



Евразийский кардиологический журнал

EURASIAN HEART JOURNAL

3/2018

РОЛЬ АЛЬДОСТЕРОНА В
РЕМОДЕЛИРОВАНИИ СЕРДЦА

СОСТОЯНИЕ ГЕМОДИНАМИКИ
И ФУНКЦИИ ПОЧЕК ДО И ПОСЛЕ ТЭА

КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ ХИМИОТЕРАПИИ

РЕЗИСТЕНТНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ

THE ROLE OF ALDOSTERONE
IN CARDIAC REMODELING PROCESS

THE HEMODYNAMICS AND RENAL
FUNCTION BEFORE AND AFTER PTE

CARDIOTOXICITY OF CHEMOTHERAPY

RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION

EURASIAN
HEART JOURNAL

ISSN 2225-1685



9 772225 168001



EURASIAN HEART JOURNAL

Евразийский кардиологический журнал

3/2018

Evrazijskij kardiologicheskij zhurnal

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Е.И. Чазов (Москва, Россия)

Академик РАН, профессор, д.м.н.

EDITOR-IN-CHIEF

Ye.I. Chazov (Moscow, Russia)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Р.Д. Курбанов (Ташкент, Узбекистан)

Академик АН РУз, профессор, д.м.н.

А.И. Мартынов (Москва, Россия)

Академик РАН, профессор, д.м.н.

А.Г. Мротчек (Минск, Беларусь)

Академик НАН РБ, профессор, д.м.н.

И.Е. Чазова (Москва, Россия)

Академик РАН, профессор, д.м.н.

DEPUTY EDITORS

R.D. Kurbanov (Tashkent, Uzbekistan)

A.I. Martynov (Moscow, Russia)

A.G. Mrotchek (Minsk, Belarus)

I.Ye. Chazova (Moscow, Russia)

КОНСУЛЬТАНТЫ

С.Н. Наконечников (Москва, Россия)

Профессор, д.м.н.

А.Б. Шек (Ташкент, Узбекистан)

Профессор, д.м.н.

CONSULTING EDITORS

S.N. Nakonetchnikov (Moscow, Russia)

A.B. Shek (Tashkent, Uzbekistan)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

К.Г. Адамян (Ереван, Армения)

Академик НАН РА, профессор, д.м.н.

В.А. Азизов (Баку, Азербайджан)

Профессор, д.м.н.

Р.С. Акчурин (Москва, Россия)

Академик РАН, профессор, д.м.н.

А.Г. Булгак (Минск, Беларусь)

Профессор, д.м.н.

М.Х. Дадабаев (Бишкек, Кыргызстан)

Профессор, д.м.н.

А.С. Джумагулова (Бишкек, Кыргызстан)

Профессор, д.м.н.

Ю.А. Карпов (Москва, Россия)

Профессор, д.м.н.

Ю.П. Островский (Минск, Беларусь)

Академик НАН РБ, профессор, д.м.н.

М.И. Попович (Кишинев, Молдова)

Академик АН РМ, профессор, д.м.н.

З.Я. Рахимов (Душанбе, Таджикистан)

Доцент, к.м.н.

А.Н. Самко (Москва, Россия)

Профессор, д.м.н.

С.К. Терновой (Москва, Россия)

Академик РАН, профессор, д.м.н.

Б.Г. Ходжакулиев (Ашхабад, Туркмения)

Профессор, д.м.н.

Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург, Россия)

Академик РАН, профессор, д.м.н.

Р.Р. Ярбеков (Ташкент, Узбекистан)

Профессор, д.м.н.

ASSOCIATE EDITORS

K.G. Adamyan (Yerevan, Armenia)

V.A. Azizov (Baku, Azerbaijan)

R.S. Akchurin (Moscow, Russia)

A.G. Bulgak (Minsk, Belarus)

M.H. Dadabaev (Bishkek, Kyrgyzstan)

A.S. Dzhumagulova (Bishkek, Kyrgyzstan)

Yu.A. Karpov (Moscow, Russia)

Yu.P. Ostrovsky (Minsk, Belarus)

M.I. Popovitch (Kishinev, Moldova)

Z.Y. Rakhimov (Dushanbe, Tajikistan)

A.N. Samko (Moscow, Russia)

S.K. Ternovoi (Moscow, Russia)

B.G. Khodjakuliev (Ashgabat, Turkmenistan)

Ye.V. Shlyakhto (St. Petersburg, Russia)

R.R. Yarbekov (Tashkent, Uzbekistan)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.Л. Аляви (Ташкент, Узбекистан)

Академик АН РУз, профессор, д.м.н.

С.А. Аннаниязова (Ашхабад, Туркмения)

К.м.н.

А.Б. Бахшалиев (Баку, Азербайджан)

Профессор, д.м.н.

М.С. Бекбосынова (Астана, Казахстан)

Д.м.н.

П.А. Зелвеян (Ереван, Армения)

Профессор, д.м.н.

Т.В. Тюрина (Санкт-Петербург, Россия)

Профессор, д.м.н.

EDITORIAL BOARD

A.L. Aliavy (Tashkent, Uzbekistan)

S.A. Annaniyazova (Ashgabat, Turkmenistan)

A.B. Bakhshaliyev (Baku, Azerbaijan)

M.S. Bekbosynova (Astana, Kazakhstan)

P.A. Zelveian (Yerevan, Armenia)

T.V. Tyurina (St. Petersburg, Russia)

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России

Адрес: 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская, 15 а
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.

National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia

Address: 121552, Russia, Moscow, 3rd Tcherepkovskaya, 15 a
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

Оригинальные статьи

1. *Мирошниченко Е.П., Драненко Н.Ю., Горянская И.Я., Гагарина А.А., Ушаков А.В.*
ДИНАМИКА УРОВНЯ АЛЬДОСТЕРОНА И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ НА ФОНЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ СЕЛЕКТИВНЫМ БЛОКАТОРОМ РЕЦЕПТОРОВ АЛЬДОСТЕРОНА 4
2. *Киселев К.В., Потехина А.В., Осяева М.К., Ноева Е.А., Выборов О.Н., Зорин А.В., Швырев С.Л., Мартынюк Т.В., Зарубина Т.В., Чазова И.Е.*
РАЗРАБОТКА НОМЕНКЛАТУРЫ ПОНЯТИЙ ДЛЯ СИСТЕМЫ ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ ВРАЧЕБНЫХ РЕШЕНИЙ В ОБЛАСТИ ДИАГНОСТИКИ СТЕНОКАРДИИ I-IV ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ КЛАССОВ 14
3. *Цыренов Д.Д., Табакьян Е.А., Мершин К.В., Булдакова Н.А., Акчурун Р.С.*
СОСТОЯНИЕ ГЕМОДИНАМИКИ И ФУНКЦИИ ПОЧЕК ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ЛЕГОЧНОЙ ТРОМБЭНДАРТЕРЭКТОМИИ 26
4. *Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Доценко Ю.В., Юрасова Е.С., Сумароков А.Б.*
СОПОСТАВЛЕНИЕ ИНТЕГРАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВЕКТОРКАРДИОГРАММЫ С КЛИНИЧЕСКИМИ ДАННЫМИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА 38

Обзор

5. *Авалян А.А., Саидова М. А., Ощепкова Е. В., Чазова И.Е.*
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЫЯВЛЕНИЮ РАННЕЙ СУБКЛИНИЧЕСКОЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ, У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 50
6. *Гиляревский С.Р.*
ВРЕМЕННЫЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СТАТИНОВ: НАУЧНЫЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ 62
7. *Есаулова Т.Е., Аксенова А.В., Сивакова О.А., Чазова И.Е.*
РЕЗИСТЕНТНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ 76
8. *Розанов А.В., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н.*
РОЛЬ АКТИВАЦИИ СИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И ВЫБОРЕ СПОСОБА ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ 88

Хроника, информация, календарь проведения научных мероприятий

96

Инструкция для авторов журнала

98

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.

