II-IV functional class by the NYHA classification with disrupted LV functioning (with LV discharge fraction 35% and less) combined with blocking the left limb of His' bundle. Premature implanting the ECS or devices for resynchronizing therapy with ECS function should be avoided in patients with inflammatory cardiomyopathy, since the LV functioning may improve significantly if SI therapy is used based on current clinical recommendations. Considering the altogether less favorable prognosis, early ECS or CVD implanting may be considered in patients with sarcoidosis or giant cell myocarditis if they develop a damaged atrioventricular block of II or III degree, or ventricular arrhythmias.

6.7. Indications for using devices for mechanical support of hemodynamics and heart transplant.

If cardiogenic shock develops due to acute fulminant myocarditis, despite the use of the optimal drug therapy, the use of devices for mechanical support of hemodynamics or in vitro membrane oxygenation may be required as a temporary intervention to heal the patient or perform a heart transplant. Despite the initial severity of the condition, the prognosis for such patients is fairly favorable: the survival rate exceeds 60-80% with a high frequency of restoration of the cardiac ventricle functioning. The use of active therapy with devices for mechanical support of hemodynamics is extremely desirable and the use of such treatment approaches should be considered in the early stages for patients with acute fulminant myocarditis if full drug therapy is ineffectual.

6.8. Experimental treatment approaches

Considering the lack of proof for the effectiveness of treating patients with myocarditis that affects the pathophysiological links of the disease, different treatment approaches have continued to be studied in recent years during clinical trials. There are reports about the results of over 20 clinical trials that used immunosuppressive, immunomodulating or anti-inflammatory drugs, as well as immune-absorption therapy.

6.8.1. Immunosuppressive therapy

The efficacy of using immunosuppressive therapy was assessed during several relatively large studies and a large number of small ones. However, the results of such trials were not the grounds for using the therapy investigated in such trials as the standard for treating patients with inflammatory cardiomyopathy.

During one of the major randomized trials to assess the efficacy of immunosuppressive therapy (Myocarditis Treatment Trial), the hypothesis regarding the advantage of adding immunosuppressive therapy to the standard treatment was not successfully confirmed. No differences were noted either in the mortality rate nor the degree of improvement in functioning, LV discharge fraction within 1 year of therapy with Prednisolone combined with Azathioprine or Cyclosporine compared to a placebo. Such results could be due to the lack of a concerted opinion about interpreting the

endomyocardial biopsy (EMB) results. It should be noted that during this trial, immunohistochemical methods were not used to determine the inflammation cells, and when heart tissue samples obtained from EMB were analyzed, molecular methods were not used to identify the infectious agents. Consequently, the patients whose hearts had a viral infection could obtain immunosuppressive drugs, which could result in increased viral reproduction and myocardial damage.

The majority of trials to assess the efficacy of treating patients with myocarditis for a histological assessment of the samples obtained during EMB used the Dallas myocarditis criteria. It should be noted that disputes continue even now about the applicability of using such criteria to diagnose myocardial inflammatory diseases due to the great variability in interpreting the histological study results of biopsy samples, and the impossibility of determining signs of inflammation resulting from the effect of non-cellular factors. It should be noted that the preliminary results from the ESETCID (European Study of Epidemiology and Treatment of Inflammatory Heart Disease) indicate that if immunosuppressive drugs are used, signs of myocardial inflammation cease to be determined in 59% of the patients, but such signs disappear by themselves in 40% of the patients who took the placebo. Unfortunately, the high frequency of spontaneous improvement in patients with acutely developing inflammatory cardiomyopathy was not taken into consideration in many of the trials. In order to establish the true, although moderate, effects of therapy, it is necessary to conduct new placebo-controlled trials during which such a limitation as the possible assessment of the real effect of anti-inflammatory therapy will be diminished.

It should be noted that the experts believe that the substantiation for the results of all the trials conducted as of today is limited, primarily because the majority of such trials did not use effective immunohistological and molecular methods of biological analysis of the tissue samples taken during EMB. Additionally, there was no control group in some of the trials.

6.8.2. Use of immunoglobulin

The suggestion of the possible use of immunoglobulins to treat viral myocarditis is based on data regarding their antiviral and immunomodulating effects. However, the study results indicate that during recently developing myocarditis or dilatation cardiomyopathy, internal injection of immunoglobulin compared to a placebo did not result in additional LV functioning improvement. At the same time, the use of such therapy in children with acute myocarditis was accompanied by an improved LV functioning and higher survival rate during the first year after treatment. It should be noted that the last trial was not randomized.

6.8.3. Use of the immunoadsorption method

The use of immunoadsorption is aimed at removing anticardiac antibodies to different cardiac cell proteins that are identified in DCMP and myocarditis patients. There are data that removal of circulating antibodies using immunoadsorption improves the LV functioning in DCMP patients, diminishes the clinical and humoral markers for CI severity (endurance of physical loads, concentration of N-terminal precursor of cerebral sodium-diuretic peptide), and also improves hemodynamic indicators (increase in per-minute and per-beat heart volume, decrease in peripheral vascular resistance). Moreover, the use of immunoadsorption decreased the extent of inflammation. Immunoadsorption of protein A in patients with inflammatory cardiomyopathy improved the LV systolic functioning. Results should soon be obtained from a multicenter randomized double-blind prospective trial to assess the effects of immunoadsorption on cardiac functioning in 200 patients with DCMP. These results will apparently refine the role of this method in treating myocarditis patients.

6.8.4. The role of antiviral therapy

The theoretical grounds for using antiviral drugs to treat myocarditis patients may be the data that most of myocardidites are the result of a viral infection. The experimental model of myocarditis induced by Coxsackie virus B3 in mice produced data that the use of interferon-β and interferon-β2 protects the myocytes from damage and reduces myocardial infiltration by the inflammation cells.

There are reports on efficiency of aciclovir administered in the dose of 5–10 mg/kg (by drop infusion) 3 times/day for 7–10 days in myocarditis caused by Varicella zoster and Herpes simplex viruses. Ganciclovir or foscarnet sodium use used in case of cytomegalovirus infection; foscarnet sodium is administered to the patients with infections caused by acyclovir-resistant herpes viruses. The treatment is carried out with control of the complete blood count, plasma creatinine, calcium and potassium levels. It is necessary to select the drug dose thoroughly taking into account the renal function and basing on the manufacturer's instruction. One should avoid simultaneous intake of other nephrotoxic drugs (e.g., aminoglycosides, amphotericin B, pentamidin). Due to high toxicity of foscarnet sodium, it is administered only for treatment of severe myocarditides or infections caused by herpes viruses in persons with immune deficiency.

However, it should be noted that the use of interferon-β alone resulted in elimination of the viral load on the heart. During the observation study, the use of interferon-β in patients with persistence of enteroviruses and adenoviruses in the myocardium and LV dysfunction led to elimination of the viral genome in all the patients, as well as an improvement in the LV functioning in 15 out of 22 patients. The results of a later randomized, placebo-controlled trial BICC (Betaferon in patients with chronic viral cardiomyopathy), which included 143 patients with DCMP of inflammatory nature and had a confirmed viral infection in the myocardium, indicated that the use of interferon-β 1b) resulted in a statistically significant decrease in the viral load (enteroviruses) in the myocardium, but, on the whole, did not result in complete elimination of the virus (parvovirus B19) in all of the patients. During this trial, different indicators were evaluated, but an improvement was noted only in the CI functional class per the NYHA classification and the overall patients' assessment of their condition.

VII. PROGNOSIS

The prognosis for myocardidites is variable and depends on many factors: etiology, histological and immunological characteristics, clinical pattern, and presence of complications and possible use of artificial circulation methods.

We know that myocarditis often occurs without symptoms and ends with complete recovery. A favorable prognosis is common for patients with acute or fulminant course of the disease (in the case of successful correction of hemodynamic instability). If the course is chronic, a considerable number of patients (up to 21% within 3 years) develop dilatation cardiomyopathy, and in this case, the prognosis depends on the presence of symptoms of chronic cardiac insufficiency.

If cardiac rhythm disorders occur, the prognosis often depends on the possibility of specific interventions, including implanting various devices.

The predictors of a poor prognosis include an increase in the QRS complex over 120 msec, the presence of syncopal conditions, low systolic arterial pressure, elevated pressure in the pulmonary artery and dysfunction of the right ventricle. The risk of an unfavorable outcome increases if the immunohistochemical study is positive and there are no beta-adrenoblockers in the comprehensive therapy. Identification of the viral genome and a positive response for the Dallas criteria do not affect the prognosis.

Despite aggressive therapy, almost 8% of the patients with lymphocytic and over 50% of the patients with giant cell myocarditis require heart transplants. Here, there is a sharp increase in the frequency of conductance disorders in the donor heart and higher transplant rejection reaction frequency. In lymphocytic myocarditis, the rejection risk rises 2-2.5 times; in giant cell active myocarditis it develops in the transplanted heart in almost every fourth patient. The average lifetime in giant cell myocarditis is 5.5 months from the time the first symptoms appear.

The prognosis for specific myocardidites (diphtheria, sarcoidosis, Chagas' diseases and others) depends on an early diagnosis and the start of pathogenetic therapy.

CONCLUSION

In summary, we consider it expedient to emphasize once more that all presented recommendations have the evidentiality level C (experts' opinion) and are based on small non-randomized or epidemiologic investigations and also studies designed as case-control trials.

APPENDIX 1.

Integral significance of the clinical scenario for developing a therapeutic and diagnostic strategy

Considering that the empirical choice of the strategy for diagnosing and treating acute myocarditis is based on the clinical pattern, we cite the main clinical scenarios, their pathomorphological correlates, prognosis and the main treatment plans.

Clinical scenario	Duration of disease	Pathological correlations	Prognosis	Treatment
Acute myocarditis with infarct-like changes and symptoms	Several hours or days	Acute lymphocytic myocarditis, less often necrotizing eosinophilic myocarditis or giant cell myocarditis	Satisfactory for lymphocytic myocarditis	Symptomatic
Hemodynamically significant cardiac insufficiency regardless of the presence of LV dilation	Less than 2 weeks	Acute lymphocytic myocarditis, less often necrotizing eosinophilic myocarditis or giant cell myocarditis	Satisfactory for fulminant lymphocytic myocarditis with possible mechanical circulatory or inotropic support	Symptomatic
Cardiac insufficiency with LV dilation and new ventricular arrhythmias, disorders in conductance of high gradations, resistant to conducted therapy	Several weeks or months	Giant cell myocarditis, eosinophilic myocarditis, less often lymphocytic myocarditis	Poor. For giant cell myocarditis, mechanical circulatory support or heart transplant	Depends on pathohistological changes
Cardiac insufficiency with LV dilation without new ventricular arrhythmias, disorders in conductance of high gradations	Several weeks or months	Non-specific changes. Viral genome identified in 25-35% of cases. Dallas criteria met in only 10% of patients	Good, however high risk of progression and dilatation cardiomyopathy	Symptomatic. Possible effect on viral genome
Cardiac insufficiency with eosinophilia	Any duration	Eosinophilic or hypersensitive myocarditis, eosinophilic endomyocarditis	Poor	Symptomatic. Identification and elimination of provoking cause. With hypersensitive myocarditis, corticosteroids
Cardiac insufficiency with LV dilation and new ventricular arrhythmias, disorders in conductance of high gradations, resistant to conducted therapy	Over 3 months	Idiopathic granulomatous myocarditis (cardiac sarcoidosis), specific infections (e.g., Tr.cruzi, Borrelia burgdorferi)	With sarcoidosis, high risk of implanting of cardio-verter-defribillator or artificial rhythm driver	Symptomatic. With histologically confirmed sarcoidosis corticosteroids
Cardiac insufficiency with LV dilation without new ventricular arrhythmias, conduction disorders of high gradations	Over 3 months	Non-specific changes. Viral genome identified in 25-35% of cases, signs of inflammation in 40%	Depends on CI DF, absence/presence of viral genome or inflammation in biopsy sample	Symptomatic. Antiviral and/or immunosuppressive therapy

APPENDIX 2

Algorithm for "cascade" (stepped) diagnosis of myocarditides

- Step I: clinical symptoms: signs of cardiac insufficiency, asthenia, fever, fatiguability, exertion dyspnea, chest pain, palpitation, syncope and pre-syncope conditions, rhythm and conduction disturbances
- Step II: structural/functional changes in the heart: EchoCG (hypokinesis, dilatation, regional hypertrophy), troponin, positive scintigraphy with In111-antimyosin plus absence of changes in the coronary angiogram or myocardial perfusion scintigraphy
- Step III: specific changes in MRI (edema and/or early contrast enhancement, late contrast enhancement)
- Stage IV: EMB: immunohistochemical inflammation criteria, viral genome

ICD 10 codes

I40 Acute myocarditis

I40.0 Infectious myocarditis

Septic myocarditis. Use the additional code (B95-B97y) if the infectious agent needs to be identified.

I40.1 Isolated myocarditis

I40.8 Other types of acute myocarditis

I40.9 Acute NOS myocarditis

I41 Myocarditis with diseases classified under other headings

I41.0* Myocarditis with bacterial diseases classified under other headings

Myocarditis: diphtheritic (A36.8+). Gonococcal (A54.8+). Meningococcal (A39.5+). syphilitic (A52.0+). Tuberculous (A18.8+).

I41.1* Myocarditis with viral diseases classifie3d under other headings

Influenza myocarditis (acute): virus identified (J10.8+) virus not identified (J11.8+) Parotid myocarditis (B26.8+)

I41.2* Myocarditis with other infectious and parasitic disease classified under other headings

Myocarditis with: Chagas' disease (chronic) (B57.2+), acute (B57.0+), toxoplasmosis (B58.8+)

I41.8* Myocarditis with other diseases classified under other headings

Rheumatoid myocarditis (M05.3+) Sarcoid myocarditis (D86.8+)

I51.4 NOS myocarditis

Myocardial fibrosis Myocarditis: NOS chronic (interstitial)

REFERENCES

1. *Gilyarevsky S.R. Myocarditides: modern approaches to diagnosis and treatment. M.: Media-Sfera, 2008. – 324 p. (in Russian)*
2. *Zhirov I.V., Tereshchenko S.N. Myocarditides. In: Manual on cardiology. Ed. By Chazov E.I – M.: Praktika, 2014 – V.4. – P.309-344 (in Russian)*
3. *Masenko V.P., Tereshchenko S.N., Skvortsov A.A., Narusov OYu., Zykov K.A., Belyavsky E.A., Shcherina A.Yu. Inflammatory cardiomyopathy: modern state of problem. Therapeutic Archives, 2010.-No. 8.- P.62-71. (in Russian)*
4. *Moiseyev V.S., Kiyakbaev G.K. Cardioyopathies and myocarditides. M.:Geotar-Media, 2012. – 350 p.*
5. *Paleyev N.R. Myocarditides. In: Manual on internal diseases. Diseases of the circulatory system organs. Ed. By E.I. Chazov. M.:Medicina, 1997; 543—61. (in Russian)*
6. *Storozhakov G.I., Gendlin G.E., Tronina O.A. Myocarditides. Cardiac Insufficiency 2009; 10 (1): 46-52. (in Russian)*
7. *Treshchenko S.N., Zhirov I.V., Narusov O.Yu., Mareyev Yu.V., Zateishchikov D.A., Osmolovskaya Yu.F., Ovchinnikov A.G., Samko A.N., Nasonova S.N., Stukalova O.V., Saidova M.A., Skvortsov A.A., Shariya M.A., Yavelov I.S. Diagnosis and treatment of chronic and acute cardiac insufficiency. Cardiological Herald, 2016.-No. 2.-P.3-33 (in Russian)*
8. *Tereshchenko S.N., Skvortsov A.A., Shchdrina A.Yu., Narusov O.Yu., Zykov K.A., Safiullina A.A., Sychev A.V., Zhirov I.V. Diagnostic significance of immunologic markers in the patients with inflammatory cardiomyopathy. Russian Cardiologic Journal. – 2017. – No.2. – P. 22-29. DOI: http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-22-29 (in Russian)*
9. *Yuchshuk N.D., Tereshchenko S.N., Safiullina N.H., Zhirov I.V., Vasyuk Yu.A., HCV-infection and diseases of the cardiovascular system. Therapeutic Archives. – 2007. – No. 9. – P.84-87.*
10. *Abdel-Aty H, Simonetti O, Friedrich MG. T2-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging. J Magn Reson Imaging 2007; 26:452–459.*
11. *Ali, M.A. and Abdel-Dayem, T.M.K. (2003) Myocarditis: an expected health hazard associated with water resources contaminated with Coxsackie viruses type B. International Journal of Environmental Health Research, 13(3), 261–270.*
12. *Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD et al: Myocarditis: A histopathologic definition and classification. Am J Cardiovasc Pathol 1987;1:3.*
13. *Baandrup U, Florio RA, Olsen EG. Do endomyocardial biopsies represent the morphology of the rest of the myocardium? A quantitative light microscopic study of single v. multiple biopsies with the King's bioptome. Eur Heart J 1982;3:171–8.*
14. *Baboonian C, Treasure T. Meta-analysis of the association of enteroviruses with human heart disease. Heart. 1997;78:539 –543.*
15. *Basso C., Calabrese F., Corrado D., Thiene G. Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings. Cardiovasc. Res., 2001;50: 290–300.*
16. *Baughman KL. Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria. Circulation 2006;113:593-5.*
17. *Billingham ME. Acute myocarditis: is sampling error a contraindication*
18. *Bock CT, Klingel K, Kandolf R. Human parvovirus B19-associated myocarditis. N Engl J Med. 2010;362:1248-9.*
19. *Bowles NE, Ni J, Kearney DL, et al: Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction: Evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. J Am Coll Cardiol 2003 42:466-72.*
20. *Breinholt JP, Moulik M, Dreyer WJ, et al. Viral epidemiologic shift in inflammatory heart disease: the increasing involvement of parvovirus B19 in the myocardium of pediatric cardiac transplant patients. J Heart Lung Transplant 2010;29:739–46.*
21. *Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, Fu M, Helio T, Heymans S, Jahns R, Klingel K, Linhart A, Maisch B, McKenna W, Mogensen J, Pinto YM, Ristic A, Schultheiss HP, Seggewiss H, Tavazzi L, Thiene G, Yilmaz A, Charron P, Elliott PM; European Society of Cardiology Working*

Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J 2013;34:2636–2648, 2648a–2648d.
22. Caves PK, Stinson EB, Graham AF, Billingham ME, Grehl TM, Shumway NE. Percutaneous transvenous endomyocardial biopsy. JAMA 1973;225:288 –91.
23. Chen C, Li R, Ross RS, Manso AM. Integrins and integrin-related proteins in cardiac fibrosis. J Mol Cell Cardiol 2016;93:162–174.
24. Chow LH, Radio SJ, Sears TD, McManus BM. Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis. J Am Coll Cardiol 1989; 14: 915–920.
25. Cooper LT Jr. Myocarditis. N Engl J Med 2009;360:1526–38.
26. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM et al. The Role of Endomyocardial Biopsy in the Management of Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. J of the American College of Cardiology 2007; 50 (19): 1914–1931.
27. den Uil CA, Akin S, Jewbali LS, Dos Reis Miranda D, Brugts JJ, Constantinescu AA, Kappetein AP, Caliskan K. Short-term mechanical circulatory support as a bridge to durable left ventricular assist device implantation in refractory cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cardiothorac Surg 2017;52:14–25.
28. Dennert R., Crijns H.L., Heymans S. Acute viral myocarditis. Eur. Heart J., 2008;29: 2073–2082.
29. Donoso-Mantke O, Meyer R, Prösch S, et al. High prevalence of cardiotropic viruses in myocardial tissue from explanted hearts of heart transplant recipients and heart donors: a 3-year retrospective study from a German patients' pool. J Heart Lung Transplant 2005;24:1632-1638/
30. Doolan A., Langlois N., Semsarian C. Causes of sudden cardiac death in young Australians. Med. J. Aust., 2004;180: 110–112.
31. Dunn J J, Chapman N M, Tracy S et al. Genomic determinants of cardiovirulence in coxsackievirus B3 clinical isolates: localization to the 5' nontranslated region. J Virol 2000; 74: 4787–94.
32. for diagnostic biopsies? J Am Coll Cardiol 1989;14:921–2.
33. Freimuth P, Philipson L, Carson SD. The coxsackievirus and adenovirus receptor. Curr Top Microbiol Immunol 2008;323:67–87.
34. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. 2009; 53 (17): 1475–1487.
35. Griffiths P D, Hannington G, Booth J C. Coxsackie B virus infections and myocardial infarction. Results from a prospective, epidemiologically controlled study. Lancet 1980; 1: 1387–9.
36. Heymans S, Eriksson U, Lehtonen J, Cooper LT Jr. The quest for new approaches in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol2016;68:2348–2364.
37. Hillingso, J. G., I. P. Jensen, and L. Tom-Petersen. Parvovirus B19 and acute hepatitis in adults. Lancet 1998;351:955-956.
38. Hrobon P, Kuntz M, Hare JM. Should endomyocardial biopsy be performed for detection of myocarditis? A decision analytic approach. J Heart Lung Transplant 1998; 17: 479-486.
39. Kaufmann, B. The structure of human parvovirus B19 / B. Kaufmann, A.A. Simpson, M.G. Rossmann // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. –2004. –V. 101. –P. 11628–11633.
40. Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. Circulation 1999;99:1091–100.
41. Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. Circulation 1999; 99: 1091-1100.
42. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. Circulation 2008;118:639-48.
43. Kindermann I., Barth Ch., Mahfoud F. et al. Update on Myocarditis. JACC 2012;9:779-792.
44. Kishimoto C, Hiraoka Y. Clinical and experimental studies in myocarditis. Curr Opin Cardiol 1994; 9: 349–356.
45. Kuethe F, Lindner J, Matschke K, Wenzel JJ, Norja P, Ploetze K, Schaal S, Kamvissi V, Bornstein SR, Schwanebeck U, Modrow S. Prevalence of parvovirus B19 and human bocavirus DNA in the heart of patients with no evidence of dilated cardiomyopathy or myocarditis. Clin Infect Dis. 2009;49(11):1660-6.
46. K hl U, Pauschinger M, Noutsias M, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with «idiopathic» left ventricular dysfunction. Circulation 2005;111(7):887–93.
47. Lauer B, Niederau C, Kuhl U, et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. J Am Coll Cardiol 1997;30:1354–9.
48. Levin HR, Oz MC, Chen JM, Packer M, Rose EA, Burkhoff D. Reversal of chronic ventricular dilation in patients with end-stage cardiomyopathy by prolonged mechanical unloading. Circulation 1995;91:2717–2720.
49. Lie JT. Myocarditis and endomyocardial biopsy in unexplained heart failure: a diagnosis in search of a disease. Ann Intern Med 1988; 109:5258.
50. Lima J.A., Judd R., Bazille A. et al. Regional heterogenity of human myocardial infarcts demonstrated by contrast-enhanced MRI: potential mechanisms. Circulation. 1995;92:1117-1125.
51. Lindner D, Zietsch C, Tank J, Sossalla S, Fluschnik N, Hinrichs S, Maier L, Poller W, Blankenberg S, Schultheiss HP, Tschope C, Westermann D. Cardiac fibroblasts support cardiac inflammation in heart failure. Basic Res Cardiol 2014;109:428.
52. Liu PP, Mason JW. Advances in the understanding of myocarditis. Circulation 2001;104:1076–82.
53. Mahfoud F, Gartner B, Kindermann M, et al. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? Eur Heart J 2011;32:897–903.
54. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC et al. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. Circulation 2006; 114: 1581-90.
55. Mason J.W. Myocarditis and dilated cardiomyopathy: an inflammatory link. Cardiovasc. Res., 2003; 60: 5–10.
56. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. N Engl J Med 1995; 333(5):269-275.
57. Matsumori A, Shimada T, Chapman NM, Tracy SM, Mason JW. Myocarditis and heart failure associated with hepatitis C virus infection. J Card Fail 2006;12:293-8.
58. Miller LW, Labovitz AJ, McBride LA, Pennington DG, Kanter K. Echocardiography-guided endomyocardial biopsy: a 5-year experience. Circulation 1988;78:99 –102.
59. Morgera T, Di Lenarda A, Dreas L, et al. Electrocardiography of myocarditis revisited: clinical and prognostic significance of electrocardiographic changes. Am Heart J 1992;124:455–67.
60. Muir P, Nicholson F, Jhetam M, Neogi S, Banatvala JE. Rapid

diagnosis of enterovirus infection by magnetic bead extraction and polymerase chain reaction detection of enterovirus RNA in clinical specimens. J Clin Microbiol 1993;31: 31–8.