Table of contents

Original papers

1. *Miroshnichenko E.P., Dranenko N.Y., Goryanskaya I. Y., Gagarina A.A., Ushakov A.V.* **SERUM ALDOSTERONE LEVEL DYNAMICS AND CARDIAC REMODELING IN MYOCARDIAL INFARCTION PATIENTS WITH UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA TREATED WITH SELECTIVE ALDOSTERONE RECEPTOR BLOCKER** 10
2. *Kiselev K.V., Potekhina A.V., Osyayeva M.K., Noeva E.A., Vyborov O.N., Zorin A.V., Shvyrev S.L., Martynyuk T.V., Zarubina T.V., Chazova I.Ye.* **DEVELOPMENT OF CONCEPTS NOMENCLATURE FOR CLINICAL DECISION SUPPORT SYSTEM IN DIAGNOSTICS OF ANGINA PECTORIS** 20
3. *Tsyrenov D.D., Tabakyan E.A., Merzhin K.V., Buldakova N.A., Akchurin R.S.* **THE HEMODYNAMICS AND RENAL FUNCTION BEFORE AND AFTER PULMONARY THROMBOENDARTERECTOMY** 32
4. *Sakhnova T.A., Blinova E.V., Dotsenko Yu.V., Yurasova E.S., Sumarokov A.B.* **COMPARISON OF THE INTEGRAL INDICES OF THE VECTORCARDIOGRAM WITH CLINICAL DATA IN PATIENTS WITH CHRONIC CORONARY HEART DISEASE** 44

Review

5. *Avalyan A.A., Saidova M.A., Oshchepkova E.V., Chazova I.Ye.* **MODERN APPROACHES TO DETECTING EARLY SUBCLINICAL CARDIOTOXICITY INDUCED BY CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH BREAST CANCER** 56
6. *Giliarevskii S.R.* **TIME-DEPENDENT FACTORS OF EFFECTIVENESS AND TOLERABILITY OF STATINS: SCIENTIFIC AND PRACTICAL ASPECTS** 70
7. *Esaulova T.E., Aksenova A.V., Sivakova O.A., Chazova I.Ye.* **RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION** 82
8. *Rozanov A.V., Kotovskaya Yu.V., Tkacheva O.N.* **THE ROLE OF ACTIVATION OF THE SYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM IN THE PATHOGENESIS OF ARTERIAL HYPERTENSION AND THE CHOICE OF A METHOD FOR THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION** 92

Current events, information, schedule of scientific activities

96

Instructions to authors

98

Подписано в печать 14.09.18 г.

Тираж 5000 экз.

Отпечатано: ООО «Комплект Сервис»

123376, г. Москва, ул. Дружниковская, д. 15, оф. 414



Мирошниченко Е.П., Драненко Н.Ю., Горянская И.Я., Гагарина А.А., Ушаков А.В.

ДИНАМИКА УРОВНЯ АЛЬДОСТЕРОНА И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ НА ФОНЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ СЕЛЕКТИВНЫМ БЛОКАТОРОМ РЕЦЕПТОРОВ АЛЬДОСТЕРОНА

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»,
Медицинская академия имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение),
г. Симферополь, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить особенности динамики уровня альдостерона крови и характера ремоделирования сердца у больных инфарктом миокарда (ИМ) с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ) на фоне медикаментозной коррекции селективным блокатором рецепторов альдостерона эплереноном.

Материал и методы. В исследование было включено 110 пациентов с ИМ с зубцом Q с наличием НДСТ и без таковой. Группу контроля составили 32 практически здоровых человека без сердечно-сосудистой патологии и признаков НДСТ. Проведено клиническое и фенотипическое обследование, эхокардиографическое исследование, определение уровня альдостерона сыворотки крови в динамике течения ИМ. Больные ИМ были разделены на 3 группы: I (n=20) – пациенты с НДСТ, которым в дополнение к базисной терапии ИМ назначали эплеренон; II (n=60) – пациенты без НДСТ, получавшие только базисную терапию ИМ; III (n=30) – пациенты с НДСТ, получавшие только базисную терапию ИМ.

Результаты. У больных ИМ независимо от наличия либо отсут-

ствия НДСТ в 1-е сутки инфаркта отмечалось повышение уровня альдостерона в сыворотке крови. При этом в группе больных ИМ с НДСТ, получавших эплеренон, на 28-е сутки имело место достоверное увеличение концентрации альдостерона в сравнении с группами II и III, а также с группой контроля.

Анализируя соотношения структурно-функциональных параметров сердца через 6 месяцев после ИМ, следует отметить, что в III группе больных ИМ с НДСТ, не получавших эплеренон, в сравнении с I группой, имеет место более выраженное увеличение размеров левого желудочка, а также снижение его насосной функции.

Заключение. Наличие НДСТ не оказывает влияния на уровни альдостерона крови и их динамику при ИМ. Включение эплеренона в схему лечения ИМ у больных с НДСТ в течение 6-ти месяцев после ИМ способствует уменьшению выраженности дилатации левого желудочка и препятствует прогрессивному снижению его фракции выброса.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, альдостерон, ремоделирование сердца.

Сведения об авторах:

Драненко Наталья Юрьевна	к.мед.н., доцент кафедры внутренней медицины №1 с курсом клинической фармакологии медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация, e-mail: nup-d@yandex.ru, тел. 8-3652-225310 (рабочий)
Горянская Ирина Ярославовна	к.мед.н., доцент кафедры внутренней медицины №1 с курсом клинической фармакологии медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация, e-mail: irina_gor@inbox.ru, тел. 8-3652-225310 (рабочий)
Гагарина Алина Анатольевна	к.мед.н., доцент кафедры внутренней медицины №1 с курсом клинической фармакологии медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация, e-mail: alinaga@ukr.net, тел. 8-3652-225310 (рабочий)
Ушаков Алексей Витальевич	д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины №1 с курсом клинической фармакологии медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация, e-mail: ushakovav8@ukr.net, тел. 8-3652-225310 (рабочий)
Автор, ответственный за связь с редакцией: Мирошниченко Елизавета Петровна	ассистент кафедры внутренней медицины №1 с курсом клинической фармакологии медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация. E-mail: Miroshnichenko_E_P@i.ua, тел.: 8-3652-225310; 8-3652-255377. Адрес: Российская Федерация, г. Симферополь 295006, бульвар Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, кафедра внутренней медицины №1 с курсом клинической фармакологии.

✉ Miroshnichenko_E_P@i.ua

Для цитирования: Мирошниченко Е.П., Драненко Н.Ю., Горянская И.Я., Гагарина А.А., Ушаков А.В. Динамика уровня альдостерона и ремоделирование сердца у больных инфарктом миокарда с недифференцированной дисплазией соединительной ткани на фоне медикаментозной коррекции селективным блокатором рецепторов альдостерона. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Сентябрь 20; 3:4-8 [Trans. into Eng. ed.: Miroshnichenko E.P., Dranenko N.Y., Goryanskaya I. Y., Gagarina A.A., Ushakov A.V. Serum aldosterone level dynamics and cardiac remodeling in myocardial infarction patients with undifferentiated connective tissue dysplasia treated with selective aldosterone receptors blocker. Eurasian cardiological journal. 2018, September 25; 3:10-13]

Широко обсуждается патогенетическая роль альдостерона в развитии инфаркта миокарда (ИМ) и процессах постинфарктного ремоделирования сердца [1, 2, 3]. Доказано воздействие альдостерона на миокардиальную соединительную ткань, состояние которой играет важную роль в течении репаративно-восстановительных процессов, протекающих в сердечной мышце после развития ИМ. Важной особенностью регуляторных функций альдостерона является то, что на одну и ту же ткань и систему, в том числе и сердечно-сосудистую, он может оказывать как геномное, так и внегеномное воздействие [4, 5]. Геномный эффект реализуется через минералокортикоидные рецепторы и является медленным. Его действие проявляется в течение нескольких часов и даже дней. Внегеномные эффекты альдостерона развиваются в течение нескольких минут и реализуются преимущественно в органах-мишенях – сердце, кровеносных сосудах, почках [6].

В патогенезе кардиоваскулярной патологии определен ряд эффектов альдостерона, наибольшее значение из которых играют индукция эндотелиальной дисфункции, ингибирование синтеза оксида азота, провоспалительное действие, стимуляция процессов фиброобразования стенок кровеносных сосудов, гипертрофии и ремоделирования миокарда [7, 8].

Известно также, что ряд заболеваний, развивающихся на фоне соединительнотканной дисплазии, имеет клиническую картину, отличную от классической, и чаще сопровождается различными осложнениями и неблагоприятными исходами [9, 10]. В этой связи резонным является предположение о том, что врожденные дефекты соединительной ткани способны изменять характер течения постинфарктного ремоделирования сердца и прогноз у пациентов, перенесших ИМ.

Описанные механизмы и особенности влияния альдостерона на соединительную ткань миокарда послужили основанием для использования селективного блокатора рецепторов альдостерона эплеренона в лечении больных с ИМ [7, 11].

Положительный клинический эффект применения эплеренона у больных ИМ многогранен и осуществляется на различных патогенетических уровнях. Посредством блокирования неблагоприятного влияния альдостерона на растяжение зоны некроза и на избыточное фиброобразование достигается механическое щажение пораженного участка, благодаря чему улучшаются систолическая и диастолическая функции левого желудочка. На клеточном уровне увеличивается биодоступность NO и захват норадреналина кардиомиоцитами. Также происходит улучшение параметров вариабельности сердечного ритма, снижение риска возникновения аритмий [12], улучшение реперфузии миокарда [13].

В связи с вышеизложенным, для улучшения течения репаративно-восстановительных процессов в сердечной мышце после развития ИМ и оптимизации постинфарктного ремоделирования соединительнотканного матрикса сердца у больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ) использование эплеренона представляется особенно целесообразным.

Цель работы: изучить особенности динамики уровня альдостерона в сыворотке крови и характера ремоделирования сердца у больных ИМ с НДСТ на фоне медикаментозной коррекции селективным блокатором рецепторов альдостерона эплереноном.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 110 пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST с формированием патологического зубца Q, среди них 28

(25,4%) женщин и 82 (74,5%) мужчины.

I группу составили 20 больных ИМ с НДСТ (17 (85%) мужчин и 3 (15%) женщины; средний возраст $53,35 \pm 2,52$ года), получавшие в дополнение к стандартной терапии ИМ эплеренон в дозе по 25 мг 1 раз в сутки (Инспра, компания «Пфайзер», США) с первого дня развития ИМ в течение 6 месяцев.

II группу составили 60 пациентов (средний возраст $63,0 \pm 1,82$ года) с ИМ без наличия НДСТ, среди которых 19 женщин (31,7%) и 41 мужчина (68,3%), получавших стандартную терапию ИМ.

III группу составили 30 больных ИМ с НДСТ (средний возраст $59,68 \pm 2,35$ года), получавших только стандартную терапию. Из них 6 (20%) женщин и 24 мужчины (80%), получавших стандартную терапию ИМ.

Контрольная группа была представлена 32 практически здоровыми лицами без сердечно-сосудистой патологии и признаков НДСТ (10 (31,2%) женщин и 22 (68,8%) мужчины; средний возраст $52,7 \pm 1,2$ года).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен комитетом по биоэтике при ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского". До включения в исследование у всех участников было получено письменное информационное согласие.

В исследование не включались пациенты с гемодинамически значимыми пороками сердца (в том числе с пролапсом митрального клапана, сопровождающимся митральной регургитацией, часто встречающимся у больных с НДСТ), коронарогенными заболеваниями миокарда, злокачественными новообразованиями, болезнями почек, печени с нарушением их функции, острыми и хроническими инфекционными и воспалительными заболеваниями. Также критерием исключения из исследования для группы III являлось наличие абсолютных показаний для назначения антагонистов минералокортикоидных рецепторов [14].

Кроме общеклинического исследования, регистрации ЭКГ в динамике, проводили стандартные лабораторные исследования, эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ).

Всем больным с ИМ лечение проводилось согласно протоколу лечения больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST [15]. Группы обследованных пациентов не различались по частоте использования основных классов препаратов, входящих в стандарт лечения ИМ, а также других лекарственных средств. Тромболизис в I группе проводился у 25% больных, во II-й группе у 33% больных, в III группе – в 20% случаях. По частоте использования тромболизиса группы также достоверно не различались. Временной диапазон проведения тромболизиса от начала симптомов ИМ составил от 2 до 6 часов и достоверно не различался между группами.

Оценка состояния соединительной ткани осуществлялась путем выявления стигм дисэмбриогенеза на основании фенотипической карты, в основу которой легла модифицированная А.И. Мартыновым и соавторами карта M.J. Glesby [16]. Критерием наличия НДСТ служило выявление шести и более стигм [9].

Содержание альдостерона в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью тест-систем фирмы DRG ELISAS (Германия).

Структурно-функциональные параметры сердца оценивали с помощью ЭхоКГ на аппарате EnVisor (Philips) с определением следующих параметров: диаметра правого желудочка

(ПЖ), левого предсердия (ЛП), конечно-систолического размера левого желудочка (КСРЛЖ), конечно-диастолического размера левого желудочка (КДРЛЖ), толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

Относительную толщину стенок ЛЖ (ОТС) рассчитывали по формуле:

$$\text{ОТС} = \text{ТЗСЛЖ} + \text{ТМЖП} / \text{КДРЛЖ}$$

Индекс массы миокарда (иММЛЖ) рассчитывали по формуле: $\text{ММЛЖ} / S$,

где ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, S – площадь поверхности тела.