61. *Muller I, Vogl T, Pappritz K, Miteva K, Savvatis K, Rohde D, Most P, Lassner D, Pieske B, Kuhl U, Van Linthout S, Tschope C. Pathogenic role of the damage associated molecular patterns S100A8 and S100A9 in coxsackievirus B3-induced myocarditis. Circ Heart Fail 2017;10:e004125.*
62. *Nakashima H, Katayama T, Ishizaki M, Takeno M, Honda Y, Yano K. Q wave and non-Q wave myocarditis with special reference to clinical significance. Jpn Heart J 1998;39:763–74.*
63. *Noutsias M, Fechner H, de Jonge H, et al. Human coxsackieadenovirus receptor is colocalized with integrins alpha(v)beta(3) and alpha(v)beta(5) on the cardiomyocyte sarcolemma and upregulated in dilated cardiomyopathy: implications for cardiotropic viral infections. Circulation 2001;104:275–80.*
64. *Perry P, David E, Atkins B, Raff G. Novel application of a percutaneous left ventricular assist device as a bridge to transplant in a paediatric patient with severe heart failure due to viral myocarditis. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2017;24:474–476.*
65. *Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016; 37: 2129–200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128*
66. *Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. Circulation 1996;93:841–2.*
67. *Roditi GH, Hartnell GG, Cohen MC. MRI changes in myocarditis—evaluation with spin echo, cine MR angiography and contrast enhanced spin echo imaging. Clin Radiol 2000; 55: 752–758.*
68. *Rohrer C, Gartner B, Sauerbrei A, et al. Seroprevalence of parvovirus B19 in the German population. Epidemiol Infect 2008; 136:1564–75.*
69. *Savvatis K, Schultheiss HP, Tschope C. Endomyocardial biopsy and ultrastructural changes in dilated cardiomyopathy: taking a 'deeper' look into patients' prognosis. Eur Heart J 2015;36:708–710.*
70. *Schenk T, Enders M, Pollak S, Hahn R, Huzly D. High prevalence of human parvovirus B19 DNA in myocardial autopsy samples from subjects without myocarditis or dilative cardiomyopathy. J Clin Microbiol. 2009;47:106 –110.*
71. *Schowengerdt KO, Ni J, Denfield SW, et al. Association of parvovirus B19 genome in children with myocarditis and cardiac allograft rejection: diagnosis using the polymerase chain reaction. Circulation. 1997;96:3549 –3554.*
72. *Shanes JG, Ghali J, Billingham ME et al. Interobserver variability in the pathologic interpretation of endomyocardial biopsy results. Circulation 1987; 75: 401- 405.*
73. *Shi Y, Chen C, Lisewski U, et al. Cardiac deletion of the Coxsackievirus-adenovirus receptor abolishes Coxsackievirus B3 infection and prevents myocarditis in vivo. J Am Coll Cardiol 2009; 53:1219–26.*
74. *Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. Circulation 1997;95:163–8.*
75. *Soderlund-Venermo M, Hokynar K, Nieminen J, Rautakorpi H, Hedman K. Persistence of human parvovirus B19 in human tissues. Pathol Biol (Paris) 2002; 50:307–16.*
76. *Tschope C, Muller I, Xia Y, Savvatis K, Pappritz K, Pinkert S, Lassner D, Heimesaat MM, Spillmann F, Miteva K, Bereswill S, Schultheiss HP, Fechner H, Pieske B, Kuhl U, Van Linthout S. NOD2 (Nucleotide-Binding Oligomerization Domain 2) is a major pathogenic mediator of coxsackievirus B3-induced myocarditis. Circ Heart Fail 2017;10:e003870.*
77. *Tschope C, Van Linthout S, Klein O, Mairinger T, Krackhardt F, Potapov E, Schmidt G, Burkhoff D, Pieske B, Spillmann F. Mechanical unloading by fulminant myocarditis: LV-IMPELLA, ECMELLA, BI-PELLA and PROPELLA concepts. J Cardiovasc Transl Res 2018. doi: 10.1007/s12265-018-9820-2.*
78. *Tschope C., Bock C.T., Kasner M. et al. High prevalence of cardiac parvovirus B19 infection in patients with isolated left ventricular diastolic dysfunction. Circulation 2005; 111: 7: 879—886.*
79. *Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, Kandolf R, Kindermann M, Bohm M. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. Eur J Heart Fail 2011;13:398–405.*
80. *Van Linthout S, Tschope C. Inflammation—cause or consequence of heart failure or both? Curr Heart Fail Rep 2017;14:251–265*
81. *Veinot JP. Diagnostic endomyocardial biopsy pathology—general biopsy considerations, and its use for myocarditis and cardiomyopathy: a review. Can J Cardiol 2002;18:55–65.*
82. *Vogel-Claussen J., Rochitte C.E., Wu K.C., Kameri.R., Foo T.K., Lima J.A., Bluemke D.A. Delayed enhancement MR imaging: utility in myocardial assessment//Radiographics. 2006;26:795-810.*
83. *Yilmaz A, Kindermann I, Kindermann M, et al. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance. Circulation 2010;122:900–9.*
84. *Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. N Engl J Med. 2004;350: 586–597.*

For quoting: Диагностика и лечение миокардитов. Клинические рекомендации ЕАК. Евразийский кардиологический журнал. 2019, Сентябрь 25; 3:4-19 [Trans. into Eng. ed.: Diagnosis and treatment of myocarditides. Clinical guidelines of EAC. Eurasian Heart Journal. 2019, September 25; 3:20-33]

https://doi.org/10.38109/2225-1685-2019-3-34-41

Check for updates

Алиева Р.Б., Хошимов Ш.У., Ахмедова Ш.С., Бекметова Ф.М., Шек А.Б., Курбанов Р.Д.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА E670G ГЕНА PCSK9 НА СТЕПЕНЬ АТЕРОСКЛЕРОЗА СОННЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ГЕТЕРОЗИГОТНОЙ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ В УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии МЗ РУз, г. Ташкент, Узбекистан

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка степени поражения атеросклерозом сонных артерий у больных гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в узбекской популяции с учётом уровня PCSK-9 и генетического полиморфизма E670G гена PCSK-9.

Материалы и методы. В исследование были включены 57 больных с хронической ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией (ХИБС) и семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией (ГеСГ, I группа). Группу сравнения составили 144 пациента с ХИБС без ГеСГ, разделённые на подгруппу А (n=63) – пациенты, не принимавшие статины, и В – принимавшие их на амбулаторном этапе (n=81), группу контроля составили 17 здоровых лиц. Уровень пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) определяли методом иммуноферментного анализа с использованием реактивов «Human Proprotein Convertase 9/PCSK9 ELISA Kit» (MULTI SCIENCE, China). Генотипирование полиморфизма E670G (rs505151) PCSK9 проводили с использованием ПЦР-метода.

Результаты. Сравнение результатов дуплексного сканирования сонных артерий у больных ГеСГ, показало, что толщина комплекса интима-медиа сонных артерий (ТКИМ) слева (1.14±0.18, P<0,01) и справа (1.15±0.16, P<0,01) была выше, чем в группе сравнения, 1.05±0.17 и 1.04±0.18, соответственно. В результате проведенных исследований выявлена положительная корреляционная связь между частотой развития ИМ в анамнезе у больных ГеСГ и ТКИМ сонных артерий (r=0,38, P<0,05). Последняя также коррелировала с повышением концентрации PCSK-9 (r=0,31, P<0,05) в крови и носительством аллеля G полиморфизма E670G (r=0,39, P<0,05) гена PCSK-9.

Заключение. У больных гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в узбекской популяции установлена прямая корреляционная связь между инфарктом миокарда в анамнезе, толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий, повышением концентрации PCSK-9 в крови и носительством аллеля G полиморфизма E670G гена PCSK-9, что позволяет использовать их в качестве прогностических маркеров риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: *гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия, полиморфизм E670G гена PCSK-9, атеросклероз сонных артерий.*

Сведения об авторах:

Алиева Рано Бурхановна	научный сотрудник лаборатории ИБС Республиканского специализированного центра кардиологии (РСЦК МЗ РУз), (99871) 2373415
Хошимов Шавкат Уразалиевич	к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории ИБС РСЦК МЗ РУз, (99871) 2373415
Ахмедова Шохиста Саидамановна	к.м.н., научный сотрудник лаборатории ИБС РСЦК МЗ РУз, (99871) 2373415
Бекметова Феруза Матсапаевна	д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории ИБС РСЦК МЗ РУз, (99871) 2373415
Курбанов Равшанбек Давлатович	д.м.н., академик АН РУз, директор РСЦК МЗ РУз, (99871) 2373816
Автор, ответственный за связь с редакцией: Шек Александр Борисович	д.м.н., руководитель лаборатории ИБС РСЦК МЗ РУз, тел. (99871) 2373816, (99871) 2373367, 100052, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский, улица Осиё, дом 4, факс: (99871) 2341667, E-mail: cardiocenter@mail.ru, shek-999@mail.ru

✉ **cardiocenter@mail.ru, shek-999@mail.ru**

Для цитирования: Алиева Р.Б., Хошимов Ш.У., Ахмедова Ш.С., Бекметова Ф.М., Шек А.Б., Курбанов Р.Д. Влияние полиморфизма E670G гена PCSK9 на степень атеросклероза сонных артерий у больных гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в узбекской популяции. Евразийский кардиологический журнал. 2019, Сентябрь 25; 3:34-37 [Trans. into Eng. ed.: Alieva R.B., Hoshimov S.U., Ahmedova Sh.S., Bekmetova F.M., Shek A.B., Kurbanov R.D. Assotiation of the genetic polymorphism E670G of the PCSK-9 and the severity of the carotid atherosclerosis in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia in Uzbek population. Eurasian heart journal. 2018, September 25; 3:38-41]

Как известно, гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия (ГеСГ) является одним из самых распространённых наследственных заболеваний в мире. Ею страдает 1 из 500 человек в популяции, тогда как гомозиготной (ГоСГ) – 1 из 1 миллиона людей. При этом в 90% случаев заболевание связано с мутацией в гене кодирующем рецепторы ЛПНП (ЛПНП-Р), 5-10% - аполипопротеин В и 1-2% – пропротеин конвертазу субтилизин кексина 9 типа (PCSK9) (1). Однако при этом повышение уровня PCSK9 в крови является общим для всех генетических вариантов ГеСГ, а применение моноклональных антител, блокирующих активность PCSK9, успешным в лечении гиперхолестеринемии.

В 2003 году Abifadel et al. открыли несколько вариантов мутаций гена PCSK9, некоторые из них являлись усиливающими функцию «gain-of-function» (GOF), вызывающими гиперхолестеринемию, в то время как другие – вариантами уменьшения функции «loss-of-function» (LOF), ассоциированные со снижением уровня холестерина и уменьшением риска ИБС [2,3,4,5].

PCSK9 играет важную роль в регуляции уровня холестерина в крови и посредством этого оказывает влияние на процессы атеросклероза [6,7]. Варианты понижающих функцию (LOF) генетических полиморфизмов PCSK9 (Y142X и C679X) уменьшают синтез или секрецию PCSK9 в культурах клеток, что связано с заметно более низкой концентрацией в плазме крови PCSK9 [8]. В ряде исследований было установлено влияние повышающего функцию (GOF) генетического полиморфизма E670G гена PCSK-9 на липидный спектр и выраженность коронарного атеросклероза [9,10], хотя в других это не подтвердилось [11,12].

В связи с вышеизложенным, **целью исследования было** изучить структурно-функциональные особенности атеросклероза сонных артерий у больных гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией с учётом уровня PCSK-9 и генетического полиморфизма E670G гена PCSK-9.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 57 больных с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС) и семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией (ГеСГ, I группа). Группу сравнения составили 144 пациента с ХИБС без ГеСГ (II группа).

Для верификации диагноза и оценки тяжести состояния больных оценивались факторы риска: повышенное артериальное давление (АД), курение, индекс массы тела, сахарный диабет и структурно-функциональные параметры: ЭКГ в 12 отведениях, эхокардиография с оценкой систолической и диастолической функции миокарда, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, 24-часовое суточное мониторирование ЭКГ, стресс-тест и, при необходимости, коронарография.

Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий проводили на «SIEMENS» Acuson X700 (Германия) линейным датчиком с частотой 7 МГц [20м].

Для оценки липидного спектра и маркеров воспаления изучали следующие параметры: общий холестерин (ОХ), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицериды (ТГ), высокочувствительный С-реактивный белок, биохимические показатели (АЛТ, АСТ, КФК) на анализаторе Daytona (Randox, Ireland). Коэффициент атерогенности (КАХ) определяли по следующей формуле: КАХ = (ОХ – ХС-ЛПВП)/ХС-ЛПВП (отн. ед). Уровень пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) определяли методом иммуноферментного анализа с использованием реактивов «Human Proprotein Convertase 9/PCSK9 ELISA Kit» (MULTI SCIENCE, China).

Генотипирование полиморфизма E670G (rs505151) PCSK9 проводили с использованием ПЦР-метода. Выделение геномной ДНК из периферической крови осуществляли при помощи набора для выделения ДНК «DiatomTM DNA Prep 200: Isogene, Россия» согласно протоколу фирмы производителя.

Для выявления полиморфизма E670G гена PCSK9 были использованы прямой 5`-CACGGTTGT GTCCCAAATGG-3` и обратный 5`-GAGAGGGACAAGTCGGAACC-3` праймеры (7). Праймеры для ПЦР были синтезированы компанией ООО «СибЭнзим» (Новосибирск, Россия).

Статистический анализ. При проведении статистического анализа полученных данных использованы возможности пакета статистического анализа Statistica 6.0. Полученные результаты представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (M±SD), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения. Если распределение изучаемых переменных отличалось от нормального, применяли непараметрические критерии анализа: критерий Вилькоксона для проверки различий между двумя выборками парных измерений; критерий Т Манна-Уитни для двух выборок. Для нахождения различий между качественными показателями использовали метод $\chi 2$, а также точный критерий Фишера для небольших выборок.

Соответствие эмпирического распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди-Вайнберга оценивали по критерию $\chi 2$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении частоты генотипов и аллелей полиморфизма E670G (rs505151) гена PCSK9 у пациентов с ГеСГ, не ГеСГ и здоровых лиц (табл. 1), количество аллелей G было в 2 раза выше в I группе (13,11.4%), чем во II (17,6.0%) и в 3 раза (1, 3.0%), чем у здоровых (контрольная группа), однако различия носили недостоверный характер. Частота изучаемых генотипов соответствовала равновесному распределению Харди-Вайнберга (P>0.05).

Таблица 1. Сравнение частоты генотипов и аллелей полиморфизма E670G (rs505151) гена PCSK9 у пациентов с ГеСГ, не ГеСГ и здоровых лиц (n, %)*

Генотипы и аллели	I, ГеСГ (n=57)	II, не ГеСГ (n=144)	Все пациенты (n=201)	III, здоровые (n=17)
AA	46 (80.7%)	128 (89.0%)	174 (86.6%)	16 (94.1%)
AG	9 (15.8%)	15 (10.3%)	24 (11.9%)	1 (5.9%)
GG	2 (3.5%)	1 (0.7%)	3 (1.5%)	0
A	101 (88.6%)	271 (94.0%)	372 (92.5%)	33 (97.0%)
G	13 (11.4%)	17 (6.0%)	30 (7.5%)	1 (3.0%)

** - различия недостоверны*

Сравнение результатов дуплексного сканирования сонных артерий у больных ГеСГ (табл. 2) показало, что толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий слева (1.14±0.18, P<0,01) и справа (1.15±0.16, P<0,01) была выше, чем в группе сравнения, 1.05±0.17 и 1.04±0.18, соответственно. Также, у них было большее количество атеросклеротических бляшек в левой (66.7% против 50,0%, P<0,05) и правой (68.4% против 43,0%, P<0,01) общей (ОСА) и внутренней (ВСА) сонных артериях. При этом средний % стеноза слева (43.4%) и справа (42.3%) был выше, чем в группе сравнения (28.3% и 27.2%, соответственно, P<0,05).

Таблица 2. Сравнительная характеристика структурно-функциональных изменений брахиоцефальных артерий у больных ИБС с ГеСГ и не ГеСГ (M±SD, n (%)

Параметры	I, ГеСГ (n=57)	II, не ГеСГ (n=144)
ТКИМ слева, мм	1.14±0.18**	1.05±0.17
ТКИМ справа, мм	1.15±0,16**	1.04±0.18
Наличие атеросклеротической бляшки слева (ОСА, ВСА)	38 (66.7%)*	72 (50.0%)
Наличие атеросклеротической бляшки справа (ОСА, ВСА)	39 (68.4%)**	62 (43.0%)
% стеноза слева (ОСА, ВСА)	43.4%*	28.3%
% стеноза слева (ОСА, ВСА)	42.3%*	27.2%

*Примечание: *,**,*** - P<0,05, P<0,01, P<0,001 достоверность различий между I и II группами*

При исследовании структурных изменений общей и внутренней сонных артерий с учётом особенностей распределения полиморфных вариантов E670G гена PCSK-9 было обнаружено, что у больных ГеСГ, носителей G-аллеля, наряду с более высокой частотой сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт, инсульт, аорто-коронарное шунтирование в анамнезе) достоверно чаще выявлялись атеросклеротические бляшки в сонных артериях: у 11 (100%, P<0,05), против 28 (61%), что также свидетельствует о большей выраженности мультифокального атеросклероза (табл. 3).

Важность оценки структурно-функционального состояния сонных артерий у больных ГеСГ подтверждается результатами корреляционного анализа. Как видно из таблицы 4, между величиной ТКИМ сонных артерий и частотой развития ИМ в анамнезе у больных ГеСГ имелась положительная корреляционная связь (r=0,38, P<0,05) что позволяет использовать ТКИМ в качестве важного прогностического маркера прогрессирования атеросклероза. Также повышение уровня глюкозы, концентрации PCSK-9 в крови и носительство аллеля G полиморфизма E670G гена PCSK-9 являются важными прогностическими маркерами поражения ТКИМ сонных артерий и, следовательно, риска развития ССО (табл. 4).

Таблица 4. Оценка корреляционной связи между исходными клиническими параметрами и толщиной комплекса интима-медиа у больных ГеСГ

№	Параметры	r Спирмена	P
1	Возраст	-0,09	НД
2	Мужской пол	0,28	НД
3	Сахарный диабет	0,25	НД
4	Инфаркт миокарда	0,38	<0,05
5	Общий холестерин	0,07	НД
6	ХС ЛПНП	0,15	НД
7	ТГ	0,02	НД
8	ХС ЛПВП	-0,07	НД
9	КА	0,21	НД
10	Глюкоза в крови	0,29	<0,05
11	вчСРБ	0,05	НД
12	PCSK-9	0,31	<0,05
13	Носительство G-аллеля	0,39	<0,05

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что полиморфизмы генов, регулирующих LDL-рецепторы, уровень PCSK9 и ApoB наиболее часто являются генетической причиной развития ГеСГ. При этом, по данным литературы, в большинстве случаев именно генетические полиморфизмы loss-of-function (LOF), связанные со снижением уровня PCSK9, в частности, R46L (rs11591147), признаются ведущими регуляторами его действия [13,14].

Таблица 3. Сравнение исходных клинико-гемодинамических показателей у пациентов с ГеСГ и не ГеСГ в зависимости от носительства аллеля G E670G (rs505151) полиморфизма гена PCSK9 (M ± SD, n (%)

Параметры	I, ГеСГ (n=57)		II, не ГеСГ (n=144)	
	AA (n=46)	AG + GG (n=11)	AA (n=128)	AG + GG (n=16)
Средний возраст, годы	48.7±10,1	51.8±9,0	61.6±9.8	59.4±9.0
Пол (муж/жен)	17/29 (37%/63%)	7/4 (64%/36%)	59/69 (46%/54%)	11/5 (69%/31%)
АГ, n (%)	41 (89%)	11 (100%)	111 (87%)	15 (94%)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	21 (45.6%)	9 (82.0%)*	37 (29.0%)	5 (31.0%)
Инсульт в анамнезе, n (%)	3 (6.5%)	3 (27.3%)*	3 (2.3%)	1 (6.2%)
Аорто-коронарное шунтирование	1 (2.2%)	4 (36.4%)***	8 (6.25%)	2 (12.5%)
Чрескожные коронарные вмешательства	13 (28.0%)	5 (45.5%)	21 (16.4%)	3 (19.0%)
ТКИМ слева, мм	1.11±0.15	1.17±0.21	1.04±0.14	1.06±0.20
ТКИМ справа, мм	1.13±0.14	1.17±0.18	1.03±0.17	1.05±0.19
Наличие атеросклеротической бляшки слева (ОСА, ВСА)	28 (61.0%)	10 (91.0%)	65 (50.8%)	7 (43.8%)
Наличие атеросклеротической бляшки справа (ОСА, ВСА)	28 (61.0%)	11 (100%)*	55 (43.0%)	7 (43.8%)
% стеноза слева (ОСА, ВСА)	42.2%	45.7%	25.2%	31.4%
% стеноза слева (ОСА, ВСА)	39.8%	46.9%	24.9%	29.5%

*Примечание: *,**,*** - P<0,05, P<0,01, P<0,001 достоверность различий между AA- и G-носителями*

Вместе с тем, однонуклеотидный полиморфизм E670G (rs505151) гена PCSK9 распознан во многих исследованиях, как ведущая усиливающая («gain-of-function», GOF) мутация в увеличении концентрации ХС ЛПНП в крови, особенно у мужчин (9,10). Так, например, Chen et al. [9] исследовали генетические полиморфизмы, повышающие функцию PCSK9 (GOF) у пациентов, участвовавших в исследовании эффективности флувастатина – LCAS. Они обнаружили, что носительство G-аллели генотипа 23968A>G (E670G) ассоциировало с увеличением ХС ЛПНП и коронарным атеросклерозом. Своё наблюдение они подтвердили в исследовании TexGen среди популяции с нормальным уровнем ХС ЛПНП (средний уровень ХС ЛПНП 108 мг/дл), в котором частота аллеля G была ниже, чем в исследовании LCAS (0,043 против 0,074; χ^2=5,5; P=0,019), а GG-генотип отсутствовал среди обследованных. В другом исследовании Evans and Beil [10] изучили частоту встречаемости 23968A>G (E670G) полиморфизма гена PCSK9 у пациентов, обратившихся в амбулаторное отделение госпиталя Университета Гамбург. Ими установлена связь носительства аллеля G с повышением уровня ХС ЛПНП, но только среди мужчин в Европейской популяции. В ряде исследований также установлена связь носительства G-аллели генотипа 23968A>G (E670G) с увеличением ТКИМ сонных артерий [15] и степени коронарного атеросклероза [16]. Однако это не подтвердилось в некоторых исследованиях [17]. Также в литературе указывается на связь E670G полиморфизма гена PCSK9 с увеличением риска инсульта, вызванного атеросклерозом крупных артерий [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в узбекской популяции установлена прямая корреляционная связь между инфарктом миокарда в анамнезе, толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий, повышением концентрации PCSK-9 в крови и носительством аллеля G полиморфизма E670G гена PCSK-9, что позволяет использовать их в качестве прогностических маркеров риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Santos RD, Miname MH. Increased subclinical atherosclerosis burden in familial hypercholesterolemia phenotype: What do genetic defects tell us and what are the clinical implications? Atherosclerosis. 2017 Aug;263:316-317. doi: 10.1016/j. atherosclerosis.2017.06.004. Epub 2017 Jun 12.*
2. *Abifadel M1, Rabès JP, Devillers M, Munnich A, Erlich D, Junien C, Varret M, Boileau C. Mutations and polymorphisms in the proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) gene in cholesterol metabolism and disease. Hum Mutat. 2009 Apr;30(4):520-9. doi: 10.1002/humu.20882.*
3. *Abifadel M, Varret M, Rabe`s JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, Cruaud C, Benjannet S, Wickham L, Erlich D, Derre´ A, Ville´ger L, Farnier M, Beucler I, Bruckert E, Chambaz J, Chanu B, Lecerf JM, Luc G, Moulin P, Weissenbach J, Prat A, Krempf M, Junien C, Seidah NG, Boileau C. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. 2003 Nat Genet 34:154-156*
4. *Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. 2006. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. N Engl J Med. 354(12):1264-72.*
5. *Allard D, Amsellem S, Abifadel M, Trillard M, Devillers M, Luc G, Krempf M, Reznik Y, Girardet JP, Fredenrich A, Junien C, Varret M, Boileau C, Benlian P, Rabes JP. Novel mutations of the PCSK9 gene cause variable phenotype of autosomal dominant hypercholesterolemia. Hum Mutat 2005;26:497.*
6. *Park SW, Moon YA, Horton JD. 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):50630–8.*
7. *Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. J Lipid Res 2009;50(Suppl):S172–7.*
8. *Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA, Kinch L, Grishin NV, Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. Am J Hum Genet 2006 79:514-523*
9. *Chen SN, Ballantyne CM, Gotto Jr AM, Tan Y, Willerson JT, Marian AJ. A common PCSK9 haplotype, encompassing the E670G coding single nucleotide polymorphism, is a novel genetic marker for plasma low-density lipoprotein cholesterol levels and severity of coronary atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 2005;45(10):1611–9.*
10. *Evans D, Beil FU. The E670G SNP in the PCSK9 gene is associated with polygenic hypercholesterolemia in men but not in women. BMC Med Genet 2006;7:66.*
11. *Scartezini M, Hubbart C, Whittall RA, Cooper JA, Neil AH, Humphries SE. The PCSK9 gene R46L variant is associated with lower plasma lipid levels and cardiovascular risk in healthy U.K. men. Clin Sci (Lond) 2007;113(11):435–41.*
12. *Polisecki E, Peter I, Robertson M, et al. Genetic variation at the PCSK9 locus moderately lowers low-density lipoprotein cholesterol levels, but does not significantly lower vascular disease risk in an elderly population. Atherosclerosis 2008;200(1):95–101.*
13. *Lakoski SG, Lagace TA, Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Genetic and metabolic determinants of plasma PCSK9 levels. J Clin Endocrinol Metab. 2009. № 94 (July (7)). – P. 2537–43.*
14. *Pott J, Schlegel V, Teren A, Horn K, Kirsten H, Bluecher C, Kratzsch J, Loeffler M, Thiery J, Burkhardt R, Scholz M. Genetic Regulation of PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9) Plasma Levels and Its Impact on Atherosclerotic Vascular Disease Phenotypes. Circ Genom Precis Med. 2018; 11: e001992. DOI: 10.1161/CIRCGEN.117.001992*
15. *Norata GD, Garlaschelli K, Grigore L, Raselli S, Tramontana S, Meneghetti F, et al. Effects of PCSK9 variants on common carotid artery intima media thickness and relation to ApoE alleles. Atherosclerosis. 2008; 208(1):177–182. [PubMed]*
16. *Dilare Adi, Xiang Xie, Fen Liu, Yi-Tong Ma, Mayila Abudoukelimu, Yun Wu, Yong An, Yi-Ning Yang, Xiao-Mei Li, Zhen-Yan Fu, Yong-Tao Wang, Bang-Dang Chen. Relationships between genetic polymorphisms of E670G in PCSK9 gene and coronary artery disease: a meta-analysis. Int J Clin Exp Med. 2015; 8(8): 13251–13258.*
17. *Kotowski IK, Pertsemlidis A, Luke A, Cooper RS, Vega GL, Cohen JC, et al. A spectrum of PCSK9 alleles contributes to plasma levels of low-density lipoprotein cholesterol. Am J Hum Genet. 2006; 78(3):410–422. [PMC free article] [PubMed]*
18. *Abboud S, Karhunen PJ, Lutjohann D, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) gene is a risk factor of large-vessel atherosclerosis stroke. PLoS ONE 2007;2(10):e1043.*

Принята к печати: 21.06.2019 г.

https://doi.org/10.38109/2225-1685-2019-3-34-41

Check for updates

Alieva R.B., Hoshimov S.U., Ahmedova Sh.S., Bekmetova F.M., Shek A.B., Kurbanov R.D.