При этом массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R.B. Devereux индексировали к площади поверхности тела:

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \times ((\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ} + \text{КДРЛЖ})^3 - \text{КДРЛЖ}^3) - 13,6$$

Значения индекса ММЛЖ более 125 г/м^2 у мужчин и более 110 г/м^2 у женщин рассматривались как признаки гипертрофии ЛЖ.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., США). Для оценки достоверности различий показателей между группами использовали непараметрический U-критерий Mann-Whitney. Достоверность изменений показателей в динамике оценивали с помощью непараметрического критерия согласованных пар Wilcoxon. В качестве непараметрического критерия, характеризующего наличие и силу связи между изучаемыми параметрами, применялся коэффициент ранговой корреляции К. Спирмена (r). Различия и корреляционные связи считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика уровней альдостерона в крови у больных обследованных групп представлены в таблице 1.

Полученные результаты демонстрируют, что в первые сутки развития ИМ повышенный уровень альдостерона по сравнению с группой контроля отмечался у всех больных ИМ как с НДСТ, так и без таковой. При этом достоверной разницы между группами не выявлено. Через 14 дней после развития ИМ у больных всех указанных групп сохранялась достоверно высокая концентрация альдостерона в сыворотке крови при сравнении с контрольной группой. К 28-м суткам ИМ наблюдалось снижение содержания уровня альдостерона во II и III группах больных до уровня показателей контрольной группы.

При этом в группе больных ИМ с НДСТ, получавших эплеренон, на 28-е сутки ИМ имело место достоверное увеличение концентрации альдостерона в сравнении с группами II и III, а также с группой контроля.

Согласно литературным данным, активное воздействие альдостерона на процессы локального интраваскулярного воспаления, особенно у пациентов с ИМ, сопровождается изменениями структурно-функциональных параметров сердца [6, 7, 17]. В связи с этим проведено исследование эхокардиографических показателей у больных ИМ, развившемся на фоне сопутствующей НДСТ и без таковой. Исследование проводили на 7-е сутки и через 6 месяцев после развития ИМ. Результаты представлены в таблице 2.

Через 6 месяцев после развития ИМ из включённых в исследование пациентов I группы 1 отказался от повторного обследования; во II группе – 9 пациентов отказались от повторного обследования, 3 умерли (2 в результате повторного ИМ, 1 – от ишемического инсульта); в III группе 6 пациентов отказались от повторного обследования, 2 умерли (1 – от повторного ИМ, 1 – от геморрагического инсульта).

Анализ результатов исследования структурно-функционального состояния миокарда через 6 месяцев после ИМ выявил достоверное увеличение размеров ЛП, КДРЛЖ, КСРЛЖ, а также снижение ФВ ЛЖ во всех исследуемых группах в сравнении с контролем. При этом в группах II и III в динамике происходило увеличение размеров ЛП, КСРЛЖ, КДРЛЖ. Однако достоверность различий через 6 месяцев после развития ИМ в сравнении с 7-ми сутками заболевания имела место только в группе больных с НДСТ, не получавших эплеренон: КДРЛЖ увеличился на 6%, КСРЛЖ – на 9%. При оценке систолической функции ЛЖ в группе II отмечалось достоверное снижение ФВ ЛЖ по сравнению с 7-ми сутками на 3%, в группе III – на 6%, но при этом достоверность различий в группе больных с НДСТ не была достигнута. При межгрупповом сравнении показателей через 6 месяцев после развития ИМ достоверное увеличение КДРЛЖ, КСРЛЖ, а также уменьшение ТЗСЛЖ, ТМЖП, ОТС, ФВ ЛЖ наблюдалось в III группе по сравнению с группой II ($p < 0,05$).

В группе больных с НДСТ, получавших эплеренон, через 6 месяцев после развития ИМ в сравнении с 7-ми сутками, напротив, размеры КДРЛЖ уменьшились на 4%, КСРЛЖ – на 5%, ТЗСЛЖ – на 6% и ТМЖП – на 5% ($p < 0,05$). Соответственно, показатели ФВ ЛЖ увеличились на 5%, но достоверность различий при этом не была достигнута.

Проводя анализ соотношения структурно-функциональных параметров сердца, следует отметить, что в группе пациентов

Таблица 1. Динамика уровня альдостерона в сыворотке крови у больных инфарктом миокарда с недифференцированной дисплазией соединительной ткани на фоне проводимой медикаментозной терапии

Сроки ИМ	Уровень альдостерона в сыворотке крови (пг/мл)			
	I группа (n=20)	II группа (n=60)	III группа (n=30)	Группа контроля (n=32)
	M±m	M±m	M±m	M±m
1-е сутки	154,78±16,95*	157,09±10,74*	151,26±6,05*	135,08±2,49
14-е сутки	145,78±12,87*	142,33±10,09*	146,64±5,22*†	
28-е сутки	143,72±30,72*	138,36±4,95§	131,98±4,08§	

Примечание:

* - достоверность отличия от показателя группы контроля ($p < 0,05$);

† - достоверность отличия от показателей I группы ($p < 0,05$);

‡ - достоверность отличия от показателя II группы ($p < 0,05$);

§ - достоверность отличия от показателей в 1-е сутки ИМ ($p < 0,05$);

|| - достоверность отличия от показателей на 28-е сутки ИМ ($p < 0,05$).

с ИМ и НДСТ, не получавших эплеренон, в сравнении с I группой, через 6 месяцев после ИМ имело место более выраженное увеличение размеров КДРЛЖ (на 7%) и КСРЛЖ (на 10%), снижение ФВ ЛЖ (на 11%); $p < 0,05$.

Полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о том, что развитие ИМ с зубцом Q сопровождается повышением уровня альдостерона крови, начиная с 1-х суток заболевания. К 28-м суткам ИМ уровень альдостерона у больных во II и III группах возвращается к показателю контрольной группы. При этом в группе больных ИМ с НДСТ, получавших эплеренон, на 28-е сутки ИМ имело место достоверное увеличение концентрации альдостерона в сыворотке крови в сравнении с группой контроля и больными ИМ с НДСТ без дополнительной медикаментозной коррекции.