ASSOCIATION OF THE GENETIC POLYMORPHISM E670G OF THE PCSK-9 AND THE SEVERITY OF THE CAROTID ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH HETEROZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA IN THE UZBEK POPULATION

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Cardiology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan

ABSTRACT

Objective: to study the severity of carotid artery atherosclerosis in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia in the Uzbek population, depending on the level of PCSK-9 and the genetic polymorphism E670G of the PCSK-9 gene.

Material and methods. The study included 57 patients with chronic stable coronary artery disease (SCAD) and familial heterozygous hypercholesterolemia (HeFH, group I). The comparison group consisted of 144 patients with SCAD without HeFH divided into two subgroups: A – statin free before the research (n=63) and B (n=81) who took it as outpatients; control group consisted of 17 healthy people. The level of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK-9) was measured with Human Proprotein Convertase 9/PCSK9 ELISA Kit (MULTI SCIENCE, China). The genetic typing of PCSK9 E670G (rs505151) polymorphism was performed by means of the PCR-RFLP method.

Results. A comparison of the results of duplex scanning of carotid arteries in patients with HeFH showed that the carotid intima-media thickness (CIMT) on the left (1.14±0.18 mm, P<0.01) and on the right (1.15±0.16 mm, P<0.01) was higher, than in the comparison group: 1.05±0.17 mm and 1.04±0.18 mm, respectively. The studies revealed a positive correlation between the incidence of Myocardial infarction (MI) in the history in patients with HeFH and the (r=0.38, P<0.05). The CIMT also correlated with an increase in the concentration of PCSK9 (r = 0.31, P <0.05) in the blood and the carriage of the G allele of polymorphism E670G (r = 0.39, P <0.05) of the PCSK9 gene.

Conclusion. In patients with heterozygous familial hypercholesterolemia in the Uzbek population a direct correlation was established between Myocardial infarction in the history, the carotid intima-media thickness, an increase in the concentration of PCSK-9 in the blood and the carriage of the G allele of E670G polymorphism of the PCSK9 gene, that allows them to be used as prognostic markers for the risk of development of cardiovascular complications.

Keywords: *heterozygous familial hypercholesterolemia, E670G polymorphism of PCSK-9 gene, carotid atherosclerosis.*

Information about authors:

Alieva Rano Burkhanovna	research associate at IHD Laboratory of the Republican Specialized Center of Cardiology (RSCC of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan), (99871) 2373415
Khoshimov Shavkat Urazalievich	Cand. Med., senior research associate at IHD Laboratory of the RSCC of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, (99871) 2373415
Akhmedova Shokhista Saidamanovna	Cand. Med., research associate at IHD Laboratory of the RSCC of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, (99871) 2373415
Bekmetova Feruza Matsapayevna	MD, leading research associate at IHD Laboratory of the RSCC of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, (99871) 2373415
Kurbanov Ravshanbek Davlatovich	Dr. Med. Sc., Member of the Academy of Science of the Republic of Uzbekistan, Director of the RSCC of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (99871) 2373816
Corresponding author: Shek Aleksandr Borisovich	MD, Head of IHD Laboratory of the RSCC of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Phone (99871) 2373816, (99871) 2373367, 4, Osyo Street, Mirzo-Ulugbeksky, Tashkent, 100052 (99871) 2341667, E-mail: cardiocenter@mail.ru, shek-999@mail.ru

✉ **cardiocenter@mail.ru, shek-999@mail.ru**

For citation: Алиева Р.Б., Хошимов Ш.У., Ахмедова Ш.С., Бекметова Ф.М., Шек А.Б., Курбанов Р.Д. Влияние полиморфизма E670G гена PCSK9 на степень атеросклероза сонных артерий у больных гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в узбекской популяции. Евразийский кардиологический журнал. 2019, Сентябрь 25; 3:34-37 [Trans. into Eng. ed.: Alieva R.B., Hoshimov S.U., Ahmedova Sh.S., Bekmetova F.M., Shek A.B., Kurbanov R.D. Assotiation of the genetic polymorphism E670G of the PCSK-9 and the severity of the carotid atherosclerosis in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia in Uzbek population. Eurasian heart journal. 2018, September 25; 3:38-41]

AHeterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH) is known to be one of the most common hereditary disorders in the world. 1 out of 500 people in the population suffer from it, while for the homozygous form the figure is 1 out of 1 million. In 90% of the cases, the disorder is associated with mutation in the LDL receptor-coding (LDL-R) gene, in 5–10% of the cases – in the apolipoprotein B gene, and 1-2% of the cases – in the proprotein convertase subtilisin-kexin Type 9 (PCSK9) gene (1). Increased blood PCSK9 level is common for all the HeFH genetic variations, and the use of monoclonal antibodies that inactivate PCSK9 is a successful treatment approach in hypercholesterolemia.

In 2003, Abifadel et al. discovered several variations of mutation in the PCSK9 gene, some of which were classified as «gain-of-function» (GOF), i.e., causing hypercholesterolemia, while the others were classified as «loss of function» (LOF), i.e., associated with reduction in cholesterol level and decrease in IHD risk [2,3,4,5].

PCSK9 plays an important part in blood cholesterol level regulation and thus affects atherosclerosis processes [6,7]. The loss of function (LOF) variations in PCSK9 genetic polymorphisms (Y142X and C679X) cause reduction in the PCSK9 synthesis or secretion in cell cultures, which is associated with a considerable decrease in plasma PCSK9 concentration [8]. While a number of studies have shown the association between the gain of function (GOF) of E670G genetic polymorphism of the PCSK-9 gene and the lipid profile and severity of coronary atherosclerosis [9,10], others failed to prove this [11,12].

In view of the above, **the Aim of the research was to** study the structural and functional changes in the carotid arteries in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia, considering the level of PCSK-9 and of E670G genetic polymorphism of the PCSK-9 gene.

MATERIALS AND METHODS

57 patients with chronic stable coronary artery disease (SCAD) and heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH, group I) were included. The comparison group included 144 patients with IHD but without HeFH (group II); control group consisted of 17 healthy people.

To verify the diagnosis and assess the patients' clinical condition severity, the following risk factors were evaluated: increased blood pressure (BP), smoking, BMI, diabetes mellitus as well as structural and functional parameters: 12-lead ECG, echocardiography assessing the myocardium systolic and diastolic functions, ultrasound examination of brachiocephalic arteries, 24-hour ECG monitoring, stress test, and, where necessary, coronary angiography.

An ultrasound examination of the brachiocephalic arteries was conducted using SIEMENS Acuson X700 (Germany), by a linear sensor with a frequency of 7 MHz [20 m].

To assess the lipid profile and inflammation markers, the following parameters were studied: total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglycerides (TG), ultra-sensitive C-reactive protein, biochemical parameters (ALT, AST, CPK). A Daytona analyzer (Randox, Ireland) was used for this purpose. To determine the atherogenic index (AIX), the following equation was used: AIX = (TC – HDL-C)/HDL-C (ru). The level of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) was determined by means of enzyme-linked immunoassay using the reagents Human Proprotein Convertase 9/PCSK9 ELISA Kit (MULTI SCIENCE, China).

The E670G (rs505151) polymorphism of PCSK9 was genotyped using the PCR-RFLP method. The genomic DNA was isolated from the peripheral blood using the DNA extraction kit DiatomTM DNA Prep 200: Isogene, Russia, in accordance with the manufacturer's protocol.

To identify the E670G polymorphism of the PCSK9 gene, forward 5`-CACGGTTGT GTCCCAAATGG-3` and reverse 5`-GAGAGGGACAAGTCGGAACC-3`primers were used (7). The PCR primers were synthesized by SibEnzyme Ltd (Novosibirsk, Russia).

Statistical analysis. The Statistica 6.0 advanced statistical analysis package was used for the statistical analysis of the data. The obtained data was presented as

mean and standard deviation (m±SD), where the statistical significance of the obtained measurements for compared mean values was determined by the Student's t-test (t) with calculated error probability (p) to check normality of the distribution. If the distribution of studied variables differed from the normal distribution, the non-parametric analysis tests, Wilcoxon signed-rank, to compare two related samples, matched samples, or repeated measurements, and Mann-Whitney T-test

for two samples was used. In order to find differences between qualitative statistical measures, the $\chi 2$ method was used together with the Fisher's exact test for small samples. The empirical genotype frequency distribution conformance to the theoretically expected Hardy-Weinberg equilibrium was checked by the $\chi 2$ test.

RESULTS

According to the comparison of the frequencies of E670G (rs505151) polymorphism genotypes and alleles in HeFH patients vs non-HeFH patients vs healthy persons (Table 1), the number of G alleles in Group I (13, 11.4%) was twice as high as in Group II (17, 6.0%) and threefold than in the healthy (1, 3.0%) group, but the differences were not significant.

The frequency of the genotypes studied corresponded to the Hard-Weinberg equilibrium distribution (P>0.05).*- Non-significant differences available

Table 1. E670G (rs505151) Polymorphism Genotype and Alleles of PCSK9 Gene in HeFH Patients vs Non-HeFH Patients vs Healthy Persons (n, %)*

Genotypes and alleles	I, HeFH (n=57)	II, non-HeFH (n=144)	All patients (n=201)	III, healthy (n=17)
AA	46 (80.7%)	128 (89.0%)	174 (86.6%)	16 (94.1%)
AG	9 (15.8%)	15 (10.3%)	24 (11.9%)	1 (5.9%)
GG	2 (3.5%)	1 (0.7%)	3 (1.5%)	0
A	101 (88.6%)	271 (94.0%)	372 (92.5%)	33 (97.0%)
G	13 (11.4%)	17 (6.0%)	30 (7.5%)	1 (3.0%)

**- Non-significant differences available*

According to the results of carotid artery ultrasound examination in HeFH patients (Table 2), the carotid intima-media thickness (CIMT) on the left (1.14±0.18, P<0.01) and on the right (1.15±0.16, P<0.01) exceeded the same values of the comparison group: 1.05±0.17 and 1.04±0.18, respectively. Moreover, the HeFH patients had more atherosclerotic plaques in the left (66.7% vs 50.0%, P<0.05) and right (68.4% vs 43.0%, P<0.01) common (CCA) and internal (ICA) carotid arteries. Stenosis % on the left (43.4%) and on the right (42.3%) was also higher than in the comparison group (28.3% and 27.2%, respectively, P<0.05).

The study of structural changes in the common and internal carotid arteries considering the specifics of distribution of PCSK-9 gene E670G polymorphic variants revealed that besides the higher frequency of cardiovascular complications (History of myocardial infarction, stroke, coronary artery bypass grafting) the HeFH patients – G allele carriers had significantly higher incidence of atherosclerotic plaques in the carotid arteries: 11 (100%, P<0.05) vs 28 (61%), which also indicates higher severity of multifocal atherosclerosis (Table 3).

Table 2. Comparative Analysis of the Structural and Functional Parameters of Brachiocephalic Artery Changes in HeFH and non-HeFH patients with IHD (M±SD, n (%)

Parameters	I, HeFH (n=57)	II, non-HeFH (n=144)
CIMT on the left, mm	1.14±0.18**	1.05±0.17
CIMT on the right, mm	1.15±0,16**	1.04±0.18
Atherosclerotic plaque on the left (CCA, ICA)	38 (66.7%)*	72 (50.0%)
Atherosclerotic plaque on the right (CCA, ICA)	39 (68.4%)**	62 (43.0%)
stenosis % on the left (CCA, ICA)	43.4%*	28.3%
stenosis % on the left (CCA, ICA)	42.3%*	27.2%

*Note: *,**,*** - P<0.05, P<0.01, P<0.001 significance of differences between Groups I and II*

The importance of assessing the structural and functional condition of carotid arteries in HeFH patients is confirmed by correlation analysis. As is seen from Table 4, there was a positive correlation (r=0.38, P<0.05) between CIMT and MI history in HeFH patients, which makes it possible to use the CIMT value as an important predictive marker for atherosclerosis progression. Increased glucose level and blood PCSK-9 concentration and the PCSK-9 gene E670G polymorphism G-allele carriage also represent important predictive markers for carotid artery lesions and thus, for the risk of cardiovascular complications (Table 4).

DISCUSSION

The polymorphisms of LDL-receptor-, PCSK9- and ApoB-regulation genes are known to be the most frequent genetic causes of HeFH development. According to published data, in most cases, loss-of-function (LOF) genetic polymorphisms associated with a PCSK9 level decrease, particularly, R46L (rs11591147), are considered the leading regulators of its action [13,14].

Table 4. Assessment of the Correlation between Initial Clinical Parameters and Intima-Media Complex Thickness in HeFH Patients

Item	Parameters	Spearman r	P
1	Age	-0,09	НД
2	Male sex	0,28	НД
3	Diabetes mellitus	0,25	НД
4	Myocardial infarction history	0,38	<0,05
5	Total cholesterol	0,07	НД
6	LDL-C	0,15	НД
7	TG	0,02	НД
8	HDL-C	-0,07	НД
9	AI	0,21	НД
10	Blood glucose	0,29	<0,05
11	Hs-CRP	0,05	НД
12	PCSK-9	0,31	<0,05
13	G-carriage	0,39	<0,05

Meanwhile, the single-nucleotide E670G (rs505151) polymorphism of the PCSK9 gene has been recognized in many studies as the leading «gain-of-function» (GOF) mutation in the rise in blood LDL-C concentration, especially in males [9,10]. For example, Chen et al. [9] studied genetic polymorphisms enhancing the PCSK9 function (GOF) in patients who participated in a study of Fluvastatin-LCAS efficiency. According to their data, the 23968A>G (E670G) genotype G-allele carriage is associated with increased LDL-C level and coronary atherosclerosis. They confirmed their observation in the TexGen study of a population with normal LDL level (average LDL-C level of 108 mg/dL), in which the G allele frequency was lower than in the LCAS study (0.043 vs 0.074; χ^2=5.5; P=0.019), and GG-genotype was absent in the sample. In another study, Evans and Beil [10] studied the frequency of PCSK9 gene 23968A>G (E670G) polymorphism in patients of the outpatient department of University Medical Center Hamburg-

Table 3. Comparison of Initial Clinical Hemodynamic Parameters in HeFH and non-HeFH Patients as a Function PCSK9 Gene E670G (rs505151) Polymorphism Allele G Carriage (M ± SD, n (%)

Parameters	I, HeFH (n=57)		II, non-HeFH (n=144)	
	AA (n=46)	AG + GG (n=11)	AA (n=128)	AG + GG
Mean age, years	48.7±10,1	51.8±9,0	61.6±9.8	59.4±9.0
Gender (male/female)	17/29 (37%/63%)	7/4 (64%/36%)	59/69 (46%/54%)	11/5 (69%/31%)
AH, n (%)	41 (89%)	11 (100%)	111 (87%)	15 (94%)
History of myocardial infarction, n (%)	21 (45.6%)	9 (82.0%)*	37 (29.0%)	5 (31.0%)
History of stroke, n (%)	3 (6.5%)	3 (27.3%)*	3 (2.3%)	1 (6.2%)
Coronary artery bypass grafting	1 (2.2%)	4 (36.4%)***	8 (6.25%)	2 (12.5%)
Percutaneous coronary interventions	13 (28.0%)	5 (45.5%)	21 (16.4%)	3 (19.0%)
CIMT on the left, mm	1.11±0.15	1.17±0.21	1.04±0.14	1.06±0.20
CIMT on the right, mm	1.13±0.14	1.17±0.18	1.03±0.17	1.05±0.19
Atherosclerotic plaque on the left (CCA, ICA)	28 (61.0%)	10 (91.0%)	65 (50.8%)	7 (43.8%)
Atherosclerotic plaque on the right (CCA, ICA)	28 (61.0%)	11 (100%)*	55 (43.0%)	7 (43.8%)
stenosis % on the left (CCA, ICA)	42.2%	45.7%	25.2%	31.4%
stenosis % on the left (CCA, ICA)	39.8%	46.9%	24.9%	29.5%

*Note: *,**,*** – P<0.05, P<0.01, P<0.001 significance of differences between AA- and G-carriers*

Eppendorf. The researchers found the association between G-allele carriage and increased LDL-C level for the European population (males only). A number of studies also revealed the association between 23968A>G (E670G) genotype G-allele carriage with increased CIMT [15] and coronary atherosclerosis severity [16]. However, this has not been confirmed in some of the studies [17]. There are also reports on the association between PCSK9 gene E670G polymorphism and increased risk of stroke caused by large-artery atherosclerosis [18].

CONCLUSION

The patients of the Uzbek population with heterozygous familial hypercholesterolemia showed a direct correlation between the history of myocardial infarction, carotid intima media complex thickness, increased blood PCSK-9 concentration and the carriage of the PCSK-9 gene E670G polymorphism G-allele, which makes it possible to use these as prognostic markers for the risk of cardiovascular complications.

REFERENCES

1. *Santos RD, Miname MH. "Increased subclinical atherosclerosis burden in familial hypercholesterolemia phenotype: What do genetic defects tell us and what are the clinical implications?" Atherosclerosis. 2017 Aug;263:316-317. doi: 10.1016/j. atherosclerosis.2017.06.004. Epub 2017 Jun 12.*
2. *Abifadel M1, Rabès JP, Devillers M, Munnich A, Erlich D, Junien C, Varret M, Boileau C. "Mutations and polymorphisms in the proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) gene in cholesterol metabolism and disease," Hum Mutat. 2009 Apr;30(4):520-9. doi: 10.1002/humu.20882.*
3. *Abifadel M, Varret M, Rabe`s JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, Cruaud C, Benjannet S, Wickham L, Erlich D, Derre´ A, Ville´ger L, Farnier M, Beucler I, Bruckert E, Chambaz J, Chanu B, Lecerf JM, Luc G, Moulin P, Weissenbach J, Prat A, Krempf M, Junien C, Seidah NG, Boileau C. "Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia," 2003 Nat Genet 34:154-156*
4. *Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. 2006. "Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease," N Engl J Med. 354(12):1264-72.*
5. *Allard D, Amsellem S, Abifadel M, Trillard M, Devillers M, Luc G, Krempf M,*

Reznik Y, Girardet JP, Fredenrich A, Junien C, Varret M, Boileau C, Benlian P, Rabes JP. "Novel mutations of the PCSK9 gene cause variable phenotype of autosomal dominant hypercholesterolemia," Hum Mutat 2005;26:497.

6. *Park SW, Moon YA, Horton JD. 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):50630–8.*
7. *Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. "PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism," J Lipid Res 2009;50(Suppl):S172–7.*
8. *Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA, Kinch L, Grishin NV, Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. "Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote," Am J Hum Genet 2006 79:514-523*
9. *Chen SN, Ballantyne CM, Gotto Jr AM, Tan Y, Willerson JT, Marian AJ. "A common PCSK9 haplotype, encompassing the E670G coding single nucleotide polymorphism, is a novel genetic marker for plasma low-density lipoprotein cholesterol levels and severity of coronary atherosclerosis," J Am Coll Cardiol 2005; 45(10):1611–9.*
10. *Evans D, Beil FU. "The E670G SNP in the PCSK9 gene is associated with polygenic hypercholesterolemia in men but not in women" BMC Med Genet 2006;7:66.*
11. *Scartezini M, Hubbart C, Whittall RA, Cooper JA, Neil AH, Humphries SE. "The PCSK9 gene R46L variant is associated with lower plasma lipid levels and cardiovascular risk in healthy U.K. men," Clin Sci (Lond) 2007;113(11):435–41.*
12. *Polisecki E, Peter I, Robertson M, et al. "Genetic variation at the PCSK9 locus moderately lowers low-density lipoprotein cholesterol levels, but does not significantly lower vascular disease risk in an elderly population," Atherosclerosis 2008;200(1):95–101.*
13. *Lakoski SG, Lagace TA, Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. "Genetic and metabolic determinants of plasma PCSK9 levels," J Clin Endocrinol Metab. 2009. № 94 (July (7)). – P. 2537–43.*
14. *Pott J, Schlegel V, Teren A, Horn K, Kirsten H, Bluecher C, Kratzsch J, Loeffler M, Thiery J, Burkhardt R, Scholz M. "Genetic Regulation of PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9) Plasma Levels and Its Impact on Atherosclerotic Vascular Disease Phenotypes" Circ Genom Precis Med. 2018; 11: e001992. DOI: 10.1161/CIRCGEN.117.001992*
15. *Norata GD, Garlaschelli K, Grigore L, Raselli S, Tramontana S, Meneghetti F, et al. "Effects of PCSK9 variants on common carotid artery intima media thickness and relation to ApoE alleles," Atherosclerosis. 2008; 208(1):177–182. [PubMed]*
16. *Dilare Adi, Xiang Xie, Fen Liu, Yi-Tong Ma, Mayila Abudoukelimu, Yun Wu, Yong An, Yi-Ning Yang, Xiao-Mei Li, Zhen-Yan Fu, Yong-Tao Wang, Bang-Dang Chen. "Relationships between genetic polymorphisms of E670G in PCSK9 gene and coronary artery disease: a meta-analysis" Int J Clin Exp Med. 2015; 8(8): 13251–13258.*
17. *Kotowski IK, Pertsemlidis A, Luke A, Cooper RS, Vega GL, Cohen JC, et al. "A spectrum of PCSK9 alleles contributes to plasma levels of low-density lipoprotein cholesterol," Am J Hum Genet. 2006; 78(3):410–422. [PMC free article] [PubMed]*
18. *Abboud S, Karhunen PJ, Lutjohann D, et al. "Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) gene is a risk factor of large-vessel atherosclerosis stroke," PLoS ONE 2007;2(10):e1043.*

Accepted for printing: June 21, 2019

https://doi.org/10.38109/2225-1685-2019-3-42-48

Check for updates

Баев В.М.[1], Вагапов Т.Ф.[2]

ВЫРАЖЕННОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕН У МУЖЧИН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

[1]ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия.
[2]ФКУЗ «МСЧ МВД России по Пермскому краю», Пермь, Россия

РЕЗЮМЕ

Целью исследования – изучение влияния степени артериальной гипертензии (АГ) на тяжесть клинических проявлений хронических заболеваний вен (ХЗВ) нижних конечностей у мужчин трудоспособного возраста.

Материал и методы. Выполнен сравнительный анализ клинической выраженности и тяжести ХЗВ (диагностированных по CEAP) при помощи шкалы VCSS двух групп больных мужского пола с АГ в возрасте 30-55 лет. 1 группа – 40 пациентов с 1 степенью АГ (САД 143(140-147) мм рт. ст., ДАД 92(90-95) мм рт. ст.) и 2 группа – 34 пациента с 2 и 3 степенью АГ (САД 164(156-179) мм рт. ст., ДАД 107(101-109) мм рт. ст.). Сравнение долей выполнено с помощью таблицы сопряженности с использованием критерия X^2.

Результаты. Среди наблюдаемых пациентов были зарегистрированы такие симптомы ХЗВ как боль, варикозно расширенные вены, отек и гиперпигментация. Более тяжелые признаки не отмечены. У пациентов с 2 и 3 степенью АГ чаще диагностировали боль (p=0,047) и отек (p=0,002), чем у пациентов с 1 степенью АГ.

Заключение. Тяжесть артериальной гипертензии ухудшает клинику ХЗВ у мужчин 30-55 лет.

Ключевые слова: *артериальная гипертензия, хронические заболевания вен, мужчины.*

Сведения об авторах:

Вагапов Тимур Фаритович	заместитель начальника госпиталя. ORCID ID:0000-0003-2849-4236. 614064. Пермь, ул. Героев Хасана, 47А. Тел. +7(952)322-68-19. E-mail:Timur.vagapov-perm@yandex.ru.
Автор, ответственный за связь с редакцией: Баев Валерий Михайлович	д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи факультета ДПО. ORCID ID:0000-0001-9283-8094. 614990. Пермь, ул. Петропавловская 26. Тел. (342)249-91-14. E-mail:VMBaev@Hotmail.com.

✉ **VMBaev@Hotmail.com**

Для цитирования: Баев В.М., Вагапов Т.Ф. Выраженность клинических проявлений хронических заболеваний вен у мужчин в зависимости от степени артериальной гипертонии. Евразийский кардиологический журнал. 2019, Сентябрь 25; 3:42-45 [Trans. into Eng. ed.: Baev V.M., Vagapov T.F. The severity of the clinical manifestations of chronic venous diseases in men, depending on the degree of arterial hypertension. Eurasian Heart Journal. 2019, September 25; 3:46-48]

ВВЕДЕНИЕ

В вопросах диагностики и эффективного лечения артериальной гипертензии (АГ) современная медицина продвинулась вперед и реально снизила смертность среди населения от сердечно-сосудистых катастроф [1]. Но остаются малоизученными некоторые проблемы, например, коморбидность АГ с хроническими заболеваниями вен (ХЗВ) нижних конечностей, которая также характеризующуюся высокой инвалидизацией и смертностью [2,3]. Результаты научных исследований в данной области показали не только увеличение частоты жалоб и объективных признаков ХЗВ у пациентов с АГ, но и нарушения функциональных и структурных параметров венозного кровообращения нижних конечностей [4,5]. Известно, что частота встречаемости ХЗВ зависит от тонуса артериального русла, и увеличивается как при артериальной гипотензии, так и при гипертензии [5,6]. Однако механизмы коморбидности АГ и ХЗВ все еще остаются малоизученными и, в частности, неизвестно, есть ли зависимость между тяжестью АГ и выраженностью признаков ХЗВ.

Цель исследования – изучение влияния степени артериальной гипертензии (АГ) на тяжесть клинических проявлений хронических заболеваний вен (ХЗВ) нижних конечностей у мужчин трудоспособного возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объект и объем исследования – 74 больных мужского пола с АГ. Предмет исследования – выраженность и тяжесть ХЗВ. Тип исследования – одномоментный. Критерии включения – пациенты мужского пола с АГ в возрасте 30-55 лет. Критерии исключения: употребление наркотиков; онкологические заболевания; эндокринные заболевания (сахарный диабет, гипотиреоз, патология надпочечников); острые и хронические заболевания дыхательной системы; перенесенные острые респираторно-вирусные инфекции в течение последних 2-х недель; острые инфекционные заболевания; острые и хронические заболевания почек (пиелонефрит, гломерулонефрит); дифференцированные дисплазии соединительной ткани; анемии; гепатиты; цирроз печени; панкреатиты; язва желудка и двенадцатиперстной кишки; профессиональные спортсмены;

Таблица 1. Характеристика наблюдаемых пациентов, n=74

Параметр	Me (Q_1-Q_3)
Возраст, лет	41(36-44)
САД, мм рт. ст.	146(140-153)
ДАД, мм рт. ст.	96(90-100)

Примечание: Me – медиана, Q_1-25 персентиль, Q_3 – 75 персентиль

переломы и операции на нижних конечностях; травмы позвоночника и головного мозга; органические заболевания центрального нервной системы и спинного мозга, хроническая сердечная недостаточность. Основные характеристики наблюдаемых пациентов с АГ представлены в таблице 1.

Чаще всего регистрировали 1 степень АГ среди пациентов (табл. 2).

Среди 74 наблюдаемых пациентов были зарегистрированы такие симптомы ХЗВ, как боль (36%), варикозно расширенные вены (24%), отек (31%) и гиперпигментация (0,3%). Более тяжелые проявления не отмечены.

АГ диагностировали на основании критериев ESH/ESC [7] и Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (САД 140 мм рт. ст. и выше и/или ДАД 90 мм рт. ст. и выше) [2]. Сформированы две группы: 1 группа, состоящая из пациентов с 1 степенью АГ (40 человек) и 2 группа, состоящая из числа пациентов 2 и 3 степени АГ (34 человека). Выраженность и тяжесть ХЗВ определяли по сумме баллов, полученных с использованием шкалы клинической тяжести заболевания (Venous Clinical Severity Score – VCSS), разработанной в дополнении к CEAP [8]. Для этого регистрировали субъективные данные, данные объективного осмотра согласно классификации CEAP [9,10] и данных ультразвукового исследования. Неполноценность большой подкожной вены (БПВ) и малой подкожной вены (МПВ), как параметр шкалы, оценивали по наличию патологических рефлюксов при ангиоскопии сканером (продолжительность более 0, 5 сек), наличию извитости в бассейне БПВ и МПВ в стандартных «ультразвуковых окнах». Ультразвуковое исследование проводилось с помощью сканера iU22 xMatrix (Phillips, США, 2014). Максимальная сумма по шкале VCSS составляет 30 баллов. Сумма баллов отражает тяжесть патологии: чем больше баллов, тем тяжелее течение ХЗВ. Исследование проводилось на базе госпиталя ФКУЗ «МСЧ МВД России по Пермскому краю» (начальник госпиталя М.Г. Нечаева). Период исследования – 2017-2019 годы. В

Таблица 2. Характеристика мужчин по степени АГ

Степень АГ	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.
	Me (Q_1-Q_3)	
1 степень, n=40	143(140-147)	92(90-95)
2 степень, n=26	150(141-158)	102(96-100)
3 степень, n=8	155(151-160)	111(110-114)

Примечание: Me – медиана, Q_1-25 персентиль, Q_3 – 75 персентиль

обследовании приняли участие пациенты мужского пола с АГ, проходящие стационарное лечение в терапевтическом отделении госпиталя по поводу неконтролируемой АГ. Все участники исследования - сотрудники органов МВД. Статистический анализ выполнен в программе «Statistica 6.1» (серийный номер AXXR912E53722FA, StatSoft-Russia, 2009) с помощью непараметрической статистики, так как проверка основных изучаемых показателей на вероятность нормальности распределения с помощью критерия H.Lilliefors, подтвердила их асимметрию ($p<0,05$). Результаты описательной статистики представлены как медиана (Me) со значениями первого (Q_1) и третьего (Q_3) квартилей. Сравнение долей выполнено с помощью таблицы сопряженности между 1 и 2 группами пациентов с использованием критерия X^2. Различия статистически значимыми считали при $p<0,05$. Этическим комитетом ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России были утверждены: дизайн, протокол исследования и информированное согласие пациента на участие в исследовании (протокол №6 от 28 июня 2017 г.). Все участники дали письменное согласие на проведение обследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При АГ 2 и 3 степени болевой синдром был отмечен у 65% пациентов, отек – у 53%, что чаще, чем у пациентов с 1 степенью АГ, где данные признаки зафиксированы в 38% и 13% случаях соответственно (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая опубликованные ранее данные о наличии признаков коморбидности между АГ и ХЗВ [11], которые характеризуются усугублением нарушений венозного кровообращения [12-14], было бы логичным предположить, что степень АГ определяет как выраженность, так и тяжесть имеющихся клинических проявлений ХЗВ. Наша гипотеза была выдвинута на основании результатов исследований, подтверждающих нарушения венозного тонуса и венозного кровотока при АГ [15]. Полученные

Таблица 3. Результаты анализа таблицы сопряженности между группой 1 и группой 2 в оценке выраженности и тяжести симптомов ХЗВ

Симптомы	Группа 1, n=40				Группа 2, n=34				X^2	P
	Выраженность и тяжесть (баллы)									
	0	1	2	3	0	1	2	3		
	Абс. число случаев									
Боль	25	15	0	0	12	22	0	0	6,12	0,047
Варикозно расширенные вены (по данным УЗИ)	34	5	1	0	22	6	6	0	4,60	0,10
Отек	35	5	0	0	16	16	2	0	12,62	0,002
Гиперпигментация	40	0	0	0	32	2	0	0	0,69	0,40
Воспаление	40	0	0	0	34	0	0	0	-	-
Индурация	40	0	0	0	34	0	0	0	-	-
Число язв	40	0	0	0	34	0	0	0	-	-
Активная язва, длительность	40	0	0	0	34	0	0	0	-	-
Активная язва, размер	34	0	0	0	40	0	0	0	-	-
Компрессионная терапия	34	0	0	0	40	0	0	0	-	-

Примечание: X^2 - значения хи-квадрата; P – уровень значимости различия

нами результаты показали связь степени АГ и тяжести ХЗВ. Усугубление симптоматики ХЗВ при повышении уровня АД при АГ мы объясняем особенностями основного патогенетического механизма данной коморбидности – наличием артериальной гипертензии и повышенного венозного давления (флебогипертензией) с последующим развитием венозной недостаточности [16]. Повышение венозного давления является одним из ведущих патогенетических механизмов формирования ХЗВ [17]. Дополнительным патогенетическим фактором прогрессирования нарушений венозного кровотока по мере увеличение уровня АД при АГ может выступать ухудшающаяся сосудистая адаптация к гравитационной нагрузке, способная изменить регуляцию кровообращения в артериях и венах [18,19]. Полученные нами результаты являются новыми данными о том, что не только факт наличия АГ, но и тяжесть АГ связана с выраженностью клиники ХЗВ. Выявленная зависимость увеличивает риск осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, сосудистых тромбозов, нарушений микроциркуляции органов и систем [20]. Установление зависимости между тяжестью АГ и выраженностью клинических проявлений ХЗВ является дополнительным аргументом в пользу эффективного контроля АГ у мужчин с ХЗВ нижних конечностей.

ВЫВОДЫ

Тяжесть артериальной гипертензии связана с ухудшением клиники хронических заболеваний вен у мужчин 30-55 лет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur. Heart J. 2018; Vol.39:3021–3104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339*
2. *Чазова И.Е. Артериальная гипертония в свете современных рекомендаций. Терапевтический архив. 2018; 9:4–7. / Chazova I.E. Arterial hypertension in the light of current recommendations. Therapeutic archive. 2018; 9:4–7. [in Russia]. DOI:10.26442/terarkh20189094-7*
3. *Чесникова А.И., Батюшин М.М., Терентьев В.П. Артериальная гипертензия и коморбидность: современное состояние проблемы. Артериальная гипертензия. 2016;5: 432–440. / Chesnikova A.I., Batyushin M.M., Terentyev V.P. Arterial hypertension and comorbidity: state of the art. Arterial Hypertension. 2016; 22(5):432–440. [in Russia]. DOI:10.18705/1607-419X-2016-22-5-432-440*
4. *Баев В.М., Вагапов Т.Ф., Летягина С.В. Особенности структурно-функциональных параметров глубоких вен нижних конечностей у мужчин с артериальной гипертензией. Доктор.Ру. 2019; 2:37–40. / Baev V.M., Vagapov T.F., Letyagina S.V. Structural and Functional Parameters of Lower-Limb Deep Veins in Hypertensive Male Patients. Doctor.Ru. 2019; 2:37–40. [in Russia]. DOI:10.31550/1727-2378-2019-157-2-37-40*
5. *Вагапов Т.Ф., Баев В.М. Клинические особенности хронических заболеваний вен нижних конечностей у мужчин с артериальной гипертензией. Практическая медицина. 2018;6:201–204. / Vagapov T.F., Baev V.M. Clinical features of chronic diseases of the veins of lower extremities in men with hypertension. Practical medicine. 2018; 6:201–204. [in Russia].*
6. *Баев В.М., Самсонова О.А., Агафонова Т.Ю., Дусакова Р.Ш. Клинические и гемодинамические особенности нарушений венозного кровообращения нижних конечностей при идиопатической артериальной гипотензии у молодых женщин. Российский кардиологический журнал. 2017; 9:50–54. / Baev V.M., Samsonova O.A., Agafonova T.Y., Dusakova R.S. Clinical and hemodynamic specifics of lower extremities venous circulation in young women with idiopathic systemic hypotension. Russian Journal of Cardiology. 2017; 9:50–54. [in Russia]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-9-50-54*
7. *2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur. Heart J. 2013; Vol.34:2159–2219. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc*
8. *Vasquez M.A., Munschauer C.E. Venous Clinical Severity Score and quality-of-life assessment tools: application to vein practice. Phlebology. 2008; Vol.23:259–275. DOI:10.1258/phleb.2008.008018*
9. *Eklöf B., Rutherford R.B., Bergan J.J. et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: Consensus statement. Journal of Vascular Surgery. 2004; 6:1248–1252. DOI: 10.1016/j.jvs.2004.09.027*
10. *Wittens C., Davies A.H., Bækgaard N. et al. Editor's Choice - Management of Chronic Venous Disease: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2015; 49(6):678–737. DOI:10.1016/j.ejvs.2015.02.007*
11. *Mäkivaara L.A., Ahti T.M., Luukkaala T. et al. Arterial disease but not hypertension predisposes to varicose veins: venous. Phlebology. 2008; 3:142–146. DOI:10.1258/phleb.2007.007058*
12. *Goulopoulou S., DeRuisseau K.C., Carhart R., Kanaley J.A. Limb venous compliance responses to lower body negative pressure in humans with high blood pressure. Journal of Human Hypertension. 2012; Vol.26:306–314. DOI:10.1038/jhh.2011.27*
13. *Safar M.E. Arterial and Venous Systems in Essential Hypertension. Springer; 1987. 323 P.*
14. *Вагапов Т.Ф., Баев В.М., Летягина С.В. Особенности реакции венозного кровотока нижних конечностей на ортостатическую пробу у мужчин с артериальной гипертензией. Медицинский совет. 2019; 5:86–89. / Vagapov T.F., Baev V.M., Letyagina S.V. Peculiarities of the reaction of the lower limbs venous blood flow to the orthostatic test in men with arterial hypertension. Meditsinsky Sovet. 2019; 5:86–89. [in Russia]. DOI:10.21518/2079-701X-2019-5-86-89*
15. *Туев А.В., Хлынова О.В. Состояние венозной гемодинамики у больных артериальной гипертензии в различных возрастных группах. Российский кардиологический журнал. 2003; 5:39–41. / Tuyev V., Khlynova O.V. Status of venous hemodynamics in patients with arterial hypertension in various age groups. Russian Journal of Cardiology. 2003; 5:39–41. [in Russia]. DOI:10.15829/1560-4071-2003-5-39-41*
16. *Шумилина М.В. Нарушения венозного кровообращения у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Клиническая физиология кровообращения. 2013; 3:5-16. / Shumilina M.V. Venous circulation disturbances in patients with cardiovascular pathology. Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya. 2013; 3:5–16. [in Russia].*
17. *Raffetto J.D. Pathophysiology of Chronic Venous Disease and Venous Ulcers. Surg Clin North Am. 2018; 98(2):337–347.*
18. *Котовская А.Р., Фомина Г.А. Особенности адаптации и дезадаптации сердечно-сосудистой системы человека в условиях космического полета. Физиология человека. 2010; 36(2);78–86. / Kotovskaya A.R., Fomina G.A. Characteristics of adaptation and maladaptation of human cardiovascular system under space flight conditions. Human Physiology. 2010; 36(2);78–86. [in Russia].*
19. *Фомина Г.А., Котовская А.Р., Темнова Е.В. Динамика сердечно-сосудистых изменений в различные периоды длительного пребывания человека в невесомости. Авиакосмическая и экологическая медицина. 2009; 43(3):11–16 / Fomina G.A., Kotovskaya A.R., Temnova E.V. Dynamics of the human cardiovascular responses in different periods of long-term exposure in weightlessness. Aerospace and Environmental Medicine. 2009; 43(3):11–16. [in Russia].*
20. *Chaar C. Current Management of Venous Diseases. New York: Springer, 2018. 571 p.*

Принята к публикации: 15.08.2019

https://doi.org/10.38109/2225-1685-2019-3-42-48

Check for updates

Baev V.M.[1], 2Vagapov T.F.[2]

THE SEVERITY OF THE CLINICAL MANIFESTATIONS OF CHRONIC VENOUS DISEASES IN MEN, DEPENDING ON THE DEGREE OF ARTERIAL HYPERTENSION

[1]Wagner E.A. Perm State Medical University. Perm, Russia.
[2]FKUZ «Medical Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia for Perm Region», Perm, Russia

SUMMARY

Study of the effect of the degree of arterial hypertension (AH) on the severity of the clinical manifestations of chronic venous disease (CVD) of the lower extremities in men of working age.

Material and methods. A comparative analysis of the clinical severity and severity of CVD (diagnosed by CEAP) was performed using the VCSS scale of two groups of male patients with hypertension aged 30-55 years. Group 1 – 40 patients with 1 degree of hypertension (SBP 143 (140-147) mmHg, DBP 92 (90-95) mmHg) and group 2 – 34 patients with 2 and 3 degrees of hypertension (SBP 164 (156-179) mmHg, DBP 107 (101-109) mmHg). Comparison of shares is performed using the contingency table using the X^2 criterion.

Results. Symptoms of chronic venous diseases such as pain, varicose veins, edema and hyperpigmentation, have been reported in the observed patients. Signs with greater severity were not noted. Leg pain (p = 0.047) and edema (p = 0.002) were more often diagnosed in patients with grade 2 and 3 hypertension than in patients with grade 1 hypertension.

Conclusion. The severity of hypertension worsens the clinic of chronic venous diseases in men 30-55 years old.

Keywords: *arterial hypertension, chronic venous diseases, men*

Information about authors:

Vagapov Timur Faritovich	Deputy head of the hospital. ORCID ID: 0000-0003-2849-4236. 614064. Perm, Heroes Hassan, 47A. Tel. +7 (952) 322-68-19. E-mail: Timur.vagapov-perm@yandex.ru
Corresponding author: Baev Valeriy Mikhailovich	MD, Professor of the Department of Anesthesiology, Reanimatology and Emergency Medical Care. ORCID ID: 0000-0001-9283-8094. 614990. Perm, Petropavlovskaya 26. Tel. (342) 249-91-14. E-mail: VMBaev@Hotmail.com

✉ **VMBaev@Hotmail.com**

For citation: Баев В.М., Вагапов Т.Ф. Выраженность клинических проявлений хронических заболеваний вен у мужчин в зависимости от степени артериальной гипертонии. Евразийский кардиологический журнал. 2019, Сентябрь 25; 3:42-45 [Trans. into Eng. ed.: Baev V.M., Vagapov T.F. The severity of the clinical manifestations of chronic venous diseases in men, depending on the degree of arterial hypertension. Eurasian Heart Journal. 2019, September 25; 3:46-48]

INTRODUCTION

As far as arterial hypertension (AH) diagnostics and effective treatment are concerned, the modern medicine has made actual progress manifested as reduction in cardiovascular accident related mortality [1]. However, some issues still remain understudied, e.g. AH comorbidity with chronic venous diseases (CVD) of the lower extremities, which is also characterized by high disability and mortality rates [2,3]. According to relevant research data, not only increased number of complaints and sign symptoms of CVD is observed in the AH patients, but also abnormal functional and structural parameters of the lower extremities' venous circulation are noted [4,5]. The CVD incidence is known to depend on the arterial bed tone and to increase both in arterial hypotension and in hypertension [5,6]. However, the mechanisms of AH and CVD comorbidity still remain understudied; in particular, dependence between AH severity and CVD signs' intensity is open to question.

Study objective – to study the effect of the degree of arterial hypertension (AH) on the severity of the clinical manifestations of chronic venous disease (CVD) of the lower extremities in men of working age.

MATERIAL AND METHODS

Study subject and scope – 74 male patients with AH. Study object – CVD intensity & severity. Study type – cross-sectional. Inclusion criteria – male patients with AH, of 30–55 years of age. Exclusion criteria: drug abuse; oncological diseases; endocrine diseases (diabetes mellitus, hypothyroidism, adrenal pathology); acute and chronic respiratory diseases; history of acute viral respiratory infections during last 2 weeks; acute infectious diseases; acute and chronic renal diseases (pyelonephritis, glomerulonephritis); differentiated connective tissue dysplasia; anemia; hepatitis; liver cirrhosis; pancreatitis; peptic ulcer; professional athletes; fractures and surgery in the lower extremities; vertebral and cerebral injuries; organic diseases of the central nervous system and of the cord; chronic cardiac insufficiency. The major characteristics of the observed patients with AH are provided in Table 1.

Table 1. Characteristics of the studied patients, n=74

Parameter	Me (Q_1-Q_3)
Age, years	41(36–44)
SBP, mm Hg	146(140–153)
DBP, mm Hg	96(90–100)

Note: Me – median, Q_1 – 25 percentile, Q_3 – 75 percentile

AH Degree 1 was most commonly observed in the patients (Table 2).

Table 2. Characteristic of the men by AH degree

AH degree	SBP, mm Hg	DBP, mm Hg
	Me (Q_1-Q_3)	
Degree 1, n=40	143(140–147)	92(90–95)
Degree 2, n=26	150(141–158)	102(96–100)
Degree 3, n=8	155(151–160)	111(110–114)

Note: Me – median, Q_1 – 25 percentile, Q_3 – 75 percentile

Symptoms of CVD such as pain (36%), varicose veins (24%), edema (31%) and hyperpigmentation (0.3%) have been reported in the observed 74 patients. More severe manifestations have not been found.

The AH was diagnosed using ESH/ESC [7] criteria and the criteria of Russian Medical Society for Arterial Hypertension (SBP 140 mm Hg and higher and/or DBP 90 mm Hg and higher) [2]. Two groups have been formed: Group 1 that included those with AH Degree 1 (40 persons) and Group 2 that included those with AH Degree 2 and 3 (34 persons). The CVD intensity and severity were determined by the total number of points allocated using the Venous Clinical Severity Score – VCSS developed in addition to the CEAP [8]. For that purpose, subjective evidence, physical examination data according to CEAP classification [9,10] and ultrasonic examination data were recorded. Great saphenous vein (GSV) and small saphenous vein (SSV) incompetence as the scale parameter was assessed by either presence or absence of pathologic refluxes at scanning angioscopy (duration of over 0.5 sec), of tortuosity in the GSV and SSV system in the standard echo windows. The ultrasonic examination was conducted using iU22 xMatrix scanner (Phillips, USA, 2014). The maximum total number was 30 VCSS points. The total number reflects the severity of the pathology: the more points, the more severe the CVD course is. The study was conducted at the hospital of FBHI Healthcare Unit of the Russian Ministry of Internal Affairs for Perm Territory (Chief Medical Officer M.G. Nechaeva). The study period is 2017–2019. The study subjects were male patients with AH receiving inpatient treatment at the hospital for uncontrolled AH. All the subjects are employed by authorities of the Ministry of Internal Affairs. The statistical analysis was conducted by Statistica 6.1 software (serial number AXXR912E53722FA, StatSoft-Russia, 2009), using non-parametric statistics, as testing of the principal studied parameters for the probability of normal distribution by H.Lilliefors criterion has confirmed their asymmetry ($p<0.05$). The descriptive statistic results are presented as median (Me) with values of the first (Q_1) and third (Q_3) quartiles. The comparison of shares was performed using the contingency table between the 1st and the 2nd patient groups, using the X^2 criterion. The differences were considered statistically significant at $p<0.05$. The Ethics Committee of E.A. Vagner Perm State Medical University of MoH of Russia has approved: the study design, protocol, and the patient's informed consent for participation in the study (Minutes No. 6 of June 28, 2017). All the subjects have provided their written consent for the study.

RESULTS

Pain syndrome was observed in 65%, edema in 53%, of the patients with AH Degree 2 and 3, which rates were higher than in the patients with AH Degree 1 with 38% and 13%, respectively (Table 3).

DISCUSSION

Given the previously reported data on the signs of AH and CVD comorbidity [11] characterized by aggravated venous circulation disorders [12–14], it seems reasonable to assume that the AH degree determines both intensity and severity of the existing clinical manifestations of CVD. We have formulated our hypothesis based on study results confirming the venous tone and venous bloodstream disorders in AH [15]. Our results have

Таблица 3. Результаты анализа таблицы сопряженности между группой 1 и группой 2 в оценке выраженности и тяжести симптомов ХЗВ

Symptoms	Group 1, n=40				Group 2, n=34				X^2	P
	Intensity & severity (points)				Intensity & severity (points)					
	0	1	2	3	0	1	2	3		
	Absolute incidence (number of cases)				Absolute incidence (number of cases)					
Pain	25	15	0	0	12	22	0	0	6,12	0,047
Varicose veins (according to ultrasound data)	34	5	1	0	22	6	6	0	4,60	0,10
Edema	35	5	0	0	16	16	2	0	12,62	0,002
Hyperpigmentation	40	0	0	0	32	2	0	0	0,69	0,40
Inflammation	40	0	0	0	34	0	0	0	-	-
Induration	40	0	0	0	34	0	0	0	-	-
Number of ulcers	40	0	0	0	34	0	0	0	-	-
Active ulcer, duration	40	0	0	0	34	0	0	0	-	-
Active ulcer, dimension	34	0	0	0	40	0	0	0	-	-
Compression therapy	34	0	0	0	40	0	0	0	-	-

Note: X^2 – chi-square values; P – difference significance level

shown the dependence between AH degree and CVD severity. In our opinion, aggravation of the CVD symptoms at increased BP levels in AH is due to specifics of the comorbidity principal pathogenetic mechanism, i.e. the presence of arterial hypertension and increased venous pressure (phlebohypertension), with subsequent development of venous insufficiency [16]. Increased venous pressure is one of leading pathogenetic mechanisms of CVD [17]. The additional pathogenetic factor of the venous blood stream disorders progressing as BP level increases in AH may be poor vascular adaptation to gravity loads, which may modify the regulation of arterial and venous circulation [18,19]. Our results represent new data on the dependence of CVD clinical intensity not only on AH presence but also on AH severity. The dependence means increased risk of complications of cardiovascular diseases, vascular thromboses, disturbed microcirculation of organs and systems [20]. The established dependence between AH severity and CVD clinical intensity provides another reason for efficient AH control in men with CVD of the lower extremities.