Многочисленными исследованиями показано, что повышение уровня альдостерона в сыворотке крови ассоциируется с ухудшением гемодинамических показателей и с формированием дезадаптивного варианта ремоделирования сердца, характеризующегося преобладанием растяжения стенок над их гипертрофией и, как следствие, неадекватным восстановлением его насосной функции [7, 12, 13]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что именно такой вариант постинфарктного ремоделирования сердца характерен для пациентов с НДСТ. Можно предположить, что в основе данного феномена лежит имеющая место у данной категории пациентов генетически детерминированная патология коллагена, проявляющаяся его недостаточной жесткостью и избыточной растяжимостью. Это приводит к тому, что в условиях изменения внутрисердечной гемодинамики с повышением эндомиокардиального стресса и конечно-диастолического давления в полости ЛЖ, эффективность компенсаторных механизмов, направленных на адаптацию структурных и функциональных параметров сердца, снижается. Кроме того, в пользу снижения компенсаторного резерва постинфарктного ремоделирования сердца, обусловленного качественно иным состоянием структур миокарда при наличии НДСТ, свидетельствует сочетающееся с прогрессирующей дилатацией ЛЖ динамическое

уменьшение ОТС. При этом длительный приём селективного антагониста минералокортикоидных рецепторов эплеренона в значительной степени тормозит развитие вышеописанного неблагоприятного варианта постинфарктного ремоделирования сердца у больных с наличием фоновой НДСТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие НДСТ не оказывает влияния на уровень альдостерона крови и его динамику при ИМ. При этом пациенты с НДСТ характеризуются более неблагоприятным вариантом постинфарктного ремоделирования сердца с преобладанием дилатационной реакции со снижением сократительной функции ЛЖ над гипертрофическим ответом. Назначение эплеренона больным ИМ с НДСТ ингибирует неблагоприятные эффекты альдостерона, тем самым замедляя процессы фиброобразования стенок кровеносных сосудов и миокарда и формирование неблагоприятного варианта постинфарктного ремоделирования сердца.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кокорин В.А., Люсов В.А., Шайдюк О.Ю. Прогностическая значимость повышения активности нейрогуморальных систем у больных инфарктом миокарда. *Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация*. 2011; 10(105):37-43. / Kokorin V.A., Lusov V.A., Shaydyuk O.Yu. Prognostic significance of neurohumoral systems activity enhancing in patients with myocardial infarction. *Scientific statements. Series Medicine. Pharmacy*. 2011; 10(105):37-43. [in Russian]
2. Перуцкий Д.Н., Макеева Т.И., Константинов С.Л. Основные концепции постинфарктного ремоделирования миокарда левого желудочка. *Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация*. 2011; 10(105):51-59. / Perutsky D.N., Makeev T.I., Konstantinov S.L. Basic concepts of postinfarction left ventricular myocardial remodeling. *Scientific statements. Series Medicine. Pharmacy*. 2011; 10(105):51-59. [in Russian]

Таблица 2. Структурно-функциональные характеристики сердца у больных инфарктом миокарда с и без недифференцированной дисплазией соединительной ткани в динамике лечения

Показатель	I группа		II группа		III группа		Группа контроля (n=32)
	M±m		M±m		M±m		
	7-е сутки ИМ (n=20)	Через 6 ме- сяцев (n=19)	7-е сутки ИМ (n=60)	Через 6 ме- сяцев (n=48)	7-е сутки ИМ (n=30)	Через 6 ме- сяцев (n=22)	M±m
ЛП, см	4,41±0,13*	4,39±0,13*	4,27±0,07*	4,30±0,08*	4,27±0,12*	4,32±0,10*	3,77±0,06
КДР ЛЖ, см	5,74±0,16*	5,53±0,14*§	5,32±0,09*°	5,39±0,09*	5,63±0,13*▪	5,95±0,09*§▪°	4,99±0,04
КСР ЛЖ, см	4,72±0,18*	4,48±0,15*§	4,05±0,09*°	4,20±0,09*	4,51±0,14*▪	4,94±0,08*§▪°	3,45±0,07
ТЗС ЛЖ, см	0,96±0,04	0,90±0,03*§	0,97±0,02	0,99±0,02§°	0,92±0,02*	0,89±0,03*▪	0,97±0,02
ТМЖП, см	0,95±0,07*	0,90±0,07*§	1,06±0,03°	1,10±0,03*§°	0,93±0,04*▪	0,92±0,02*▪	0,98±0,02
ФВ ЛЖ, %	36,85±1,70*	38,89±1,37*	45,67±0,93*°	44,37±0,75*§°	36,77±1,47*▪	34,59±1,30*§▪°	59,75±1,01
ПЖ, см	2,30±0,08	2,27±0,08	2,22±0,03	2,23±0,03	2,18±0,07	2,30±0,02*	2,14±0,04
иММЛЖ, г/м²	139,66±8,95*	140,02±8,44*	130,99±8,01*	128,79±8,89	121,89±5,25*	122,57±6,39	106,75±3,05
ОТС	0,36±0,02*	0,35±0,02 *	0,38±0,01	0,38±0,01	0,34±0,02*▪	0,30±0,01*§▪	0,39±0,01

Примечание:

* - достоверность отличия от показателей группы контроля ($p < 0,05$);

§ - достоверность отличия от показателей на 7-е сутки ИМ ($p < 0,05$);

° - достоверность отличия от показателей I группы ($p < 0,05$);

▪ - достоверность отличия показателей между II и III группами ($p < 0,05$).

3. Beygui F., Labbe JP. Cayla G. et al. Early mineralocorticoid receptor blockade in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction is associated with a reduction of life-threatening ventricular arrhythmia. *Int J Cardiol.* 2013. Vol. 167. P. 73-79.
4. Nguyen Dinh Cat A., Jaisser F. Extrarenal effects of aldosterone. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension.* 2012. Vol. 21. P. 147-156.
5. Задюченко В.С., Ялымов А.А., Шехян Г.Г., др. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов в практике кардиолога. *Российский медицинский журнал* 2018; 1(11):120-125. / Zadionchenko.V.S., Yalymov A. A., Shahan G.G. et al. Antagonists of the mineralocorticoid receptor in the practice of the cardiologist. *Russian medical journal.* 2018; 1(11):120-125. [in Russian]
6. Pitt B., Pfeffer M., Assmann S. et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 370. P. 1383-1392.
7. João P.F., Kévin D., Gilles M. et al. Effect of eplerenone on extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: insights from the randomized double-blind REMINDER Study. *Clinical Research in Cardiology.* 2018. Vol. 107. P. 49-59.
8. Кузьмин О.Б. Клиническая эффективность ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных сердечной недостаточностью с нарушенной функцией почек. *Сердечная недостаточность* 2013; 4(78):228-233. / Kuzmin O.B., Clinical efficacy of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with heart failure with impaired renal function. *Heart failure* 2013; 4 (78):228-233. [in Russian]
9. Земцовский Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце. СПб.: "Ольга", 2007. С. 80. / Zemtsovsky E.V. Dysplastic phenotypes. *Dysplastic heart.* SPb.: Olga; 2007. С. 80. [in Russian]
10. Трисветова Е.Л. Дефицит магния и сердечно-сосудистые заболевания: время действовать. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014; 10:99-105. / Trisvetova E.L. Magnesium deficiency and cardiovascular diseases: time to act. *Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2014; 10:99-105. [in Russian]
11. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal.* 2012. Vol. 33. P. 1787-1847.
12. Tanaka-Esposito C., Varahan S., Jeyaraj D. et al. Eplerenone-mediated regression of electrical activation delays and myocardial fibrosis in heart failure. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2014. Vol. 25. P. 537-544.
13. Lavall D., Selzer C., Schuster P. et al. The mineralocorticoid receptor promotes fibrotic remodeling in atrial fibrillation. *J. Biol. Chem.* 2014. Vol. 289. P. 6656-6668.
14. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и соавт. Национальные рекомендации Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российского кардиологического общества и Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (четвертый пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2013; 7(81):379-472. / Mareev V. Y., Ageev F. T., Arutyunov G. P. et al. National recommendations of Heart Failure Specialists Society, Russian Society of Cardiology and Russian Scientific Society of Internal Medicine on Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure (fourth revision). *Journal of Heart Failure.* 2013; 7(81):379-472. [in Russian].
15. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal.* 2012. Vol. 33. P. 2569-2619.
16. Glesby M.J., Pyeritz R.E. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. *J. Amer. Med. Assoc.* 1989. Vol. 262. P. 523-528.
17. Antonio Lax., Jesus Sanchez-Mas., Maria C. Asensio-Lopez et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonists Modulate Galectin-3 and Interleukin-33/ST2 Signaling in Left Ventricular Systolic Dysfunction After Acute Myocardial Infarction. *Jacc: HEART Failure.* 2015. Vol. 3. P. 51-58.

Принята к публикации: 23.07.2018 г.



Miroshnichenko E.P., Dranenko N.Y., Goryanskaya I.Y., Gagarina A.A., Ushakov A.V.

SERUM ALDOSTERONE LEVEL DYNAMICS AND CARDIAC REMODELING IN MYOCARDIAL INFARCTION PATIENTS WITH UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA TREATED WITH SELECTIVE ALDOSTERONE RECEPTOR BLOCKER

*V.I. Vernadsky Crimean Federal University,
Medical Academy named after S.I. Georgievsky (Academic Unit),
Simferopol, Russian Federation*

SUMMARY

Aim. To study serum aldosterone level dynamics and cardiac remodeling characteristics in myocardial infarction (MI) patients with undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) treated with selective aldosterone receptors antagonist eplerenone.

Study population and methods. A total of 110 MI patients with and without UCTD and 32 healthy controls without cardiovascular pathology and without signs of UCTD were enrolled in the study. Clinical examination, phenotyping, echocardiography and serum aldosterone levels evaluation were performed. MI patients were divided into 3 groups: I (n=20) - patients with UCTD who was treated by eplerenone additionally to basic therapy of MI; II (n=60) - patients without UCTD treated by basic therapy of MI; III (n=30) - patients with UCTD treated by basic therapy of MI only.

Results. All MI patients regardless of UCTD presence had increased serum aldosterone in the first day of MI. In 28 days the significant increase of serum aldosterone level in group I in comparison with groups II, III and control group was observed.

Analysis of structural and functional characteristics of the heart in MI patients in a 6 month after MI had shown more significant left ventricle enlargement and decrease of cardiac pump function in group III compared to group I.

Conclusion. Presence of UCTD in MI patients does not affect serum aldosterone levels dynamics. Inclusion of eplerenone in the treatment of MI patients with UCTD during 6 months inhibits left ventricular dilatation and attenuates reduction of its ejection fraction.

Keywords: *myocardial infarction, undifferentiated connective tissue dysplasia, aldosterone, cardiac remodeling.*

Information about authors:

Dranenko Natal'ja Jur'evna	PhD (Candidate of Medical Sciences), Associate professor of the Department of Internal Medicine No. 1 with Clinical Pharmacology course of Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation, e-mail: nup-d@yandex.ru, tel. 8-3652-225310
Goryanskaya Irina Jaroslavovna	PhD (Candidate of Medical Sciences), Associate professor of the Department of Internal Medicine No. 1 with Clinical Pharmacology course of Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation, e-mail: irina_gor@inbox.ru, tel. 8-3652-225310
Gagarina Alina Anatolievna	PhD (Candidate of Medical Sciences), Associate professor of the Department of Internal Medicine No. 1 with Clinical Pharmacology course of Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation, e-mail: alinaga@ukr.net, tel. 8-3652-225310
Ushakov Alexey Vitalievich	Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Medicine No. 1 with Clinical Pharmacology course of Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation, e-mail: ushakovav8@ukr.net, tel. 8-3652-225310
Corresponding author: Miroshnichenko Elizaveta Petrovna	Assistant professor of the Department of Internal Medicine No. 1 with Clinical Pharmacology course of Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation. Address: Russian Federation, Simferopol, 295006, Lenin Blvd. 5/7, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Department of Internal Medicine No. 1 with Clinical Pharmacology course. E-mail: Miroshnichenko_E_P@i.ua, tel: 8-3652-225310; 8-3652-255377.

✉ Miroshnichenko_E_P@i.ua

For citation: Мирошніченко Е.П., Драненко Н.Ю., Горянська І.Я., Гагарина А.А., Ушаков А.В. Динаміка рівня альдостерона і ремоделювання серця у хворих інфарктом міокарда з недиференційованою дисплазією соединителної ткани на фоні медикаментозної корекції селективним блокаторм рецепторів альдостерона. Євразійський кардіологічний журнал. 2018, Септєбрь 20; 3:4-8 [Trans. into Eng. ed.: Miroshnichenko E.P., Dranenko N.Y., Goryanskaya I. Y., Gagarina A.A., Ushakov A.V. Serum aldosterone level dynamics and cardiac remodeling in myocardial infarction patients with undifferentiated connective tissue dysplasia treated with selective aldosterone receptors blocker. Eurasian cardiological journal. 2018, September 20; 3:10-13]

Nowadays, the role of aldosterone in pathogenesis of myocardial infarction (MI) and post-infarction cardiac remodelling is being extensively discussed [1, 2, 3]. It has been proved that aldosterone affects myocardial connective tissue the condition of which is of great importance in reparative and restorative processes taking place in the cardiac muscle following MI. A significant feature of regulatory functions of aldosterone is its ability to exert both genomic and extragenomic influence on tissues and systems, cardiovascular system in particular [4, 5]. The genomic effect is realized through the mineralocorticoid receptors and is slow. It manifests within a few hours or even days. Extragenomic effects of aldosterone develop within a few minutes and are realized mainly in the target organs – the heart, blood vessels, kidneys [6].

A number of aldosterone effects have been identified in pathogenesis of cardiovascular pathology. The most important of them are: induction of endothelial dysfunction, inhibition of nitric oxide synthesis, pro-inflammatory effect, stimulation of fibrosis of blood vessel walls, myocardial hypertrophy and remodelling [7, 8].

It is also known that a number of diseases concomitant with connective tissue dysplasia have different clinical manifestations and are more often accompanied by various complications and unfavourable outcomes [9, 10]. In this regard, it is reasonable to assume that congenital defects of connective tissue can alter post-infarction cardiac remodelling process and worsen the prognosis in patients after MI.

The described mechanisms and peculiarities of aldosterone effect on myocardial connective tissue caused the selective aldosterone receptor antagonist eplerenone to be included into the treatment of patients with MI [7, 11].

The positive clinical effect of eplerenone in patients with MI is manifold and manifests at various pathogenetic levels. Blocking the adverse effect of aldosterone on the extension of necrotic zone and on the excessive fibrosis provides mechanical protection of the affected area, thereby improving systolic and diastolic functions of the left ventricle. NO bioavailability and engulfment of norepinephrine by cardiomyocytes increase at the cellular level. There is also an improvement of heart rate variability parameters, reduced risk of arrhythmias [12], and better myocardial reperfusion [13].

In connection with the above, eplerenone appears particularly useful in improving reparative and regenerative processes in cardiac muscle following MI and in optimising post-infarction remodelling of the connective tissue matrix of the heart in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD).

Objective: to study peculiarities of serum aldosterone level dynamics and the character of cardiac remodelling in MI patients with UCTD treated with the selective aldosterone receptor antagonist eplerenone.