CONCLUSIONS

The severity of arterial hypertension worsens the clinical signs of chronic venous diseases in men aged 30–55 years.

REFERENCES

1. *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur. Heart J. 2018; Vol.39:3021–3104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.*
2. *Chazova I.E. Arterial hypertension in the light of current recommendations. Therapeutic archive. 2018; 9:4–7. [in Russia]. DOI:10.26442/terarkh20189094-7 .*
3. *Chesnikova A.I., Batyushin M.M., Terentyev V.P. Arterial hypertension and comorbidity: state of the art. Arterial Hypertension. 2016; 22(5):432–440. [in Russia]. DOI:10.18705/1607-419X-2016-22-5-432-440.*
4. *Baev V.M., Vagapov T.F., Letyagina S.V. Structural and Functional Parameters of Lower-Limb Deep Veins in Hypertensive Male Patients. Doctor.Ru. 2019; 2:37–40. [in Russia]. DOI:10.31550/1727-2378-2019-157-2-37-40.*
5. *Vagapov T.F., Baev V.M. Clinical features of chronic diseases of the veins of lower extremities in men with hypertension. Practical medicine. 2018; 6:201–204. [in Russia].*
6. *Baev V.M., Samsonova O.A., Agafonova T.Y., Dusakova R.S. Clinical and hemodynamic specifics of lower extremities venous circulation in young women with idiopathic systemic hypotension. Russian Journal of Cardiology. 2017; 9:50–54. [in Russia]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-9-50-54.*
7. *2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur. Heart J. 2013; Vol.34:2159–2219. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.*
8. *Vasquez M.A., Munschauer C.E. Venous Clinical Severity Score and quality-of-life assessment tools: application to vein practice. Phlebology. 2008; Vol.23:259–275. DOI:10.1258/phleb.2008.008018.*
9. *Eklöf B., Rutherford R.B., Bergan J.J. et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: Consensus statement. Journal of Vascular Surgery. 2004; 6:1248–1252. DOI: 10.1016/j.jvs.2004.09.027.*
10. *Wittens C., Davies A.H., Bækgaard N. et al. Editor's Choice – Management of Chronic Venous Disease: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2015; 49(6):678–737. DOI:10.1016/j.ejvs.2015.02.007.*
11. *Mäkivaara L.A., Ahti T.M., Luukkaala T. et al. Arterial disease but not hypertension predisposes to varicose veins: venous. Phlebology. 2008; 3:142–146. DOI:10.1258/phleb.2007.007058.*
12. *Goulopoulou S., DeRuisseau K.C., Carhart R., Kanaley J.A. Limb venous compliance responses to lower body negative pressure in humans with high blood pressure. Journal of Human Hypertension. 2012; Vol.26:306–314. DOI:10.1038/jhh.2011.27.*
13. *Safar M.E. Arterial and Venous Systems in Essential Hypertension. Springer; 1987. 323 p.*
14. *Vagapov T.F., Baev V.M., Letyagina S.V. Peculiarities of the reaction of the lower limbs venous blood flow to the orthostatic test in men with arterial hypertension. Meditsinsky Sovet. 2019; 5:86–89. [in Russia]. DOI:10.21518/2079-701X-2019-5-86-89.*
15. *Tuyev V., Khlynova O.V. Status of venous hemodynamics in patients with arterial hypertension in various age groups. Russian Journal of Cardiology. 2003; 5:39–41. [in Russia]. DOI:10.15829/1560-4071-2003-5-39-41.*
16. *Shumilina M.V. Venous circulation disturbances in patients with cardiovascular pathology. Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya. 2013; 3:5–16. [in Russia].*
17. *Raffetto J.D. Pathophysiology of Chronic Venous Disease and Venous Ulcers. Surg Clin North Am. 2018; 98(2):337–347.*
18. *Kotovskaya A.R., Fomina G.A. Characteristics of adaptation and maladaptation of human cardiovascular system under space flight conditions. Human Physiology. 2010; 36(2);78–86. [in Russia].*
19. *Fomina G.A., Kotovskaya A.R., Temnova E.V. Dynamics of the human cardiovascular responses in different periods of long-term exposure in weightlessness. Aerospace and Environmental Medicine. 2009; 43(3):11–16. [in Russia].*
20. *Chaar C. Current Management of Venous Diseases. New York: Springer, 2018. 571 p.*

Accepted for publication: 15.08.2019

https://doi.org/10.38109/2225-1685-2019-3-50-64

Check for updates

UDC 616.12-008 -056.52

Казанцева М.Л., Ощепкова Е.В., Саидова М.А., Авалян А.А, Чазова И.Е.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ (>1 ГОДА)

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Онкологические и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующие позиции среди причин смертности населения во многих странах мира, включая Российскую Федерацию [1]. За последние годы в мире отмечается снижение смертности от онкологических заболеваний (ОЗ) благодаря ранней диагностике, разработке и внедрению новых технологий и терапевтических стратегий лечения (химиотерапия, таргетная и лучевая терапии). Среди больных с ОЗ, получивших химио- и лучевую терапии, одной из ведущих причин неблагоприятного прогноза, включая смерть, являются ССЗ [2-5]. Отдаленные последствия кардиотоксических эффектов противоопухолевой терапии (химио-, лучевая терапия) снижают выживаемость и качество жизни больных, перенесших онкологические заболевания. Таким образом, ранняя диагностика и своевременное выявление кардиотоксического эффекта, после проведенного противоопухолевого лечения является одной из основных задач кардиоонкологии.

Ключевые слова: *кардиоонкология, кардиотоксичность, артериальная гипертония, сердечная недостаточность, онкология, технология спекл трекинг, лучевая терапия, химиотерапия.*

Сведения об авторах:

Чазова Ирина Евгеньевна	академик РАН, профессор, д.м.н., директор института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова руководитель отдела гипертонии института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 121552,Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а.
Ощепкова Елена Владимировна	д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела гипертонии института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а.
Саидова Марина Абдулатиповна	д.м.н., профессор, руководитель отдела ультразвуковых методов исследования института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а.
Авалян Ани Ашотовна	аспирант отдела ультразвуковых методов исследования института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а.
Автор, ответственный за связь с редакцией: Казанцева Мария Леонидовна	аспирант отдела гипертонии института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, e-mail: mariakaz777@gmail.com, 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д.15А.

✉ **mariakaz777@gmail.com**

Для цитирования: Казанцева М.Л., Ощепкова Е.В., Саидова М.А., Авалян А.А, Чазова И.Е. Сердечно-сосудистые осложнения после противоопухолевой терапии у онкологических больных в отдаленные сроки (>1 года). Евразийский кардиологический журнал. 2019, Сентябрь 25; 3:50-57 [Trans. into Eng. ed.: Kazantseva M.L., Oshchepkova E.V., Saidova M.A., Avalyan A.A., Chazova I.E. Long-Term Cardiovascular Complications In Oncologic Patients After Antitumor Therapy (>1 Year). Eurasian heart journal. 2019, September 25; 3:58-64]

ВВЕДЕНИЕ

Онкологические и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующие позиции среди причин смертности населения во многих странах мира, включая Российскую Федерацию [1]. За последние годы в мире отмечается снижение смертности от онкологических заболеваний (ОЗ) благодаря ранней диагностике, разработке и внедрения новых технологий и терапевтических стратегий лечения (химиотерапия, таргетная и лучевая терапии). В исследовании SEER Cancer Statistics Review проведен анализ результатов лечения боль-

ных с раком молочной железы (РМЖ) за период с 1975 по 2016 гг., который показал, что 5 летняя выживаемость после постановки диагноза на ранней стадии этого заболевания в США увеличилась с 79% в 1990 г. до 89,9% в 2015 г. [3,6,7]. Ожидается, что число выживших онкологических больных в течение следующего десятилетия увеличится в мире примерно на 30% [8].

Среди больных с ОЗ, получивших химио- и лучевую терапии, одной из ведущих причин неблагоприятного прогноза, включая смерть, являются ССЗ [2-5]. Наиболее распространенным ССЗ во всем мире, включая РФ, является артериальная гипертония (АГ). По данным исследования ЭССЕ среди населения нашей страны в возрасте 24-64 лет у 45,4% мужчин и у 41,6% женщин выявлена АГ[9]. В силу этого АГ часто сочетается с ОЗ. Так, по данным E. Mouhayar и соавт., у 30% онкологических больных встречалась АГ [10]. АГ может сочетаться с ОЗ, так и развиваться и прогрессировать в процессе противоопухолевого лечения. В ретроспективном исследовании, проведенном Hequet с соавт. в 2004 г, среди 141 больного, пролеченных антрациклинами по поводу лимфомы, спустя 5 лет у 18% диагностирована АГ, из них у 60% – субклиническая кардиомиопатия, что свидетельствовало о том, что АГ является фактором риска кардиотоксичности [11]. Аналогичные данные были получены в другом исследовании. Smitz с соавт. показали, что у больных с лимфомой и АГ, получивших лечение комбинированной терапией (R)-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизолон) чаще регистрировалось снижение ФВ ЛЖ (в 19,7% случаев), чем у больных без АГ (в 6,6%случаев). Анализ данного исследования также показал, что АГ явилась причиной задержки, назначения менее интенсивной химиотерапии (ХТ) и даже ее отмены [12]. Результаты приведенных исследований, а также многих других позволили заключить, что АГ является одним из факторов риска развития кардиотоксичности при противоопухолевом лечении [13].

Смертность у больных ОЗ с ССЗ может быть, как следствием кардиотоксического эффекта проводимой противоопухолевой терапии, так и прогрессированием ранее имеющихся ССЗ.

Определение, риски и осложнения кардиотоксичности

Кардиотоксичность (КТ) – собирательный термин, включающий в себя все нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС), возникшие на фоне или после противоопухолевого лечения. Наиболее частыми клиническими вариантами кардиотоксичности являются дисфункция левого желудочка, сердечная недостаточность (СН) и АГ [14]. ХТ может осложняться нарушениями ритма и проводимости сердца, развитием инфаркта миокарда (ИМ), тромбозом глубоких вен (ТВГ) и тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА).

Различают острую, раннюю, отсроченную (позднюю) [1]. Также различают субклиническую КТ[15].

Острая КТ развивается примерно у 1% больных во время противоопухолевого лечения, чаще имеет обратимый характер [1]. В течение 1 года развивается ранняя КТ, а спустя 1 год и позже, так называемая, отсроченная (поздняя) КТ [15]. По механизму действия на миокард, химиопрепараты условно делят на два типа. К I типу (необратимый тип) относятся препараты с прямым токсическим действием на миокард, это преимущественно антрациклиновые антибиотики. Данные препараты запускают процесс апоптоза кардиомиоцитов, способствуют снижению сократительной способности сохранившихся кардиомиоцитов, все это приводит к необратимой дисфункции миокарда. Степень повреждения миокарда зависит от куммулятивной дозы химиопрепарата. Ко II типу (обратимый тип) относятся препараты с частичной повреждающей способностью кардиомиоцитов. Степень повреждения миокарда в данном случае не зависит от куммулятивной дозы. К этой группе препаратов относятся моноклональные антитела (преимущественно транстузумаб), ингибиторы киназ (сунитимиб) и другие [1,16]. Учитывая, высокую эффективность антрациклинов при

Таблица 1. Факторы риска развития кардиотоксичности [1]:

Сердечно-сосудистые заболевания	• Сердечная недостаточность с сохранной и сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) • Бессимптомная дисфункция ЛЖ (ФВ<50 или высокий уровень BNP) • ИБС (верифицированная) • АГ и АГ с гипертрофией ЛЖ • Кардиомиопатия • Саркоидоз с поражением сердца • Умеренная или тяжелая патология клапанов с гипертрофией ЛЖ или поражением ЛЖ • Выраженные нарушения ритма и проводимости сердца
Факторы риска связанные с образом жизни	• курение • злоупотребление алкоголем • ожирение • сидячий образ жизни
Кардиоваскулярные факторы риска	• Возраст (<18 лет; >50 лет для транстузумаба; >65 лет для антрациклинов) • Семейный анамнез раннего ССЗ (<50 лет) • Сахарный диабет • Гиперхолестеринемия
Противоопухолевое лечение, проводимое ранее	• антрациклиновыми антибиотиками • лучевая терапия грудной клетки и/или средостения.

Примечание: АГ – артериальная гипертония; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЛЖ – левый желудочек.

лечении злокачественных новообразований, эти препараты включены во многие схемы лечения онкологических больных.

Один из наиболее часто встречаемых онкологических заболеваний среди женщин – РМЖ, который стабильно занимает лидирующие позиции в структуре женской смертности. Кардиотоксичность при РМЖ возникает, в основном, при лечении антрациклинами (доксорубицин, эпирубицин), которые входят в основные схемы лечения этого заболевания. Разработаны предикторы КТ при использовании антрациклин-содержащей терапии, к которым относятся помимо предикторов, указанных в табл.1, кумулятивная доза препарата, скорость и режим введения. В ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России с 2016 г. проводится исследование по поиску ранних маркеров и факторов риска кардиотоксичности у больных с тройным негативным РМЖ и АГ, пролеченных антрациклинсодержащей ХТ. В этом исследовании было подтверждено, что большая кумулятивная доза доксирубицина (антрациклин) вызывает большее повреждение миокарда (острая кардиотоксичность), особенно у больных РМЖ с АГ [17].

Диагностика, профилактика и лечение поздней КТ у больных РМЖ с АГ, как наиболее часто сочетающихся ОЗ и ССЗ, недостаточно изучены. В последнее время особое внимание уделяется поиску наиболее информативных предикторов развития поздней КТ с использованием определения биомаркеров, спекл-трекинг эхокардиографии, в двумерном и трехмерном режимах.

Поздняя кардиотоксичность

Наибольшее количество работ посвящено изучению острой и ранней кардиотоксичности ХТ. В связи с увеличением продолжительности жизни больных ОЗ представляется важным изучение влияния противоопухолевой терапии на ССС у больных, в отдаленные сроки после противоопухолевого лечения с целью улучшения прогноза больных, перенесших противоопухолевое лечение.

Поздняя КТ может варьировать от субклинической дисфункции миокарда до терминальной стадии хронической сердечной недостаточности (ХСН), развития ИМ, АГ и других ССЗ, влияющих на продолжительность и качество жизни. Следует отметить, что большинство исследований по поздней КТ проведены у больных, перенесших ОЗ в детском и подростковом возрастах [18-24]. Эти исследования формируют основные представления о частоте возникновения и факторах риска поздней КТ.

В одном из самых крупных исследований, проведенном в США (включено 14 000 больных), лечившихся от ОЗ различных локализаций в период с 1970 г. по 1986 г., было показано, что у данной группы больных в последующем отмечается уменьшение продолжительности жизни в сочетании с высокими рисками развития хронических неинфекционных заболеваний [56-57].

В ретроспективном исследовании было показано, что спустя 15-25 лет у больных, перенесших лечение по поводу злокачественных новообразований (различной локализации) в детском и подростковом возрастах, смертность от ССЗ была в 8,2 раза выше, чем у их сверстников [25,26]. Armstrong GT. с соавт. при исследовании 14 359 больных, перенесших противоопухолевое лечение по поводу ОЗ, также было показано уменьшение продолжительности жизни и большая частота развития хронических неинфекционных заболеваний, включая АГ, ИБС и др. Например, 24-летний больной, перенесший рак в детском возрасте, имел частоту угрожающих жизни или смертельных событий такую же, как его 50-летний брат. Эти авторы продемонстрировали, что спустя 35 лет после перенесенного ОЗ риск развития ХСН был выше в 10,9 раз (95% ДИ 4,5-26,0) по сравнению с родными братьями и сестрами того же возраста. [20].

Проспективное исследование Mulrooney D.A., Yeazel M.W., KawashimaT с соавт. пролило свет на основные исходы КТ в поздние сроки, в особенности у тех больных, которым проводилось лечение антрациклиновыми антибиотиками и лучевой терапией. Так, показано, что риски были значительно выше в плане развития ХСН (ОШ 5.9, 95% ДИ 3,4-9,6) , инфаркта миокарда (ОШ 5.0, 95% ДИ 3,3-11,9) и патологии клапанного аппарата (ОШ 4.8, 95% ДИ 3,0-7,6) [27].

В аналогичном по дизайну исследовании, проведенном Berthe M. с соавт., приняло участие 1474 больных, которым в детском возрасте был установлен диагноз лимфомы Ходжкина. Обследование проводилось спустя 18,7 лет от момента постановки диагноза. Данное исследование также подтвердило, что риски ИМ, ХСН у этих больных были значительно выше по сравнению с общей популяцией. [21].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) КТ при противоопухолевом лечении, развивающаяся в поздние сроки, была представлена разделах «дисфункции миокарда», «болезни сосудов» и «патологии клапанного аппарата».

К группе «дисфункция миокарда» относят дисфункцию ЛЖ и ХСН. У больных с ОЗ и лечением антрациклиновыми антибиотиками в анамнезе, сохраняется пожизненный риск развития дисфункции ЛЖ и ХСН [22,24].

Частота развития дисфункции левого желудочка (ДЛЖ) при лечении антрациклинами зависит от суммарной дозы препарата. Так например для доксорубицина: при суммарной дозе 400мг/м^2 риск развития ДЛЖ составляет 3-5%; при суммарной дозе 550 мг/м^2 риск развития ДЛЖ – 26%; а при суммарной дозе 700 мг/м^2 – 18-48%. Для липосомальных антрациклинов при суммарной дозе >900 мг/м^2 риск развития ДЛЖ составляет 2%.

Частота возникновения ДЛЖ при лечении моноклональными антителами (транстузумаб) может варьировать от 1,7% до 20,1%. Для анкилирующих средств, таких как циклофосфамид риск развития ДЛЖ составляет от 7% до 28%. [1].

Развитие ХСН с развернутой клинической картиной может произойти спустя 10 лет от момента проведенной терапии [28].

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению ОЗ и КТ больным, получившим лечение ХТ, рекомендован мониторинг состояния ССС с проведением визуализации сердца и определением биомаркеров с целью ранней диагностики субклинической СН [1].

К группе заболеваний «болезни сосудов» и «патология клапанного аппарата» относят КТ, в основном резвившаяся вследствие лучевой терапии (ЛТ). Кардиотоксичность ЛТ в отдаленные сроки проявляется атеросклеротическим поражением коронарного русла и дегенеративными изменения клапанного аппарата.

Рассматривают несколько механизмов развития КТ при ЛТ. Одним из основных является эндотелиальная дисфункция (ЭД) [29]. При эндотелиальной дисфункции развивается отек эндотелиальных клеток, происходит повышение проницаемости и отложение фибрина в интерстиции, что в конечном итоге приводит к формированию фиброза. Увеличение супе-

роксидов и пероксидов представляет собой еще один каскад реакций, формирующий эндотелиальную дисфункцию, через выработку активных форм кислорода [30] и ядерного фактора «каппа би» (Nf-kB) [31]. Кроме того, цитокины и факторы роста (трансформирующий ростовой фактор β1 (TGFb1) и интерлейкин 1β (IL-1β)), могут стимулировать пролиферацию эндотелия, пролиферацию фибробластов, отложение коллагена и фиброз, приводя к прогрессированию поражения в сосудистой стенке [32]. Все эти реакции формируют вторичное системное воспаление с повышением уровня провоспалительных цитокинов IL-6, С-реактивного белка (CRP), фактора некроза опухоли-α, интерферона-γ и противовоспалительного цитокина IL-10 [33].

В облученных коронарных артериях пролиферация интимы и фиброз приводят к сужению просвета, в них чаще наблюдается потеря гладкомышечных клеток и адвентициальный фиброз [34]. Комбинированный эффект облучения и традиционных факторов риска ССЗ может значительно ускорить атеросклероз индуцированный ЛТ [35].

Патология клапанного аппарата формируется вследствие эндотелиального повреждения и фиброзирования его тканей вследствие тех же механизмов, которые участвуют в поражении сосудов при ЛТ. Кроме того, лучевая терапия является мощным стимулятором для прокальцинирующих факторов, таких как остеопонтин, RUNX2 и щелочная фосфатаза, регулирующих кальциевый обмен, что приводит к деструкции и кальцинированию клапанного аппарата [36].

У больных с анамнезом медиастинального облучения, даже при отсутствии симптомов, спустя 5 лет после лечения и последующие каждые 5 лет рекомендовано обследование для выявления ИБС [1], которая может развиться в первые 10 лет. У больных моложе 50 лет и в более старшем возрасте латентный период может быть больше. При РМЖ после ЛТ наиболее характерно поражение среднего и дистального сегментов передней нисходящей артерии. При развитии ИБС риск смерти возрастает в 2 раза, а относительный риск смерти от ИМ – в 2,2-8,8 раз [37].

Обращает на себя внимание, что в разделе «болезни сосудов» в рекомендациях ЕОК отсутствуют данные о развитии или прогрессировании АГ в поздние сроки, которая ранее регистрировалась у больных с ОЗ.

Патология клапанного аппарата встречается достаточно часто: 1% через 10 лет, 5% через 15 лет , 6% через 20 лет после ЛТ. Частота клапанных пороков резко возрастает через 20 лет после ЛТ. Для аортальной недостаточности легкой степени частота составляет 45%, для умеренной и тяжёлой – 15%, для стеноза аортального клапана - 16%, легкой митральной недостаточности -48%, недостаточности клапана легочной артерии легкой степени – 12% [37]. Средний интервал до постановки диагноза после медиастинальной ЛТ составляет 22 года.

Мониторирование структурно-функционального состояния сердца методом трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) у больных, получивших ЛТ по поводу ОЗ, должно проводится через 10 лет после облучения и каждые 5 лет в последующем [1,37].

Методы диагностики поздней кардиотоксичности

Для выявления острой и ранней кардиотоксичности применяется определение таких биомаркеров, как: Тропонин Т, Тропонин I, однако они не информативны для выявления поздней КТ [38]. Определение BNP/NT-proBNP для выявления СН является общепризнанным [39]. В ряде исследований изучалась роль NT-proBNP как неивазивного метода выявления поздней КТ. В ретроспективном исследовании Amal Z. с соавт. проведено изучение концентрации NT-proBNP и тканевой миокардиальной допплерографии (ТМД) как маркеров развития поздней КТ у 90 больных, перенесших ОЗ в детском возрасте и получивших противоопухолевое лечение (антрациклиновые антибиотики и лучевая терапия). У 30% из них наблюдалось повышение уровня NT-proBNP, который коррелировал с более молодым возрастом на момент постановки диагноза, высокой кумулятивной дозой антрациклина, а также с проводимой лучевой терапией [40]. Аналогичный результат был получен в исследовании Sherief с соавт., в котором было выявлено бессимптомное повышение NT-proBNP у 20% из 50 выживших больных, прошедших лечение по поводу онкологического заболевания [41]. Аналогичные результаты были получены в другом исследовании, в котором у 13% из 122 выживших детей с ОЗ в отделенные сроки после противоопухолевого лечения было выявлено повышение NT-proBNP. Вместе с тем, авторы этого исследования не получили значимой связи между возрастом и повышением NT-proBNP. Однако, была выявлена четкая связь повышение NT-proBNP с более высокой куммулятивной дозой антрациклинов [42]. Следует отметить, что в приведенных выше исследованиях авторы указывают на бессимптомное повышение NT-proBNP, что можно расценивать субклиническую стадию СН. Кроме того, в годы проведения этих исследований не были еще приняты диагностические критерии степени повышения BNP/NT-proBNP в диагностике СН. Изучение роли NT-proBNP как раннего маркера поздней субклинической кардиотоксичности продолжает изучаться, на сегодняшний день определение этого маркера может быть рекомендовано при проведении скрининга у больных с ОЗ, получивших антрациклин-содержащую химиотерапию в анамнезе [1].

Трансторакальную эхокардиографию (ТТЭхоКГ) рекомендуется проводить как исходно (до противоопухолевого лечения), так и при последующем динамическом наблюдении больных с ОЗ. Алгоритм диагностики структурно-функционального состояния сердца начинается с оценки ФВ ЛЖ по методу Simpson`s Biplan. По данным Европейской ассоциации по визуализирующим методам и Американского общества эхокардиографии в кардиологии снижение ФВ ЛЖ более 10% от исходного уровня и снижение менее 53% являются признаками развития КТ на фоне противоопухолевого лечения [43]. Несколько отличаются диагностические критерии КТ ЕОК: снижение ФВ ЛЖ более 10% от исходного уровня и ниже 50% [43]. Вместе с тем показано, что ФВ ЛЖ недостаточно чувствительна для выявления ранних изменений (субклинической КТ) в сократительной способности миокарда [44]. Используемая в последнее время технология спекл-трекинг эхокардиография (СТЭ) в двумерном (2D) и трехмерном режимах (3D) более чувствительна к изменениям, предшествующим снижению ФВ ЛЖ [45]. 2D-СТЭ применяется для оценки параметров деформации ЛЖ. Наиболее изученным параметром деформации является показатель глобальной продольной деформации (GLS). Относительное процентное снижение GLS >15% от исходного считается патологическим и является маркером ранней субклини-

ческой дисфункции ЛЖ [1]. Но снижение показателя GLS не является показанием для коррекции или отмены проводимой химиотерапии. В ряде исследований продолжается изучение этого показателя. Главное ограничение технологии СТЭ – это снижение информативности метода у больных с постоянной формой мерцательной аритмии. Преимущество 3D-СТЭ перед 2D-СТЭ в комплексной оценке всех параметров деформации ЛЖ (радиальной продольной и циркулярной) при записи трехмерного эхокардиографического изображения из одной апикальной позиции. С помощью 3D-ЭхоКГ также можно определить такой параметр деформации как площадь глобальной деформации (GAS – Global Area Strain) [16]. В настоящее время этот метод недостаточно изучен, проводятся исследования в этом направлении.

Всем больным, прошедшим противоопухолевое лечение, показано проведение электрокардиограммы (ЭКГ) при плановом осмотре до и после проведенной химиотерапии. Изменения на ЭКГ являются неспецифичными для кардиотоксичности. Однако, при выявлении таких изменений как: тахикардия, изменения сегмента ST-T, нарушения ритма и проводимости у данной категории больных, может свидетельствовать о развитии поздней КТ [1].

Одним из современных методов, оценивающий структурно-функциональное состояние сердца и позволяющий выявлять фиброзно-рубцовые изменения миокарда, которые могут иметь прогностическое значение применительно к нарушениям функций ЛЖ является МРТ [1]. Однако дифференциальная диагностика диффузного фиброза при антрациклиновом поражении сердца и другого генеза с помощью МРТ в настоящее время затруднительна. Роль МРТ в оценке кардиотоксичности противоопухолевого лечения является малоизученным и требует дальнейших исследований.

Профилактика и лечение кардиотоксичности химиотерапии

В настоящее время активно изучаются лекарственные препараты для профилактики кардиотоксичности. Имеющиеся данные исследований по классам препаратов противоречивы, однако стоит отметить, что все они имеют небольшую выборку и короткую продолжительность наблюдения. В ряде исследований доказаны кардиопротективные свойства блокаторов рецептора ангиотензина II (кардесартан, телмисартан), ингибиторов ангиотензинпревращающий фермента (ИАПФ) (эналаприл) и бета-блокаторов (карведилол, небиволол) [46-50]. В исследовании OVERCOM лечение эналаприлом и карведилолом предотвращало развитие КТ возникшей в следствии проводимой ХТ [50]. Вместе с тем, в исследовании MANTICORE-101 было показано, что периндоприл и бисопролол не предотвращают ремоделирование ЛЖ у больных с ОЗ на фоне проводимой ХТ [51]. В одном из наиболее крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований PRADA, посвященном первичной профилактике дисфункции миокарда, вызванной антрациклинами, с использованием блокаторов рецептора ангиотензина II, продемонстрирован кардиопротективный эффект кандесартана. В исследование было включено 130 больных РМЖ в ранней стадии без ССЗ. Больные были рандомизированы в группы, получавшие кандесартан, метопрололасукцинат, комбинацию этих препаратов а также плацебо на фоне адъювантной химиотерапии (в состав которой входили антрациклины). В качестве первичной конечной точки рассматривали показатель ФВ ЛЖ, оценивающийся с помощью МРТ. В группе плацебо снижение ФВ ЛЖ составило 2,6% (95% доверительный интервал 1,5-3,8), в группе кандесартана – 0,8% (95% доверительный интервал 0,4-1,9). Различия между группами достигли статистической значимости (p=0,026). Метопопрол не оказал подобного эффекта [48].

В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемым исследовании с использованием ИАПФ (лизиноприл) и бета-блокаторов (карведилол) была продемонстрирована эффективность профилактики данными препаратами у больных, в анамнезе которых проводилась антрациклин-содержащая ХТ. В исследовании приняли участие 468 женщин с РМЖ, среднего возраста 51±10,7 лет. Больные были рандомизированны в группы, получавшие плацебо, лизиноприл или карведилол. Частота развития КТ не различалась в подгруппах, однако у больных, получивших антрациклин-содержащую химиотерапию, терапия карведилолом и лизиноприлом снижала вероятность развития КТ (частота КТ в группе плацебо составила 47%, в группе лизиноприла 37%, в группе карведилола 31%). Кроме того, на фоне применения лизиноприла (ОШ 0.53 (95% ДИ 0,30-0,94; p = 0.015) и карведилола (ОШ 0.49 (95% ДИ 0,27-0,89; p = 0,009) КТ развивалась позже. На фоне приема как лизиноприла, так и карведилола достоверно реже происходила отмена химиотерапии [52].

На сегодняшний день, единственный препарат, одобренный FDA (Food and Drug Administration) и EMEA (European Medicines Agency) для профилактики КТ при антрациклиновой химиотерапии, является дексразоксан, представляющий собой циклическое производное элиленаминтетрауксуной кислоты. Этот препарат оказывает кардиопротективное действие за счет ингибирования комплекса антрациклин-топоизомераза 2β-ДНК. Дексразоксан рекомендован при РМЖ, если куммулятивная доза доксорубицина более 300мг/м^2 или эпирубицина 540 мг/м^2 [50]. Однако следует отметить, что применение препарата дексразоксан имеет существенное ограничение, так как дексразоксан снижает эффективность противоопухолевой терапии. Дексразоксан может быть рекомендован только в случае невозможности заменить антрациклины на другие препараты на фоне уже достигнутой высокой кумулятивной дозы. Все выше сказанное наряду с необходимостью введения высоких доз дексразоксана, в 10 раз превышающих дозы антрациклинов, привело к тому, что препарат не получил широкого распространения. Проводятся исследования по изучению комбинированного препарата валсартан-сакубитрил [53] и ивабрадина [54-55] с целью возможной профилактики КТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отдаленные последствия кардиотоксических эффектов противоопухолевой терапии (химио-, лучевая терапия) снижают выживаемость и качество жизни больных, перенесших онкологические заболевания. В настоящее время, является актуальным изучение не только ранних, но и поздних кардиотоксических эффектов, а также их раннее выявление и профилактика.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Jose Luis Zamorano, Patrizio Lancellotti, Daniel Rodriguez Munoz, Victor Aboyans, Riccardo Asteggiano et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatment and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. European Heart Journal. 2016,August 26. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211.*
2. *Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970–2002. JAMA. 2005; 294:1255-1259. doi:10.1001/jama.294.10.1255*
3. *Siegel R, DeSantis C, Virgo K, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2012;62:220-241. doi: 10.3322/caac.21149*
4. *Jemal A, Ward E, Thun M. Declining death rates reflect progress against cancer [serial online]. PLoS One. 2010;5:e9584. doi: 10.1371/journal.pone.0009584.*
5. *Bodai BI, Tuso P. Breast cancer survivorship: a comprehensive review of long-term medical issues and lifestyle recommendations. Perm J. 2015;19:48-79. doi: 10.7812/TPP/14-241*
6. *Howlader N, Ries LAG, Mariotto AB, Reichman ME, Ruhl J, Cronin KA. Improved estimates of cancer-specific survival rates from population-based data. J Natl Cancer Inst. 2010;102:1584-1598. doi: 10.1093/jnci/djq366.*
7. *Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin. 2015;65: 5-29. doi: 10.3322/caac.21254.*
8. *Force T, Kolaja KL. Cardiotoxicity of kinase inhibitors: the prediction and translation of preclinical models to clinical outcomes. Nat Rev Drug Discov. 2011;10:111126. doi: 10.1038/nrd3252.*
9. *Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией. Кардиология. 2014; 10: 4–12. / Chazova I.Ye., Zhernakova Yu.V., Oshchepkova E.V. The prevalence of risk factors for cardiovascular diseases in the Russian population of patients with arterial hypertension. Cardiology. 2014; 10: 4-12 [in Russian].*
10. *Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, et al. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. JAMA 2004;291(20):2441-7. doi:10.1001/jama.291.20.2441*
11. *Hequet O, Le Q. H., Moullet I. et al., "Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults," Journal of Clinical Oncology, vol. 22, no. 10, pp. 1864–1871, 2004. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1096*
12. *Szmit S, Jurczak W., Zaucha J. M. et al., "Pre-existing arterial hypertension as a risk factor for early left ventricular systolic dysfunction following (R)-CHOP chemotherapy in patients with lymphoma," Journal of the American Society of Hypertension, vol. 8, no. 11, pp. 791–799, 2014. DOI: 10.1016/j.jash.2014.08.009*

13. Robin K. Kuriakose, Rakesh C. Kukreja, Lei Xi. Potential Therapeutic strategies for hypertension-exacerbated cardiotoxicity of anticancer drugs. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2016. DOI:10.1155/2016/8139861
14. Чазова И.Е., Тюляндин С.А., Виценя М.В. и др. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой те- рапии. Часть I. Системные гипертензии. 2017; 14 (3): 6–20. DOI: 10.26442/2075-082X_14.3.6-20/ Chazova I.Ye., Tyulyandin S.A., Vitsenia M.V. et al. Clinical Manual for Diagnosis, Prevention and Treatment of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. Part I. Systemic Hypertension. 2017; 14 (3): 6–20. DOI: 10.26442/2075-082X_14.3.6-20 [in Russian].
15. Авалян А.А., Кириллова М.Ю., Шитов В.Н. и др. Поиск ранних маркеров кардиотоксичности противоопухолевого лечения у больных раком молочной железы в
зависимости от уровня артериального давления. Системные гипертензии. 2017; 14 (3): 21–27. DOI: 10.26442/2075-082X_14.3.21-27/ Avalyan A.A., Kirillova M.Yu., Shitov V.N. et al. Markers of early cardiotoxicity in patients with breast cancer undergoing chemotherapy depending on blood pressure level. Systemic Hypertension. 2017; 14 (3): 21–27. DOI: 10.26442/2075-082X_14.3.21-27. [in Russian].
16. Авалян А.А, Саидова М.А., Ощепкова Е.В, Чазова И.Е., Современные подходы к кардиотоксичности индуцированной химиотерапией, у больных раком молочной железы. Евразийский кардиологический журнал, 2018, Сентябрь 20. 3:50-55/ Avalyan A.A., Saidova M.A., Oshepkova E.V., Chazova I. Ye. Modern approaches to detecting early subclinical cardiotoxicity induced by chemotherapy in patients with breast cancer. Eurasian cardiological journal. 2018, September 20; 3: 56-61[in Russian].
17. Авалян А.А., Ощепкова Е.В., Саидова М.А. и др. Оценка субклинической кардиотоксичности антрациклинсодержащей химиотерапии рака молочной железы в зависимости от кумулятивной дозы доксорубицина и исходного уровня артериального давления. Системные гипертензии. 2018; 15 (4): DOI: 10.26442/2075082X.2018.4.000021/ Avalyan A.A., Oshchepkova E.V., Saidova M.A. et al. Evaluation of subclinical cardiotoxicity in patients with breast cancer and arterial hypertension in two regimens of anthracycline- containing chemotherapy. Systemic Hypertension. 2018; 15 (4): DOI: 10.26442/2075082X.2018.4.000021 [in Russian].
18. Lipshultz S. E., Landy D. C., Lopez-Mitnik G., et al. Cardiovascular status of childhood cancer survivors exposed and unexposed to cardiotoxic therapy. Journal of Clinical Oncology. 2012;30(10):1050–1057. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.7907.
19. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. Circulation. 2004;109:3122-3131. doi: 10.1161/01.CIR.0000133187.74800.B9
20. Armstrong GT, Kawashima T, Leisenring W, et al. Aging and risk of severe, disabling, life-threatening, and fatal events in the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol. 2014;32:1218-1227. doi: 10.1200/JCO.2013.51.1055.
21. Berthe M.P. Aleman, Alexandra W. van den Belt-Dusebout et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin Lymphoma. Blood First Edit, 2006, November 21. DOI 10.1182. blood-2006-07034405.
22. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. Cancer 2003;97:2869–2879. doi: 10.1002/cncr.11407
23. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, Heller G, Murphy ML. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. JAMA 1991;266:1672 – 1677. doi:10.1001/jama.1991.03470120074036
24. Barac A, Murtagh G, Carver JR, Chen MH, Freeman AM, Herrmann J, Iliescu C, Ky B, Mayer EL, Okwuosa TM, Plana JC, Ryan TD, Rzeszut AK, Douglas PS. Car- diovascular health of patients with cancer and cancer survivors: a roadmap to the next level. J Am Coll Cardiol 2015;65:2739 – 2746. doi: 10.1016/j.jacc.2015.04.059
25. Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, Hortobagyi GN, Giordano SH. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol. 2007;25:38083815. DOI: 10.1200/JCO.2006.10.4976
26. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. Circulation. 2004;109:3122-3131. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1095
27. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. BMJ. 2009, 339: b4606-10.1136. doi: 10.1136/bmj.b4606.
28. de Azambuja E, Ameye L, Diaz M, et al. Cardiac assess- ment of early breast cancer patients 18 years after treatment with cyclophosphamide-, methotrexate-, fluorouracil- or epirubicin-based chemo- therapy. Eur J Cancer 2015;51:2517–2524. doi: 10.1016/j.ejca.2015.08.011
29. Paris F, Fuks Z, Kang A, et al. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice. Science 2001;293(5528):2937. DOI: 10.1126/science.1060191
30. Hatoum OA, Otterson MF, Kopelman D, et al. Radiation induces endothelial dysfunction in murine intestinal arterioles via enhanced production of reactive oxygen species. Arterioscler Thromb Vasc Biol2006;26(2):28794. doi: 10.1161/01.ATV.0000198399.40584.8c
31. Weintraub NL, Jones WK, Manka D. Understanding radiation-induced vascular disease. J Am Coll Cardiol 2010;55(12):1237 9. doi: 10.1016/j.jacc.2009.11.053
32. Basavaraju SR, Easterly CE. Pathophysiological effects of radiation on atherosclerosis development and progression, and the incidence of cardiovascular complications. Med Phys 2002;29(10):2391 403. doi: 10.1118/1.1509442
33. Hayashi T, Morishita Y, Kubo Y, et al. Long-term effects of radiation dose on inflamma- tory markers in atomic bomb survivors. Am J Med 2005;118(1):83 6. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.06.045
34. Brosius FC, Waller BF, Roberts WC. Radiation heart disease. Analysis of 16 young (aged 15 to 33 years) necropsy patients who received over 3,500 rads to the heart. Am J Med 1981;70(3):519 30.
35. Amromin GD, Gildenhorn HL, Solomon RD, Nadkarni BB. The synergism of X-irradiation and cholesterol-fat feeding on the development of coronary artery lesions. J Atheroscler Res 1964;4:325 34. doi: 10.1016/0002-9343(81)90574-x
36. Cosyns B., Dulgheru R. The Impact of Radiotherapy. Anticancer Treatments and Cardiotoxicity. 2017. Elsevier Inc. DOI: 10.1016/B978-0-12-802509-3.00005-4
37. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP etal. European Society of Cardiology Working Groups on Nuclear Cardiology and Cardiac Computed Tomography and Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, Society for

Cardiovascular Magnetic Resonance, Society of Cardiovascular Computed Tomography. Expert consensus for multimodality imagmg evaluation of cardiovascular complicalions of radiotherapy in adults: a report from the European Associaiion of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2013; 14:721-40. doi: 10.1093/ehjci/jet123.

38. *Moazeni et al Anthracycline induced cardiotoxicity: biomarkers and "Omics" technology in the era of patient speci c care. Clin Trans Med (2017) 6:17 DOI 10.1186/s40169-017-0148-3 17*
39. *Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. JAMA 2013;310:66–74. Doi : 10.1001/jama.2013.7588*
40. *Amal Zidan et al. NT-proBNP as early marker of subclinical late cardiotoxicity after doxorubicin therapy and mediastinal irradiation in childhood cancer survivors. PMC Published online 2015 Apr 16. DOI: 10.1155/2015/513219.*
41. *Sherief L. M., Kamal A. G., Khalek E. A., Kamal N. M., Soliman A. A. A., Esh A. M. Biomarkers and early detection of late onset anthracycline-induced cardiotoxicity in children. Hematology.2012;17(3):151-156. DOI: 10.1179/102453312X13376952196412.*
42. *Mavinkurve-Groothuis A. M. C., Groot-Loonen J., Bellersen L., et al. Abnormal nt-pro-bnp levels in asymptomatic long-term survivors of childhood cancer treated with anthracyclines. Pediatric Blood and Cancer. 2009;52(5):631–636. DOI: 10.1002/pbc.21913.*
43. *Juan Carlos Plana et al. Expert Consensus for Multimodality Imaging Evaluation of Adult Patients during and after Cancer Therapy: A Report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging J Am SocEchocardiogr. 2014;27:91139. Doi : 10.1016/j.echo.2014.07.012*
44. *Cardinale D, Colombo A,Lamantia G. et al. Anthracyclineinduced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. J Am CollCardiol. 2010;55:213–20. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.095*
45. *Ciro Santoro1 et al. 2D and 3D strain for detection of subclinical anthracycline cardiotoxicity in breast cancerpatients: a balance with feasibility. European Heart Journal – Cardiovascular Imaging, Volume 18, Issue 8, 2017, Pages 930–936, doi. org/10.1093/ehjci/jex033*
46. *Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civel-li M et al. Prevention of High-Dose Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in High-Risk Patients by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition. Circulation. 2006;114 (23):2474–81. DOI: 10.1161/circulationaha.106.635144*
47. *Cadeddu C, Piras A, Mantovani G, et al. Protective effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan on epirubicin induced inflammation, oxidative stress, and early ventricular impairment. American Heart Journal. 2010;160 (3):487.e1–487. e7. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.05.037*
48. *Gulati G, Heck SL, Ree AH, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. European Heart Journal. 2016;37 (21):1671–80. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw022*
49. *Kalay N, Basar E, Ozdogru I et al. Protective Effects of Carvedilol Against Anthracycline-Induced Cardiomyopathy. Journal of the American College of Cardiology. 2006;48 (11):2258–62. DOI: 10.1016/j.jacc. 2006.07.052*
50. *Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domènech A, Ortiz-Pérez JT, de Caralt TM et al. Enalapril and Carvedilol for Preventing Chemotherapy-In- duced Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients With Malig- nant Hemopathies. Journal of the American College of Cardiology. 2013;61 (23):2355–62. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.072*
51. *Pituskin E, Mackey JR, Koshman S et al. Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101 – Breast): A Randomized Trial for the Prevention of Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity. Journal of Clinical Oncology. 2017;35 (8):870–7. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.7830*
52. *Maya Guglin, Jeffrey Krischer, Roy Tamura et al Randomized Trial of Lisinopril Versus Carvedilol to Prevent Trastuzumab Cardiotoxicity in Patients With Breast Cancer. JACC .Volume 73, Issue 22, June 2019 DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.495*
53. *Ayalasomayajula S, Langenickel T, Pal P, Boggarapu S, Sunkara G. Cli- nical Pharmacokinetics of Sacubitril/Valsartan (LCZ696): A Novel Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor. Clinical Pharmacokinetics. 2017;56 (12):1461–78. DOI: 10.1007/s40262-017-0543-3*
54. *Swedberg K, Komajda M, Böhm M et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT):a randomised placebo-controlled study. The Lancet. 2010;376 (9744):875–85. DOI: 10.1016/S0140–6736(10)61198–1.*
55. *Васюк Ю. А., Несветов В. В., Школьник Е. Л., Школьник Л. Д., Варлан Г. В., Гендлин Г. Е. и др. Возможности селективного ингибитора ионн ых f-каналов синусового узла ивабрадина в профилактике антрациклиновой кардиотоксичности у больных раком молочной железы. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13 (2):184–90. / Vasyuk Yu. V., Nesvetov V. V., Shkolnik E. L., Shkolnik L. D., Varlan G. V., Gendlin G. E. et al. Possibilities of ivabradine, a selective inhibitor of ionf-channels of sinus node, in prevention of anthracycline cardiotoxicity in patients with breast cancer. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13 (2):184–90. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-184-190 [in Russian].*
56. *Robison LL, Armstrong GT, Boice JD, et al. The Childhood Cancer Survivor Study: a National Cancer Institute-supported resource for outcome and intervention research. J Clin Oncol 2009;27:2308–18. doi: 10.1007/s11764-012-0250-x*
57. *Leisenring WM, Mertens AC, Armstrong GT, et al. Pediatric cancer survivorship re- search: experience of the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol 2009;27: 2319–27. doi: 10.1007/s11764-014-0354-6*

Принята к публикации: 27.08.2019 г.

https://doi.org/10.38109/2225-1685-2019-3-50-64

Check for updates

UDC 616.12-008 -056.52

Kazantseva M.L., Oshchepkova E.V., Saidova M.A., Avalyan A.A., Chazova I.E.

LONG-TERM CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN ONCOLOGIC PATIENTS AFTER ANTITUMOR THERAPY (> 1 YEAR)

A.L. Myasnikov Clinical Cardiology Institute
Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Cardiology,» Russian Ministry of Healthcare, Moscow, Russia

SUMMARY

Oncological and cardiovascular diseases (CVD) hold a leading position among the causes of mortality in many countries of the world, including the Russian Federation [1]. In recent years, a decrease in mortality due to oncologic diseases (OD) is noted around the world thanks to early diagnostics, as well as to the development and implementation of new technologies and therapeutic treatment strategies (chemotherapy, targeted and radiation therapy). Among patients with OD who received chemotherapy and radiation therapy, CVD is one of the leading causes of poor prognosis, including lethal outcomes [2-5]. The long-term cardiotoxic effects of antitumor therapy (chemotherapy, radiation therapy) reduce the survival rate and quality of life of patients who suffer from cancer. Thus, early diagnostics and timely detection of the cardiotoxic effects that follow antitumor treatment is one of the main tasks of cardio-oncology.

Keywords: *cardio-oncology, cardiotoxicity, arterial hypertension, heart failure, oncology, speckle tracking technology, radiation therapy, chemotherapy.*

Information about the author:

Chazova Irina Yevgenievna	Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, MD, Director of the A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Head of the Hypertension Department, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Research Center for Cardiology at the Russian Ministry of Healthcare, 15a 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia.
Oshchepkova Elena Vladimirovna	MD, Professor, Chief Researcher at the Hypertension Department, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Research Center for Cardiology at the Russian Ministry of Healthcare, 15a 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia.
Saidova Marina Abdulatipovna	MD, Professor, Head of the Department for Ultrasonic Research Methods, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Research Center for Cardiology at the Russian Ministry of Healthcare, 15a 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia.
Avalyan Ani Ashotovna	Post-Graduate, Department for Ultrasonic Research Methods, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Research Center for Cardiology at the Russian Ministry of Healthcare, 15a 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia.
Corresponding author: Kazantseva Maria Leonidovna	Post-Graduate, Hypertension Department, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Research Center for Cardiology at the Russian Ministry of Healthcare, email: mariakaz777@gmail.com, 15a 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia.

✉ **mariakaz777@gmail.com**

For citation: Казанцева М.Л., Ощепкова Е.В., Саидова М.А., Авалян А.А, Чазова И.Е. Сердечно-сосудистые осложнения после противоопухолевой терапии у онкологических больных в отдаленные сроки (>1 года). Евразийский кардиологический журнал. 2019, Сентябрь 25; 3:50-57 [Trans. into Eng. ed.: Kazantseva M.L., Oshchepkova E.V., Saidova M.A., Avalyan A.A., Chazova I.E. Long-Term Cardiovascular Complications In Oncologic Patients After Antitumor Therapy (>1 Year). Eurasian Heart Journal. 2019, September 25; 3:58-64]

INTRODUCTION

Oncological and cardiovascular diseases (CVD) hold a leading position among the causes of mortality in many countries of the world, including the Russian Federation [1]. In recent years, a decrease in mortality due to oncologic diseases (OD) is noted around the world thanks to early diagnostics, as well as to the development and implementation of new technologies and therapeutic treatment strategies (chemotherapy, targeted and radiation therapy). A study by the SEER Cancer Statistics Review analyzed the treatment results of patients with breast cancer (BC) over the period from 1975 to 2016, which showed that the 5-year survival rate following an early-stage diagnosis of the disease in the United States increased from 79% in 1990 to 89.9% in 2015 [3, 6, 7]. The number of surviving cancer patients is expected to increase by roughly 30% around the world over the next decade [8].

Among patients with OD who received chemotherapy and radiation therapy, CVD is one of the leading causes of poor prognosis, including lethal outcomes [2-5]. The most common CVD worldwide, including the Russian Federation, is arterial hypertension (AH). According to the ESSE study, 45.4% of men and 41.6% of women showed hypertension among the population of our country aged 24-64 [9]. For that reason, hypertension is often associated with OD. Thus, according to E. Mouhayar et al., hypertension occurred in 30% of cancer patients [10]. AH may both occur in combination with OD, as well as develop and progress over the course of antitumor treatment. In a retrospective study by Hequet et al., 2004, among 141 patients treated with anthracyclines for lymphoma, 18% were diagnosed with hypertension 5 years after treatment with 60% of them manifesting subclinical cardiomyopathy, indicating that hypertension is a risk factor for cardiotoxicity [11]. Similar data were yielded in another study. Smitz et al. showed that patients with lymphoma and AH who received a combination therapy of (R)-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone), showed a more frequent decrease in LVEF (19.7% of all cases) than patients without hypertension (6.6% of all cases). Analysis of that study also showed that hypertension entailed a delay in ordering chemotherapy, ordering less intensive chemotherapy (CT) and even its cancellation [12]. The results of the above studies, as well as many others, have made it possible to conclude that hypertension is one of the risk factors for the development of cardiotoxicity during antitumor treatment [13].