MATERIALS AND METHODS

110 patients with ST-segment elevation Q-wave MI including 28 (25.4%) women and 82 (74.5%) men were examined.

Group I included 20 MI patients with UCTD (17 (85%) men and 3 (15%) women, average age 53.35 ± 2.52 y.o.) who received eplerenone in the dose of 25 mg once a day (Inspra, Pfizer, USA) in addition to standard MI therapy during 6 months starting from the first day of MI development.

Group II consisted of 60 MI patients (19 (31.7%) women and 41 (68.3%) men, average age 63.0 ± 1.82 y.o.) without UCTD who received standard MI therapy.

Group III consisted of 30 MI patients with UCTD (6 (20%) women and 24 (80%) men, average age 59.68 ± 2.35 y.o.) who received standard MI therapy only.

The control group comprised 32 apparently healthy subjects without cardiovascular pathology and signs of UCTD (10 (31.2%) women and 22 (68.8%) men, average age 52.7 ± 1.2 y.o.).

The study was conducted in accordance with the standards of Good Clinical Practice and the principles of the Helsinki Declaration. The Bioethics Committee of V.I. Vernadsky Crimean Federal University approved the study protocol. Before entering the study, all participants signed written informed consent.

Patients with hemodynamically significant heart defects (including mitral valve prolapse with mitral regurgitation, often revealed in patients with UCTD), non-coronary myocardial diseases, malignant neoplasms, kidney and liver diseases if their functions were impaired, acute and chronic infectious and inflammatory diseases were not enrolled in the study. In addition, the patients were not included into group III if they had absolute indications for mineralocorticoid-receptor antagonist therapy [14].

In addition to clinical examinations and electrocardiography monitoring, standard laboratory tests and echocardiography were performed.

All patients with MI were treated in accordance with the guidelines for the management of acute coronary syndrome with ST-segment elevation [15]. The groups of patients under survey did not vary in the frequency of use of the main classes of drugs included into standard MI therapy, as well as in the frequency of use of other drugs. Thrombolysis in group I was performed in 25% of the patients, in group II – in 33% of the patients, in group III – in 20% of the cases. As far as the frequency of thrombolysis was concerned, the groups did not differ significantly by this parameter either. Time interval from the onset of MI symptoms to thrombolytic therapy comprised 2 to 6 hours and was not significantly different between groups.

Evaluation of the connective tissue state was made by identifying the stigma of disembyogenesis on the basis of a phenotypic map proposed by M.J. Glesby [16] and modified by A.I. Martynov and co-authors. UCTD were diagnosed if six or more stigmas had been present [9].

ELISA using DRG ELISA test systems (Germany) determined aldosterone serum levels.

Structural and functional characteristics of the heart were assessed by means of echocardiography (Philips EnVisor) with evaluation of the following parameters: right ventricular (RV) diameter, left atrial (LA) diameter, left ventricular end-systolic size (LVES), left ventricular end-diastolic size (LVEBS), interventricular septal thickness (IVST), left ventricular posterior wall thickness (LVPWT), left ventricular ejection fraction (LVEF).

The relative thickness of walls (RTW) of the LV was calculated by the formula:

$$RTW = LVPWT + IVST / LVEBS$$

The left ventricular myocardial mass index (LVMMI) was calculated by the formula: $LVMM / S$, where LVMM refers to the left ventricular myocardial mass, S refers to the body surface area.

At that, the LV myocardial mass (LVMM) was calculated by Devereux formula and was indexed to the body surface area:

$$LVMM = 1.04 \times ((IVST + LVPWT + LVEBS)^3 - LVEBS^3) - 13.6$$

LVMM index values of more than 125 g/m^2 in men and more than 110 g/m^2 in women were considered as the signs of LV hypertrophy.

Statistical analysis of the data obtained was carried out using the software package STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., USA). To assess the reliability of differences between the groups, the nonparametric Mann-Whitney U test was applied. The reliability of changes in the parameters over time was assessed by Wilcoxon signed

rank test non-parametric criterion. As a nonparametric criterion characterizing the existence and strength of the relationship between the parameters studied, the Spearman's rank correlation coefficient (r) was used. Differences and correlations were considered significant at $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

The dynamics of serum aldosterone levels in the studied groups are presented in Table 1.

The obtained results show that on the first day of MI aldosterone level was elevated in all MI patients groups with and without UCTD. At the same time, there was no significant difference between the groups. Serum aldosterone concentration remained increased in 14 days after MI in groups of patients both with and without UCTD, when compared with the control group. By the 28th day of MI, the aldosterone level in groups II and III reduced to the level of control group. At that, on the 28th day of MI aldosterone concentration in the group of MI patients with UCTD receiving eplerenone was significant higher as compared to groups II and III, as well as compared to control group.

According to the literature data, the active influence of aldosterone on the processes of local intravascular inflammation, especially in patients with MI, is accompanied by changes in the structural and functional parameters of the heart [6, 7, 17]. In this regard, the echocardiographic parameters were studied in MI patients with

concomitant UCTD and without it. The study was carried out on the 7th day and at 6 months after the onset of MI. The results are shown in Table 2.

In 6 months after MI, one of the patients included into group I refused to be followed-up; in group II 9 patients refused to be re-examined and 3 patients died (two of recurrent MI, one of ischemic stroke); in group III 6 patients refused to be followed-up, 2 patients died (one of recurrent MI, one of hemorrhagic stroke).

The analysis of structural and functional state of the heart in 6 months after MI revealed a reliable increase in LA, LVESD, LVESS, and reduced LVEF in all MI groups in comparison with the control group. At that, in groups II and III, the size of LA, LVESD, LVESS had increased over time. However, the differences between 6 months after the onset of MI and the 7th day of the disease were reliable only in the group of patients with UCTD who did not receive eplerenone: LVESD increased by 6%, LVESS increased by 9%. When assessing LV systolic function in group II, there was a reliable decrease in LVEF by 3% compared with the 7th day, the decrease in group III was by 6%, but the reliability of differences in the group of the patients with UCTD was not achieved. When comparing the parameters of the groups 6 months after the onset of MI, a reliable increase in LVESD, LVESS and a decrease in LVPWT, IVST, RTW, LVEF were observed in group III compared with group II ($p < 0.05$).

In contrast, the group of patients with UCTD received eplerenone showed the decreases of LVESD by 4%, of LVESS by 5%, of LVPWT

Table 1. Serum aldosterone levels dynamics in the patients with myocardial infarction with undifferentiated connective tissue dysplasia in the course of ongoing drug therapy

The day after MI	Serum aldosterone level (pg/mL)			
	Group I (n=20)	Group II (n=60)	Group III (n=30)	Control group (n=32)
	M±m	M±m	M±m	M±m
1st day	154,78±16,95*	157,09±10,74*	151,26±6,05*	135,08±2,49
14th day	145,78±12,87*	142,33±10,09*	146,64±5,22*†	
28th day	143,72±30,72*	138,36±4,95§▪	131,98±4,08§▪	

Note:

* - the reliability of difference with control group ($p < 0.05$); ▪ - the reliability of difference with Group I ($p < 0.05$);

† - the reliability of difference with group II ($p < 0.05$); § - the reliability of difference with the 1st day of MI ($p < 0.05$);

‡ - the reliability of difference with the 28th day after MI ($p < 0.05$).