Mortality in OD patients with CVD may be due to the cardiotoxic effect of antitumor therapy or the progression of previously-existing CVD.

Definition, risks and complications of cardiotoxicity

Cardiotoxicity (CT) is a collective term that encompasses all adverse manifestations of the cardiovascular system (CVS) occurring during or after antitumor treatment. The most common clinical manifestations of cardiotoxicity are left ventricular dysfunction, heart failure (HF), and hypertension [14]. CT can be complicated by cardiac arrhythmias and conduction, myocardial infarction (MI), deep vein thrombosis (DVT), and pulmonary embolism (PE).

Acute, early, delayed (late) CT are discrete [1]. Subclinical CT is also discrete [15].

Acute CT develops in approximately 1% of all patients during antitumor treatment, and is commonly reversible [1]. Early CT develops over the course of 1 year, with so-called delayed (late) CT manifesting after 1 year of chemotherapy treatment and beyond [15]. According to its mechanism of action on the myocardium, chemotherapy is conditionally divided into two types. Type I (irreversible type) includes drugs with a direct toxic effect on the myocardium; these are mainly anthracycline antibiotics. These drugs trigger the process of apoptosis of the cardiomyocytes and promote a reduction in the contractility of preserved cardiomyocytes, all of which leads to irreversible myocardial dysfunction. The degree of myocardial damage depends on the cumulative dose of the chemotherapy drug. Type II (reversible type) includes drugs featuring a partial damaging ability with respect to cardiomyocytes. The degree of myocardial damage in this case does not depend on the cumulative dose of the drug. That group of drugs includes monoclonal antibodies (mainly trastuzumab), kinase inhibitors (sunitinib) and others [1, 16]. Given the high effectiveness of anthracyclines in the treatment of malignant neoplasms, these drugs are included in many treatment regimens for cancer patients.

One of the most common oncological diseases among women is breast cancer, which consistently occupies a lead position in the structure of female mortality. Cardiotoxicity accompanying breast cancer occurs mainly during treatment with anthracyclines (doxorubicin, epirubicin), which form part of the main treatment regimens for the disease. CT predictors have been developed using anthracycline-containing therapy, which, in addition to the predictors listed in Table 1, include the cumulative dose of the drug, as well as the rate and mode of its administration. Since 2016, the A.L. Myasnikov Federal State Budgetary Institution Scientific Research Center for Cardiology at the Russian Ministry of Healthcare has been conducting a study to search for early markers and risk factors of cardiotoxicity in patients with triple negative breast cancer and hypertension treated with anthracycline-containing chemotherapy. In that study, it was confirmed that a

Table 1. Risk factors for the development of cardiotoxicity [1]:

Cardiovascular diseases (CVD)	• Heart failure with a preserved and reduced left ventricular (LV) ejection fraction (EF) • Asymptomatic LV dysfunction • (PV <50 or high BNP) • IHD (verified) • AH and AH with LV hypertrophy • Cardiomyopathy • Heart sarcoidosis • Moderate or severe valve pathology with LV hypertrophy or LV lesion • Severe arrhythmias and perturbations of cardiac conduction
Lifestyle risk factors	• Smoking • Alcohol abuse • Obesity • Sedentary lifestyle
Cardiovascular risk factors	• Age (< 18 years; > 50 years for trastuzumab; • > 65 years for anthracyclines) • Family history of early CHD (< 50 years) • Diabetes • Hypercholesterolemia
Previous tumor treatment with	• Anthracycline antibiotics • Radiation therapy of the chest and/or mediastinum.

Note: AH – arterial hypertension; CHD – coronary heart disease; LV – left ventricle.

large cumulative dose of doxorubicin (anthracycline) causes greater myocardial damage (acute cardiotoxicity), especially in patients with breast cancer (BC) and hypertension [17].

Diagnostics, prevention and treatment of late CT in patients with BC and AH, as the most frequently combined OD and CVD, is not well understood. Lately, special attention has been paid to searching for the most informative predictors of the development of late CT using biomarker definitions, speckle tracking echocardiography, in two-dimensional and three-dimensional modes.

Late cardiotoxicity

Most of the work has been devoted to studying the acute and early cardiotoxicity of chemotherapy. In view of the increased life expectancy of OD patients, it seems important to study the effect of antitumor therapy on their CVS rates over the long term following antitumor treatment in order to improve the prognosis for patients who have undergone such treatment.

Late CT may vary from subclinical myocardial dysfunction to the terminal stage of chronic heart failure (CHF), the development of MI, hypertension and other CVDs that affect the duration and quality of life. It should be noted that most studies of late CT involved patients who had had OD in childhood or adolescence [18-24]. These studies form the basic understanding of the incidence and risk factors of late CT.

One of the largest such studies in the United States, which included 14,000 patients treated for OD of various localizations between 1970 and 1986, showed that group of patients to have subsequently manifested a decrease in life expectancy in combination with high risks of developing chronic noncommunicable diseases [56-57].

It was shown in a retrospective study that 15–25 years after their childhood or adolescent treatment for malignant neoplasms (of different localization), such patients demonstrated a CVD mortality rate 8.2 times higher than that of their peers [25, 26]. In their study of 14,359 patients who had undergone OD antitumor treatment, Armstrong G.T. et al. also demonstrated a decrease in life expectancy and a high incidence of chronic non-infectious diseases, including hypertension, coronary heart disease and others. For example, a 24-year-old patient who had suffered cancer in childhood had a life-threatening or fatal-event rate similar to that of his 50-year-old brother. These authors demonstrated that 35 years after an OD, the risk of developing heart failure was 10.9 times higher (95% CI 4.5-26.0), as compared to siblings of the same age [20].

A prospective study by Mulrooney D.A., Yeazel M.W., KawashimaT et al. shed light on the main outcomes of CT during later stages, especially in those patients who were treated with anthracycline antibiotics and radiation therapy. Thus, it was shown that the risks were significantly higher in terms of the development of heart failure (OS 5.9, 95% CI 3.4–9.6), myocardial infarction (OS 5.0, 95% CI 3.3–11.9) and valvular apparatus pathology (OS 4.8, 95% CI 3.0–7.6) [27].

In a similarly designed study conducted by Berthe M. et al., 1,474 patients took part who were diagnosed with Hodgkin's lymphoma in childhood. The survey was conducted 18.7 years after the initial diagnosis. That study also confirmed that the risks of MI, CHF in such patients were significantly higher compared to the general population. [21].

In the recommendations by the European Society of Cardiology (EOC), CT entailing antitumor treatment and developing late was presented in the sections «myocardial dysfunction,» «vascular disease» and «valvular apparatus pathology.»

The myocardial dysfunction group includes LV dysfunction and CHF. In patients with OD and a history of anthracycline antibiotic treatment, there remains a lifelong risk of developing LV dysfunction and heart failure [22, 24].

The frequency of developing left ventricular dysfunction (LVD) as a result of treatment with anthracyclines depends on the total dose of the drug. Consider the respective figures for doxorubicin: with a total dose of 400 mg/m^2, the risk of developing an LVD is 3-5%; with a total dose of 550 mg/m^2, the risk of developing LVD is 26%; and with a total dose of 700 mg/m^2 it is 18–48%. For liposomal anthracyclines with a total dose exceeding 900 mg/m^2, the risk of developing LVD is 2%.

The incidence of LVD during treatment with monoclonal antibodies (trastuzumab) may vary from 1.7% to 20.1%. For alkylating agents such as cyclophosphamide, the risk of developing LVD is between 7% and 28% [1].

The development of heart failure with a developed clinical picture may occur 10 years after the therapy taken [28].

According to recommendations by the European Society of Cardiology for treating OD and CT, patients treated with chemotherapy are encouraged to monitor the status of their CVS via heart imaging and the identification of biomarkers to reach an early diagnosis of their subclinical heart failure [1].

The "vascular disease" and "valvular apparatus pathology" disease group includes CT, which is mainly frolic due to radiation therapy (RT). Long-term cardiotoxicity of RT is manifested by atherosclerotic lesions of the coronary bed and degenerative changes in the valvular apparatus.

Several mechanisms of CT development during RT are considered. One of the main ones is endothelial dysfunction (ED) [29]. With endothelial dysfunction, edema of the endothelial cells develops, an increase in the permeability and deposition of fibrin in the interstitium occurs, which ultimately leads to the formation of fibrosis. An increase in superoxides and peroxides is another cascade of reactions that forms endothelial dysfunction via the production of reactive oxygen species [30] and the nuclear "kappa bi" factor (Nf-kB) [31]. In addition, cytokines and growth factors (the transforming growth factor β1 (TGFb1) and interleukin 1β (IL-1β)) can stimulate endothelial proliferation, fibroblast proliferation, collagen deposition and fibrosis, leading to the progression of vascular lesion in the vascular wall [32]. All of these reactions form secondary systemic inflammation with an increase in the level of pro-inflammatory cytokines IL-6, C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor-α, interferon-γ, and anti-inflammatory cytokine IL-10 [33].

In the irradiated coronary arteries, the proliferation of intima and fibrosis lead to a narrowing of the lumen; in them, loss of smooth muscle cells and adventitious fibrosis are more often observed [34]. The combined effect of radiation and traditional CVD risk factors can significantly accelerate the atherosclerosis induced by RT [35].

Pathology of the valvular apparatus evolves as a result of endothelial damage and the fibrosis of its tissues triggered by mechanisms identical to those involved in vascular lesions under RT. In addition, radiation therapy is a powerful stimulant for pro-calcining factors, such as osteopontin, RUNX2 and alkaline phosphatase, which regulate the metabolism of calcium; it all results in the destruction and calcification of the valvular apparatus [36].

Therefore, even in the absence of symptoms, patients with a history of mediastinal radiation are recommended to undergo an examination to detect CAD [1] 5 years after treatment and every 5 years thereafter, as it may develop within the first 10 years. In patients younger than 50 and those of an older age, the latent period may be longer. In case of breast cancer after RT, the lesion of the middle and distal segments of the anterior descending artery

is most characteristic. With the development of CAD, the risk of death is doubled, and the relative risk of death from myocardial infarction increases by a factor of 2.2–8.8 [37].

It is noteworthy that the section "vascular diseases" in the recommendations of the EOC contains no data on the development or progression of previously-recorded hypertension in patients with acute OD.

Pathology of the valvular apparatus is quite common: 1% after 10 years, 5% after 15 years, 6% 20 years after RT. The frequency of valvular defects sharply increases 20 years after RT. For mild aortic insufficiency, the frequency is 45%, for moderate and severe it is 15%, for aortic valve stenosis it is 16%, for mild mitral insufficiency it is 48%, for mild pulmonary valve insufficiency it is 12% [37]. The average interval preceding the diagnosis after mediastinal RT is 22 years.

Monitoring of the structural and functional state of the heart by the method of transthoracic echocardiography (EchoCG) in patients who received RT as a result of OD should be undertaken 10 years after irradiation and every 5 years thereafter [1, 37].

Diagnostic methods for late cardiotoxicity

The identification of acute and early cardiotoxicity uses the definition of biomarkers, such as: Troponin T, Troponin I; however, they are not informative for the detection of late CT [38]. Determining BNP/NT-proBNP to detect HF is widely recognized [39]. A number of studies have examined the role of NT-proBNP as a non-invasive method for detecting late CT. In a retrospective study, Amal Z. et al. looked into the concentration of NT-proBNP and tissue myocardial dopplerography (TMD) as markers of the development of late CT in 90 patients who suffered from OD in their childhood and received antitumor treatment (anthracycline antibiotics and radiation therapy). Of these patients, 30% showed an increase in NT-proBNP, which correlated with a younger age at the time of diagnosis, a high cumulative dose of anthracycline, and radiation therapy [40]. A similar result was yielded in a study by Sherief et al., which revealed an asymptomatic increase in NT-proBNP in 20% of the 50 surviving patients treated for cancer [41]. Similar results were obtained in another study in which an increase in NT-proBNP was detected in 13% of 122 surviving children with OD within remote periods following antitumor treatment. However, the authors of that study found no significant link between the patients' age and the increase in NT-proBNP. Instead, they saw a clear link of a different nature – that between increased NT-proBNP and a higher cumulative dose of anthracyclines [42]. It should be noted that the authors of the above studies point to an asymptomatic increase in NT-proBNP, which may be regarded as a subclinical stage of heart failure. Moreover, during the years of those studies, no diagnostic criteria for the degree of increase in BNP/NT-proBNP in heart-failure diagnosis had yet been adopted. Studies of the role of NT-proBNP as an early marker of late subclinical cardiotoxicity are still underway today, and that marker may be recommended for screening patients with acute OD who feature a history of anthracycline-containing chemotherapy [1].

Transthoracic echocardiography (TTE) is recommended to be taken both initially (before antitumor treatment) and subsequently as a dynamic follow-up in patients with acute OD. The algorithm for diagnosing the structural and functional state of the heart begins with an assessment of LVEF following the Simpson's Biplan method. According to the European Association for Imaging Methods and the American Society of Echocardiography in Cardiology, a decrease in LVEF by more than 10% off its initial level and a decrease to less than 53% are signs of CT development against the backdrop of antitumor treatment [43]. The diagnostic criteria for CT EOC differ slightly: a decrease in LVEF by more than 10% of the initial level and its drop below 50% [43]. However, it was shown that LVEF is not sensitive enough to detect early changes (subclinical CT) in myocardial contractility [44]. The speckle-tracking echocardiography (STE) technology used recently in its two-dimensional (2D) and three-dimensional (3D) modes is more sensitive to changes that precede a decrease in LVEF [45]. 2D-STE is used to assess the parameters of LV deformation. The most studied deformation parameter is the global longitudinal strain index (GLS). A relative percentage reduction in GLS by more than 15% of the baseline is considered pathological and is a marker of early subclinical LV dysfunction [1]. But a decrease in GLS is not indicative of the need to correct or discontinue chemotherapy. A number of studies continue looking into this indicator. The main limitation of STE technology is a decrease in the method's information content in patients with a permanent form of atrial fibrillation. The advantage of 3D-STE over 2D-STE lies in its comprehensive assessment of all LV deformation parameters (radial, longitudinal and circular) when recording a three-dimensional echocardiographic image from a single apical position. Using 3D TTE, it is also possible to determine such a deformation parameter as the Global Area Strain (GAS) [16]. Currently, this method is not well understood and research is proceeding in that direction.

All patients undergoing antitumor treatment should take an electrocardiogram (ECG) during their routine examination prior to and following chemotherapy. ECG changes are nonspecific for cardiotoxicity. However, when such changes as tachycardia, changes in the ST-T segment, rhythm and conduction disturbances are revealed in that category of patients, these may indicate the development of late CT [1].

One of the cutting-edge methods for assessing the structural and functional state of the heart and detecting fibro-cicatricial changes in the myocardium, which may have prognostic value in relation to impaired LV function, is MRI [1]. However, the differential diagnostics of diffuse fibrosis in case of anthracycline lesions of the heart and those of other genesis using MRI remains difficult. The role of MRI in assessing the cardiotoxicity of antitumor treatment is poorly understood and requires further research.

Prevention and treatment of chemotherapy cardiotoxicity

Currently, drugs are being actively studied to prevent cardiotoxicity. Available research data on the classes of drugs are contradictory, but it is worth noting that they are all limited to a small sample group and a short observation span. In a number of studies, cardioprotective properties have been proven with respect to angiotensin II receptor blockers (candesartan, telmisartan), angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors) (enalapril) and beta-blockers (carvedilol, nebivolol) [46–50]. In the OVERCOM study, treatment with enalapril and carvedilol prevented the development of CT arising as a result of ongoing chemotherapy [50]. At the same time, the MANTICORE-101 study showed that perindopril and bisoprolol do not prevent LV remodeling in patients with acute OD against the backdrop of chemotherapy [51]. In one of the largest randomized, placebo-controlled trials of PRADA, dedicated to the primary prevention of myocardial dysfunction caused by anthracyclines using angiotensin II receptor blockers, the cardioprotective effect of candesartan was demonstrated. The study included 130 patients with early breast cancer without CVD. Patients were randomized into groups receiving candesartan, metoprolol succinate, a combination of these drugs, and placebo against the backdrop of adjuvant chemotherapy (which included anthracyclines). The LVEF was evaluated as the primary endpoint, as measured by MRI. In the placebo group, the decrease in LVEF

was 2.6% (with a 95% confidence interval of 1.5–3.8); in the candesartan group, it was 0.8% (with a 95% confidence interval of 0.4–1.9). Differences between the groups reached a statistically-significant level (p = 0.026). Metoprolol failed to demonstrate a similar effect [48].

Another randomized, double-blind, placebo-controlled study using ACE inhibitors (lisinopril) and beta-blockers (carvedilol) demonstrated the effectiveness of prophylaxis with these drugs in patients with a history of anthracycline-containing chemotherapy. The study involved 468 women with breast cancer, averaging 51 ±10.7 years of age. Patients were randomized into placebo, lisinopril, or carvedilol groups. The incidence of CT did not differ in the subgroups; however, in patients receiving anthracycline-containing chemotherapy, carvedilol and lisinopril therapy reduced the likelihood of developing CT (the incidence of CT in the placebo group was 47%, in the lisinopril group it was 37%, and in the carvedilol group it was 31%). In addition, CT developed later against the background use of lisinopril (OR 0.53 (95% CI 0.30–0.94; p = 0.015)) and carvedilol (OR 0.49 (95% CI 0.27–0.89; p = 0.009)). With both lisinopril and carvedilol, chemotherapy was significantly less likely to be canceled [52].

To date, the only drug approved by the FDA (Food and Drug Administration) and EMEA (European Medicines Agency) to prevent CT in anthracycline chemotherapy is dexrazoxane, which is a cyclic derivative of ethylenediaminetetraacetic acid. This drug has a cardioprotective effect by inhibiting the 2β-DNA anthracycline-topoisomerase complex. Dexrazoxane is recommended for breast cancer if the cumulative dose of doxorubicin exceeds 300 mg/m^2 or that of epirubicin exceeds 540 mg/m^2 [50]. However, it should be noted that the use of dexrazoxane has a significant limitation, since dexrazoxane reduces the effectiveness of antitumor therapy. Dexrazoxane can only be recommended if it is not possible to replace anthracyclines with other drugs against the backdrop of an already-achieved high cumulative dose. All of the above, along with the need for high doses of dexrazoxane (10 times the dose of anthracyclines), has led to the limited use of the drug. Research is under way to study the combined drug valsartan-sacubitril [53] and ivabradine [54–55] with the aim of the possible prevention of CT.

CONCLUSION

The long-term cardiotoxic effects of antitumor therapy (chemotherapy, radiation therapy) reduce the survival rate and quality of life of patients who suffer from cancer. Currently, it is relevant to study not only early, but also late cardiotoxic effects, as well as their early detection and prevention.

Conflict of Interest: all authors declare the absence of any conflict of interest.

BIBLIOGRAPHY

1. *Jose Luis Zamorano, Patrizio Lancellotti, Daniel Rodriguez Munoz, Victor Aboyans, Riccardo Asteggiano et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatment and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. European Heart Journal. 2016, August 26. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211.*
2. *Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970–2002. JAMA. 2005; 294:1255-1259. doi:10.1001/jama.294.10.1255*
3. *Siegel R, DeSantis C, Virgo K, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2012; 62:220-241. doi: 10.3322/caac.21149*
4. *Jemal A, Ward E, Thun M. Declining death rates reflect progress against cancer [serial online]. PLoS One. 2010; 5:e9584. doi: 10.1371/journal.pone.0009584.*
5. *Bodai BI, Tuso P. Breast cancer survivorship: a comprehensive review of long-term medical issues and lifestyle recommendations. Perm J. 2015; 19:48-79. doi: 10.7812/TPP/14-241*
6. *Howlader N, Ries LAG, Mariotto AB, Reichman ME, Ruhl J, Cronin KA. Improved estimates of cancer-specific survival rates from population-based data. J Natl Cancer Inst. 2010; 102:1584-1598. doi: 10.1093/jnci/djq366.*
7. *Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin. 2015; 65: 5-29. doi: 10.3322/caac.21254.*
8. *Force T, Kolaja KL. Cardiotoxicity of kinase inhibitors: the prediction and translation of preclinical models to clinical outcomes. Nat Rev Drug Discov. 2011; 10:111126. doi: 10.1038/nrd3252.*
9. *Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Oshchepkova E.V. The prevalence of risk factors for cardiovascular diseases in the Russian population of patients with arterial hypertension. Cardiology. 2014; 10: 4-12 [in Russian].*
10. *Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, et al. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. JAMA 2004; 291(20):2441-7. doi:10.1001/jama.291.20.2441*
11. *Hequet O, Le Q. H., Moullet I. et al., "Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults," Journal of Clinical Oncology, vol. 22, no. 10, pp. 1864–1871, 2004. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1096*
12. *Szmit S, Jurczak W., Zaucha J. M. et al., "Pre-existing arterial hypertension as a risk factor for early left ventricular systolic dysfunction following (R)-CHOP chemotherapy in patients with lymphoma," Journal of the American Society of Hypertension, vol. 8, no. 11, pp. 791–799, 2014. DOI: 10.1016/j.jash.2014.08.009*
13. *Robin K. Kuriakose, Rakesh C. Kukreja, Lei Xi. Potential Therapeutic strategies for hypertension-exacerbated cardiotoxicity of anticancer drugs. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2016. DOI:10.1155/2016/8139861*
14. *Chazova I.E., Tyulyandin S.A., Vitsenia M.V., et al. Clinical Manual for the Diagnosis, Prevention and Treatment of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. Part I. Systemic Hypertension. 2017; 14 (3): 6–20. DOI: 10.26442/2075-082X_14.3.6-20 [in Russian].*
15. *Avalyan A.A., Kirillova M.Yu., Shitov V.N., et al. Search for early markers of cardiotoxicity in patients with breast cancer undergoing chemotherapy depending on blood-pressure level. Systemic Hypertension. 2017; 14 (3): 21–27. DOI: 10.26442/2075-082X_14.3.21-27. [in Russian].*
16. *Avalyan A.A., Saidova M.A., Oshchepkova E.V., Chazova I.E. Modern approaches to detecting early subclinical cardiotoxicity induced by chemotherapy in patients with breast cancer. Eurasian Cardiological Journal. 2018, September 20; 3: 56-61 [in Russian].*
17. *Avalyan A.A., Oshchepkova E.V., Saidova M.A., et al. Evaluation of subclinical cardiotoxicity in patients with breast cancer and arterial hypertension in two regimens of anthracycline-containing chemotherapy. Systemic Hypertension. 2018; 15 (4): DOI: 10.26442/2075082X.2018.4.000021 [in Russian].*
18. *Lipshultz S.E., Landy D.C., Lopez-Mitnik G., et al. Cardiovascular status of childhood cancer survivors exposed and unexposed to cardiotoxic therapy. Journal of Clinical Oncology. 2012;30(10):1050–1057. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.7907.*
19. *Yeh E.T., Tong A.T., Lenihan D.J., et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis,*

and management. Circulation. 2004; 109:3122-3131. doi: 10.1161/01.CIR.0000133187.74800.B9
20. Armstrong G.T., Kawashima T., Leisenring W., et al. Aging and risk of severe, disabling, life-threatening, and fatal events in the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol. 2014; 32:1218-1227. doi: 10.1200/JCO.2013.51.1055.
21. Berthe M.P. Aleman, Alexandra W. van den Belt-Dusebout, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin's Lymphoma. Blood First Edit, 2006, November 21. DOI 10.1182. blood-2006-07034405.
22. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. Cancer 2003;97:2869–2879. doi: 10.1002/cncr.11407
23. Steinherz L.J., Steinherz P.G., Tan C.T., Heller G., Murphy M.L. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. JAMA 1991; 266:1672 – 1677. doi:10.1001/jama.1991.03470120074036
24. Barac A., Murtagh G., Carver J.R., Chen M.H., Freeman A.M., Herrmann J., Iliescu C., Ky B., Mayer E.L., Okwuosa T.M., Plana J.C., Ryan T.D., Rzeszut A.K., Douglas P.S. Cardiovascular health of patients with cancer and cancer survivors: a roadmap to the next level. J Am Coll Cardiol 2015;65:2739 – 2746. doi: 10.1016/j.jacc.2015.04.059
25. Pinder M.C., Duan Z., Goodwin J.S., Hortobagyi G.N., Giordano S.H. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol. 2007; 25:38083815. DOI: 10.1200/JCO.2006.10.4976
26. Yeh E.T., Tong A.T., Lenihan D.J., et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. Circulation. 2004; 109:3122-3131. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1095
27. Mulrooney D.A., Yeazel M.W., Kawashima T., et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. BMJ. 2009, 339: b4606-10.1136. doi: 10.1136/bmj.b4606.
28. de Azambuja E., Ameye L., Diaz M., et al. Cardiac assessment of early breast cancer patients 18 years after treatment with cyclophosphamide-, methotrexate-, fluorouracil- or epirubicin-based chemotherapy. Eur J Cancer 2015;51:2517–2524. doi: 10.1016/j.ejca.2015.08.011
29. Paris F., Fuks Z., Kang A., et al. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice. Science 2001; 293(5528):2937. DOI: 10.1126/science.1060191
30. Hatoum O.A, Otterson M.F., Kopelman D., et al. Radiation-induced endothelial dysfunction in murine intestinal arterioles via the enhanced production of reactive oxygen species. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006;26(2):28794. doi: 10.1161/01.ATV.0000198399.40584.8c
31. Weintraub NL, Jones WK, Manka D. Understanding radiation-induced vascular disease. J Am Coll Cardiol 2010;55(12):1237 9. doi: 10.1016/j.jacc.2009.11.053
32. Basavaraju S.R., Easterly C.E. Pathophysiological effects of radiation on atherosclerosis development and progression, and the incidence of cardiovascular complications. Med Phys 2002; 29(10):2391 403. doi: 10.1118/1.1509442
33. Hayashi T., Morishita Y., Kubo Y., et al. Long-term effects of radiation dose on inflammatory markers in atomic bomb survivors. Am J Med 2005; 118(1):83 6. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.06.045
34. Brosius F.C., Waller B.F., Roberts W.C. Radiation heart disease. Analysis of 16 young (aged 15 to 33 years) necropsy patients who received over 3,500 rads to the heart. Am J Med 1981; 70(3):519 30.
35. Amromin G.D., Gildenhorn H.L., Solomon R.D., Nadkarni B.B. The synergism of X-irradiation and cholesterol-fat feeding on the development of coronary artery lesions. J Atheroscler Res 1964;4:325 34. doi: 10.1016/0002-9343(81)90574-x
36. Cosyns B., Dulgheru R. The Impact of Radiotherapy. Anticancer Treatments and Cardiotoxicity. 2017. Elsevier Inc. DOI: 10.1016/B978-0-12-802509-3.00005-4
37. Lancellotti P., Nkomo V.T., Badano L.P., et al. European Society of Cardiology Working Groups on Nuclear Cardiology and Cardiac Computed Tomography and Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, Society of Cardiovascular Computed Tomography. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2013; 14:721-40. doi: 10.1093/ehjci/jet123.
38. Moazeni et al Anthracycline-induced cardiotoxicity: biomarkers and "Omics" technology in the era of patient-specific care. Clin Trans Med (2017) 6:17 DOI 10.1186/s40169-017-0148-3 17
39. Ledwidge M., Gallagher J., Conlon C., et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. JAMA 2013; 310:66–74. Doi: 10.1001/jama.2013.7588
40. Amal Zidan, et al. NT-pro-BNP as early marker of subclinical late cardiotoxicity after doxorubicin therapy and mediastinal irradiation in childhood cancer survivors. PMC Published online 2015 Apr 16. DOI: 10.1155/2015/513219.
41. Sherief L. M., Kamal A. G., Khalek E. A., Kamal N. M., Soliman A. A. A., Esh A.M. Biomarkers and early detection of late onset anthracycline-induced cardiotoxicity in children. Hematology.2012;17(3):151-156. DOI: 10.1179/102453312X13376952196412.
42. Mavinkurve-Groothuis A.M. C., Groot-Loonen J., Bellersen L., et al. Abnormal NT-pro-BNP levels in asymptomatic long-term survivors of childhood cancer treated with anthracyclines. Pediatric Blood and Cancer. 2009;52(5):631–636. DOI: 10.1002/pbc.21913.
43. Juan Carlos Plana, et al. Expert Consensus for Multimodality Imaging Evaluation of Adult Patients during and after Cancer Therapy: A Report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging J Am Soc Echocardiography. 2014;27:91139. Doi: 10.1016/j.echo.2014.07.012
44. Cardinale D., Colombo A., Lamantia G., et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. J Am Coll Cardiol. 2010; 55:213–20. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.095
45. Ciro Santoro, et al. 2D and 3D strain for detection of subclinical anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients: a balance with feasibility. European Heart Journal – Cardiovascular Imaging, Volume 18, Issue 8, 2017, Pages 930–936, doi.org/10.1093/ehjci/jex033
46. Cardinale D., Colombo A., Sandri M.T., Lamantia G., Colombo N., Civelli M., et al. Prevention of High-Dose Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in High-Risk Patients by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition. Circulation. 2006; 114 (23):2474–81. DOI: 10.1161/circulationaha.106.635144
47. Cadeddu C., Piras A., Mantovani G., et al. Protective effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan on epirubicin-

induced inflammation, oxidative stress, and early ventricular impairment. American Heart Journal. 2010; 160 (3):487.e1–487. e7. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.05.037

48. *Gulati G., Heck S.L., Ree A.H., et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. European Heart Journal. 2016; 37 (21):1671–80. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw022*
49. *Kalay N., Basar E., Ozdogru I., et al. Protective Effects of Carvedilol Against Anthracycline-Induced Cardiomyopathy. Journal of the American College of Cardiology. 2006; 48 (11):2258–62. DOI: 10.1016/j.jacc. 2006.07.052*
50. *Bosch X., Rovira M., Sitges M., Domènech A., Ortiz-Pérez J.T., de Caralt T.M., et al. Enalapril and Carvedilol for Preventing Chemotherapy-Induced Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients With Malignant Hemopathies. Journal of the American College of Cardiology. 2013; 61 (23):2355–62. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.072*
51. *Pituskin E., Mackey J.R., Koshman S., et al. Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101 – Breast): A Randomized Trial for the Prevention of Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity. Journal of Clinical Oncology. 2017; 35 (8):870–7. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.7830*
52. *Maya Guglin, Jeffrey Krischer, Roy Tamura, et al Randomized Trial of Lisinopril Versus Carvedilol to Prevent Trastuzumab Cardiotoxicity in Patients With Breast Cancer. JACC. Volume 73, Issue 22, June 2019 DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.495*
53. *Ayalasomayajula S., Langenickel T., Pal P., Boggarapu S., Sunkara G. Clinical Pharmacokinetics of Sacubitril/Valsartan (LCZ696): A Novel Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor. Clinical Pharmacokinetics. 2017; 56 (12):1461–78. DOI: 10.1007/s40262-017-0543-3*
54. *Swedberg K., Komajda M., Böhm M., et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study. The Lancet. 2010; 376 (9744):875–85. DOI: 10.1016/S0140–6736(10)61198–1.*
55. *Vasyuk Y. Vasyuk Yu.A., Nesvetov V.V., Shkolnik E.L., Shkolnik L.D., Varlan G.V., Gendlin G.E., et al. Possibilities of ivabradine, a selective inhibitor of ion f-channels of the sinus node, in the prevention of anthracycline cardiotoxicity in patients with breast cancer. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017; 13 (2):184–90. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-184-190 [in Russian].*
56. *Robison L.L., Armstrong G.T., Boice J.D., et al. The Childhood Cancer Survivor Study: a National Cancer Institute-supported resource for outcome and intervention research. J Clin Oncol 2009; 27:2308–18. doi: 10.1007/s11764-012-0250-x*
57. *Leisenring W.M., Mertens A.C., Armstrong G.T., et al. Pediatric cancer survivorship research: experience of the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol 2009; 27: 2319–27. doi: 10.1007/s11764-014-0354-6*

Accepted for publication: 27.08.2019

К 90-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ АКАДЕМИКА ЧАЗОВА Е.И.

Глубокоуважаемый Евгений Иванович!

От имени Ассоциации кардиологов Республики Узбекистан, коллектива Республиканского специализированного центра кардиологии поздравляем Вас с 90-летием! С юбилеем Вас поздравляют не только врачи-кардиологи необъятного СНГ, Европы и всей планеты, но и прежде всего сотни тысяч людей, за здоровье которых Вы, не щадя времени и сил, неисчерпаемой душевной энергии, всю свою сознательную жизнь сражаетесь и боретесь!

Вы прошли трудный путь от рядового кардиолога до академика РАН и РАМН, директора Российского кардиологического научно-производственного комплекса, лауреата Ленинской, Государственной и Нобелевской премии в составе движения «Врачи мира за предотвращение ядерной войны», внесли огромный вклад в фундаментальную и практическую кардиологию… Но я, быть может даже с известной долей эгоизма, считаю, что главное Ваше достижение – создание знаменитой системы кардиологической службы, не имеющей аналогов в мире. Я понимаю, сколько нервных клеток было израсходовано Вами для принятия исторического Постановления в 1975 году, но оно стало днём рождения кардиологии не только в России, но и в Узбекистане, и то же самое могут повторить за мной учёные многих других стран. Действительно, надо быть ломовой лошадью, блестящим специалистом, астрологом, заглянувшим в будущее, чтобы со скрипом сдвинуть земную заржавевшую ось, и вслед за этим толчком, по всей земле зажечь звёзды и звёздочки: ВКНЦ в Москве, НИИ: в Петербурге, Киеве, Минске, Ташкенте, Бишкеке, Алма-Ате, Тбилиси, Ереване, Кишинёве, Баку... Наука реально шагнула в практику, без этого невозможно было справиться с эпидемией сердечно-сосудистых заболеваний, захлестнувших весь мир. Достаточно напомнить, что внутрибольничная смертность от острого инфаркта миокарда снизилась с 35,6% в 1976 году до 11-12% и в дальнейшем стабилизировалась на этом уровне.

В 1987 году волею судьбы став министром, Вы добились поворота государства в сторону медицины, не побоявшись на Политбюро сказать, что медицина в стране финансируется по остаточному принципу, кроме того, недостаточно, не хватает даже элементарного инвентаря… Вы добились увеличения финансирования, в том числе создания диагностических центров в стране. Один из таких центров, который функционирует до настоящего времени, открылся в г. Ташкенте.

Узбекский НИИ кардиологии открылся в 1976 г. при Вашей непосредственной поддержке, прошёл долгий и славный путь, по Указу Президента превратился в Республиканский специализированный центр кардиологии в 2003 году, и мне особенно приятно вспоминать, что на каждом шагу нашей биографии мы встречали Вашу горячую поддержку и участие.

Я помню, как один из российских конгрессов проходил под девизом «Кардиология без границ». Всегда, и в сложное время «холодной» войны, когда Вы нашли в себе мужество поддержать инициативу известного американского кардиолога Б. Лауна и организовать международное движение врачей, борющихся за запрещение ядерного оружия. Недавно мы праздновали ещё одно выдающееся событие – вручение Вам Золотой медали Европейского общества кардиологов! Это звание стало Всемирным признанием Ваших огромных заслуг в области кардиологии, высокого авторитета Российской школы кардиологов, созданной Вами! Созданный Вами Центр – сегодня один из флагманов мировой кардиологии, живое воплощение Вашего таланта врача, учёного, педагога, организатора с большой буквы!

Желаем Вам крепкого здоровья, новых творческих успехов и процветания!

Ваш ученик, Директор Республиканского Специализированного научно-практического Медицинского Центра Кардиологии МЗ РУз, Председатель ассоциации кардиологов РУз, Академик АН РУз Р.Д. КУРБАНОВ

MARKING THE 90TH ANNIVERSARY OF ACADEMICIAN E.I. CHAZOV

Dear Yevgeny Ivanovich,

On behalf of the Association of Cardiologists of Uzbekistan and staff members of the Republican Specialized Center of Cardiology, I would like to offer my congratulations on your 90th birthday! The congratulations are not only from the cardiologists of the immense CIS, Europe and the whole globe, but first of all, from the hundred thousand people for whose health you have always been fighting and have spent all your time, efforts and conscious life on!

You have gone the hard way up from an ordinary cardiologist to an RAS and RAMS academician, director of the Russian Cardiology Research and Production Complex, and also Lenin, State and Nobel prize recipient as a member of the International Physicians for the Prevention of Nuclear War movement, you have made an enormous contribution to basic and practical cardiology... However, for me, as selfish as it may seem, your principal achievement is the renowned cardiological service that is unparalleled anywhere in the world. I can imagine how many nerve cells you spent to make the epoch-making Resolution in 1975, and it did become the birthday of cardiology not only in Russia but also in Uzbekistan; and the same may be said by researchers from many other countries. You really need to be a pack horse, a brilliant scientist, an astrologist seeing the future to move with difficulty the Earth's rusted axis and then light up the big and small stars throughout the world: All-Russian Research Center for Cardiology in Moscow, Research Institutes: in St. Petersburg, Minsk, Tashkent, Bishkek, Alma-Ata, Tbilisi, Yerevan, Kishinev, Baku... Science has really come into practice, without which it would be impossible to cope with the epidemic of cardiovascular diseases that overwhelmed the entire world. It is enough to recall that the in-hospital mortality rate from acute myocardial infarction decreased from 35.6% in1976 to 11–12%, and later was stabilized at that level.

When in 1987 by some quirk of fate you became minister, you made the government address the needs of medicine and you were not afraid to state to the Politburo that medicine had rudimentary funding in our country, and even the simplest tools were lacking... You have successfully increased funding, including establishment of new diagnostic centers in our country. One of the centers was opened in Tashkent, and it is still operating.

The Uzbekistan Research Institute of Cardiology was opened in 1976 through your direct support; it has traveled a long path of glory and in 2003 became the Republican Specialized Center of Cardiology by Presidential Decree. I am especially pleased to recall that we have always received your whole-hearted support and assistance on each step of our way.

I remember one of the Russian congresses that was conducted under the slogan «Cardiology without Borders». It was always true, even in hard «cold war» times, when you found the courage to support the initiative of B. Lown, a famous American cardiologist, and establish the international movement of doctors fighting for banning nuclear weapons. We have recently celebrated another great event, you were awarded the Golden Medal of the European Society of Cardiology. This means universal recognition of your immense services in the field of cardiology and of the high standing of the Russian school of cardiology developed by you. The Center you have founded is currently on the top in global cardiology, a living embodiment of your talent as a physician, researcher, teacher and administrator with a capital letter!

We wish you good health, further creative success and prosperity!

Your disciple,
Director of the Republican Specialized Research & Practical Medical Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan,
Chairman of the Association of Cardiologists of the Republic of Uzbekistan,
Member of the Academy of Science of the Republic of Uzbekistan
R.D. KURBANOV

Event title	Date of the event	Event Location	Link
September 2019			
ERS International Congress 2019	Spain, Madrid	28.09.2019-02.10.2019	https://erscongress.org/?utm_source=ERS+newsletter&utm_campaign=49a3b727fb-&utm_medium=email&utm_term=0_372fc3467c-49a3b727fb-62412849
October 2019			
International Conference of the Eurasian Association of Cardiology "Controversial and unresolved issues of cardiology 2019"	Russia, Moscow	16.10.2019-17.10.2019	http://cardio-eur.asia/conferences/16_17_oct_2019
Patient Centered Meeting (PCM) on Diabetes, Dyslipidemia and Hypertension	Austria, Vienna	31.10.2019-03.11.2019	http://pcmddh.com/
November 2019			
I Russian Conference "Cardionephrology 2019"	Russia, Moscow	27.11.2019	http://cardio-eur.asia/conferences/27_nov_2019
December 2019			
VII All-Russian Congress "Pulmonary Hypertension - 2019"	Russia, Moscow	11.12.2019-12.12.2019	http://www.gipertonik.ru/kongress-11-dec-12-dec-2019
February 2020			
I All-Russian Conference "Cardio Gastroenterology"	Russia, Moscow	19.02.2020	http://cardio-eur.asia/conferences/19_feb_2020
March 2020			
XVI All-Russian Congress "Arterial Hypertension - 2020"	Russia, Yaroslavl	11.03.2020-12.03.2020	http://www.gipertonik.ru/kongress-11-mart-12-mart-2020

ПРАВИЛА НАПРАВЛЕНИЯ, РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ И ОПУБЛИКОВАНИЯ СТАТЕЙ, НАПРАВЛЯЕМЫХ В ЖУРНАЛ «ЕВРАЗИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ»

(СОСТАВЛЕНЫ С УЧЁТОМ «ЕДИНЫХ ТРЕБОВАНИЙ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В БИОМЕДИЦИНСКИЕ ЖУРНАЛЫ», РАЗРАБОТАННЫХ МЕЖДУНАРОДНЫМ КОМИТЕТОМ РЕДАКТОРОВ МЕДИЦИНСКИХ ЖУРНАЛОВ)

«Евразийский кардиологический журнал» публикует статьи по всем проблемам заболеваний внутренних органов, а также по смежным проблемам с другими медицинскими специальностями. В издании сделан акцент на новые возможности для современной диагностики и лечения важных аспектов сердечно-сосудистой патологии, необходимой для специализированной врачебной практики.

Редакция журнала «Евразийский Кардиологический Журнал» принимает к рассмотрению передовые и оригинальные статьи и материалы, краткие сообщения, заметки из практики, лекции, обзоры, отражающие новые научные взгляды, значимые результаты и достижения фундаментальных и теоретико-прикладных исследований в области кардиологии и смежных специальностей.

1. ПРАВИЛА НАПРАВЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

1.1. Рукопись статьи должна быть представлена в электронном виде и на бумажном носителе, напечатанной в редакторе Microsoft Word шрифтом Times New Roman, цвет – чёрный, размер шрифта – 14 через 1,5 интервала на одной стороне писчей бумаги размером А4 (210х297 мм) с полями 2 см со всех сторон текста.

1.2. Вся рукопись представляется в одном документе с соответствующим распределением в тексте таблиц, иллюстраций, рисунков и подписей к ним. Рекомендуется использовать только общепринятые сокращения и избегать англоязычных аббревиатур.

1.3. К рукописи необходимо приложить официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

1.4. Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) резюме; 3) ключевые слова и колонтитул; 4) введение; 5) материал и методы; 6) результаты; 7) обсуждение; 8) библиографию. Страницы должны быть пронумерованы.

1.5. Статьи следует присылать по адресу: 121552 г. Москва, 3-я Черепковская, 15 а, ФГБУ «НМИЦК» Минздрава России, и электронной почте: ecj@cardioweb.ru

1.6. Направление в редакцию статей, ранее опубликованных или направленных в другой журнал, не допускается. Рукописи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

1.7. После внесения исправлений касательно замечаний рецензента, авторы направляют на электронный адрес редакции полный перевод статьи на английский язык.

2. ПРАВИЛА РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ ПУБЛИКАЦИЙ

2.1. Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать рукописи.

2.2. Целью рецензирования поступающих в редакцию журнала материалов (передовых статей, оригинальных статей, обзоров, лекций, описаний клинических и экспериментальных наблюдений и др.) является объективная оценка их содержания (целей, методов, полученных результатов и обсуждения их в свете современного состояния вопроса).

2.3. Статьи направляются на рецензию специалистам, занимающимся проблематикой, одноименной или близкой с вопросами, излагаемыми и обсуждаемыми автором (авторами) рецензируемой статьи. Для проведения рецензирования рукописей статей в качестве рецензентов могут привлекаться как члены редакционной коллегии/редакционного совета журнала, так

и внешние рецензенты – высококвалифицированные ученые и признанные специалисты, обладающие профессиональными знаниями и опытом работы по тематике рецензируемых материалов, и имеют в течение последних 3 лет публикации по тематике рецензируемой статьи. В случае если статья касается широкого спектра вопросов, рецензирование осуществляется большим числом рецензентов, чем один.

2.4. Рецензию рецензенты направляют в редакцию журнала, и она рассматривается на очередном заседании редакционной коллегии с принятием решений: а) о целесообразности публикации статьи; б) об отказе в публикации статьи, мотивированном на основе заключения рецензента либо на основе выводов членов редколлегии; в) о необходимости переработки (доработки) статьи в соответствии с замечаниями рецензента (рецензентов) и членов редакционной коллегии.

2.5. Редакция направляет авторам представленных материалов копии рецензий или мотивированный отказ, а также обязуется направлять копии рецензий в Министерство образования и науки Российской Федерации при поступлении в редакцию издания соответствующего запроса.

2.6. Рецензии хранятся в издательстве и в редакции издания в течение 5 лет.

2.7. Статьи, получившие положительный отзыв рецензента (рецензентов) и принятые к печати решением редакционной коллегии, включаются в состав очередного выпуска журнала и направляются в издательство, выпускающее журнал.

3. ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

3.1. Общие правила

Титульный лист (всё на русском и английском языках) должен содержать:

1) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким;

2) фамилии, имена и отчества полностью, место работы, почтовый адрес и индекс, учёное звание, степень, должность, E-mail и телефоны всех авторов (также указывается автор, ответственный за контакты с редакцией);

3) полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа;

4) колонтитул (сокращенный заголовок) для помещения вверху страниц в журнале.

Резюме (на русском и английском языках) должно быть структурированным:

а) цель исследования; б) материал и методы; в) результаты; г) заключение. Объём резюме должен быть не более 300-350 слов. На этой же странице помещаются «ключевые слова» на русском и английском языках (от 3 до 10 слов).

Текст.

Объём оригинальной статьи не должен превышать 8-10 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 3-4 страниц. Объём лекций и обзоров не должен превышать 12-15 страниц, перед текстом должна быть аннотация.

3.2. Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру:

Введение. В нём формулируется цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

Материал и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках необходимо указывать производителя и страну, где он находится.

Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведённые в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

Обсуждение. Надо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации и краткое заключение.

Таблицы. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер (расположение над таблицей), соответствующий упоминанию её в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок. Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

Подписи к иллюстрациям. Печатаются непосредственно под рисунком. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения.

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) не должны быть перегружены текстовыми надписями. Помимо расположения иллюстраций в тексте все рисунки должны быть в электронном виде отдельными файлами (jpeg, tiff, pdf).

Библиография (список литературы). Каждый источник печатается с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных

фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

За правильность приведенных в литературных списках данных ответственность несут авторы. Если в литературной ссылке допущены явные неточности, или она не упоминается в тексте статьи, редакция оставляет за собой право исключить ее из списка.

С целью повышения цитирования авторов в журнале проводится транслитерация русскоязычных источников с использованием официальных кодировок в следующем порядке: авторы и название журнала транслитерируются при помощи кодировок, а название статьи – смысловая транслитерация (перевод). При этом желательно, чтобы фамилии и инициалы авторов были написаны так, как автор уже цитируется в английском варианте, чтобы не было путаницы. Если транслитерация не совпадает с таким написанием, фамилии должны быть исправлены не по транслитерации.

3.3. Порядок составления списка литературы:

а) автор(ы) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилий), при больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и соавт.» (в иностранной литературе «et al.»). В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители.

В библиографическом описании книги (после ее названия) приводятся город (где она издана), после двоеточия название издательства, после запятой – год издания. Если ссылка даётся на главу из книги, сначала упоминаются авторы, затем название главы, через одну косую линию – название книги, через одну косую – ответственные редакторы и далее выходные данные.

В библиографическом описании статьи из журнала после точки приводится сокращённое название журнала (для иностранных изданий) и полное название для русскоязычных журналов, через точку – год издания, через точку с запятой - том и номер (в скобках), после двоеточия – номер первой и последней (через дефис) страницы. *Например: Авторы. Название издания. Год;Том (Номер):стр.-стр.* После переводной версии русскоязычной ссылки указывается [in Russian].

По требованию международных баз данных в конце англоязычной и русскоязычной (где имеется) литературной ссылки необходимо проставить цифровой идентификатор объекта – индекс DOI – для повышения востребованности и цитируемости научных работ.

Список литературы должен соответствовать формату, рекомендуемому Американской Национальной Организацией по Информационным стандартам (National Information Standards Organisation – NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) для баз данных (Library's MEDLINE/PubMed database) NLM: http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine. Названия зарубежных периодических изданий может быть представлены сокращенно, их можно узнать на сайте издательства либо в списке аббревиатур Index Medicus. Названия российских изданий на английском языке необходимо писать полностью без сокращения для обеспечения цитирования в международных базах данных.

3.4. Примеры оформления пристатейной литературы:

Статья в журнале.

1. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царёва Н.А. и соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Терапевтический архив. 2014; 9:4–23. / Chazova I.Ye., Avdeev S.N., Tsareva N.A. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Therapevtichesky arhive. 2014; 9:4–23. [in Russian].
2. Yu C.M., Anderson J.E., Shum I.O.L. et al. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heat failure. Eur. Heart. J. 1996. Vol. 17. P. 1694-1702.
3. Bonow R. O. New insights into the cardiac natriuretic peptides. Circulation. 1996. Vol. 93(11). P. 1946-1950. DOI:10.1161/01.CIR.93.11.1946.

Книги и монографии.

1. Волошин А.И., Субботин Ю.К. Болезнь и здоровье: две стороны приспособления. М.: Медицина, 1998. / Voloshin A.I., Subbotin Y.K. Illness and health: two sides of the adaptation. M.: Medicine, 1998.
2. Ringsven M.K., Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. Ed. Albany. N. Y.: Delmar Publishers, 1996. P. 234.

Глава в книге или монографии.

1. Ноздрачёв А.Д. Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы. Болезни органов кровообращения / Ред. Е.И. Чазов. М.: Медицина, 1997. С. 8-89. / Nozdrachëv A. D. Functional morphology of the cardiovascular system. Diseases of the cardiovascular system / Ed. Chazov Ye.I. M.: Medicine, 1997. P. 8-89.
2. Phillips S.Y., Whisnant Y.P. Hypertension and stroke. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. Eds. Y.H. Laragh, B.M. Brenner. 2nd ed. N. Y.: Raven Press, 1996. P. 465-478.

Адрес для подачи рукописей:
121552, г. Москва, 3-я Черепковская, д. 15 А,
ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России,
Юрасовой Е.С.,
ecj@cardioweb.ru