Table 2. Structural and functional characteristics of the heart in the patients with myocardial infarction with and without undifferentiated connective tissue dysplasia in the course of treatment

Parameter	Group I (n=32)		Group II (n=60)		Group III (n=30)		Control group (n=32)
	M±m		M±m		M±m		M±m
	7th day after MI (n=20)	6 months later (n=19)	7th day after MI (n=60)	6 months later (n=48)	7th day after MI (n=30)	6 months later (n=22)	
LA, cm	4,41±0,13*	4,39±0,13*	4,27±0,07*	4,30±0,08*	4,27±0,12*	4,32±0,10*	3,77±0,06
LVESD, cm	5,74±0,16*	5,53±0,14*§	5,32±0,09*°	5,39±0,09*	5,63±0,13*▪	5,95±0,09*§▪°	4,99±0,04
LVESS, cm	4,72±0,18*	4,48±0,15*§	4,05±0,09*°	4,20±0,09*	4,51±0,14*▪	4,94±0,08*§▪°	3,45±0,07
LVPWT, cm	0,96±0,04	0,90±0,03*§	0,97±0,02	0,99±0,02§°	0,92±0,02*	0,89±0,03*▪	0,97±0,02
IVST, cm	0,95±0,07*	0,90±0,07*§	1,06±0,03°	1,10±0,03*§°	0,93±0,04*▪	0,92±0,02*▪	0,98±0,02
LVEF, %	36,85±1,70*	38,89±1,37*	45,67±0,93*°	44,37±0,75*§°	36,77±1,47*▪	34,59±1,30*▪°	59,75±1,01
RV, cm	2,30±0,08	2,27±0,08	2,22±0,03	2,23±0,03	2,18±0,07	2,30±0,02*	2,14±0,04
LVMMI, g/m ²	139,66±8,95*	140,02±8,44*	130,99±8,01*	128,79±8,89	121,89±5,25*	122,57±6,39	106,75±3,05
RTW	0,36±0,02*	0,35±0,02*	0,38±0,01	0,38±0,01	0,34±0,02*▪	0,30±0,01*§▪	0,39±0,01

Note:

* - the reliability of difference with control group ($p < 0.05$); § - the reliability of difference with the 7th day after MI ($p < 0.05$);

° - the reliability of difference with group I ($p < 0.05$); ▪ - the reliability of difference between groups II and III ($p < 0.05$).

by 6% and of IVST by 5% ($p < 0.05$) 6 months after the onset of MI, when compared with the 7th day. LVEF values correspondingly increased by 5%, but the reliability of the differences was not achieved.

It also should be noted that in 6 months after MI in the group of patients with MI and UCTD who did not receive eplerenone we observed more pronounced increase of LVEDS (by 7%) and of LVESS (by 10%) and a decrease in LVEF (by 11%) than in Group I; $p < 0.05$.

The data obtained in this study indicate that the development of Q-wave MI is accompanied by an increase in serum aldosterone level starting from the first day of the disease. By the 28th day, the aldosterone level in groups II and III returned to the control group values. At the same time, on the 28th day of MI there was a reliable increase in serum aldosterone concentration in the group of the MI patients with UCTD receiving eplerenone in comparison with the control group and with the group of MI patients with UCTD received only standard MI treatment.

Numerous studies have shown that an increase in serum aldosterone levels is associated with deterioration in hemodynamic parameters and with maladaptive pattern of cardiac remodelling, characterized by the preponderance of the stretch of myocardium over its hypertrophy and, as a consequence, by inadequate restoration of the cardiac pump function [7, 12, 13]. The results obtained indicate that this type of post-infarction remodelling of the heart is a typical for patients with UCTD. It can be assumed that this phenomenon is due to the genetically determined collagen pathology in this category of patients, manifested by insufficient rigidity and excessive extensibility of collagen. This leads to the fact that under the condition of intracardiac hemodynamics changes with the increase of endomyocardial stress and of the LV end-diastolic pressure, effectiveness of compensatory mechanisms aimed at adapting the structural and functional parameters of the heart reduces. Besides, another evidence of reduced compensatory reserve of post-infarction cardiac remodelling due to a qualitatively different condition of myocardial connective tissue in the presence of UCTD is the dynamic decrease in RWT, combined with progressive LV dilatation. At that, long-term administration of the selective mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone inhibits the development of the above-mentioned unfavourable type of post-infarction cardiac remodelling in patients with UCTD.

CONCLUSION

UCTD has no effect on serum aldosterone levels and their dynamics in MI. At the same time, patients with UCTD develop more unfavourable type of post-infarction cardiac remodelling with dilatation of LV and with a decrease of its contractility prevailing over hypertrophic response. The administration of eplerenone to MI patients with UCTD inhibits the adverse effects of aldosterone, thereby inhibiting myocardial fibrosis and slowing the development of maladaptive postinfarction cardiac remodelling.

REFERENCES

- Kokorin V.A., Lusov V.A., Shaydyuk O.Yu. The prognostic importance of neurohumoral activation in patients with myocardial infarction. *Scientific Bulletin. Medicine. Pharmacy*. 2011; 10(105):37-43. [in Russian]
- Perutsky D.N., Makeev T.I., Konstantinov S.L. Main concepts of postinfarction myocard remodeling. *Scientific bulletin. Medicine. Pharmacy*. 2011; 10(105):51-59. [in Russian]
- Beygui F., Labbe JP., Cayla G. et al. Early mineralocorticoid receptor blockade in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction is associated with a reduction of life-threatening ventricular arrhythmia. *Int J Cardiol*. 2013. Vol. 167. P. 73-79.
- Nguyen Dinh Cat A., Jaisser F. Extrarenal effects of aldosterone. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2012. Vol. 21. P. 147-156.
- Zadionchenko V.S., Yalymov A.A., Shekhyan G.G. et al. Mineral corticoid receptors antagonists: the place in the practice of a cardiologist. *Russian medical journal*. 2018; 1(11):120-125. [in Russian]
- Pitt B., Pfeffer M., Assmann S. et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med*. 2014. Vol. 370. P. 1383-1392.
- João P.F., Kévin D., Gilles M. et al. Effect of eplerenone on extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: insights from the randomized double-blind REMINDER Study. *Clinical Research in Cardiology*. 2018. Vol. 107. P. 49-59.
- Kuzmin O. B., Clinical efficacy of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with heart failure with impaired renal function. *Heart failure* 2013; 4 (78):228-233. [in Russian]
- Zemtsovsky E.V. Dysplastic phenotypes. *Dysplastic heart*. SPb.: Olga; 2007. C. 80. [in Russian]
- Trisvetova E.L. Magnesium deficiency and cardiovascular diseases: time to act. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2014; 10:99-105. [in Russian]
- ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2012. Vol. 33. P. 1787-1847.
- Tanaka-Espósito C., Varahan S., Jeyaraj D. et al. Eplerenone-mediated regression of electrical activation delays and myocardial fibrosis in heart failure. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 2014. Vol. 25. P. 537-544.
- Lavall D., Selzer C., Schuster P. et al. The mineralocorticoid receptor promotes fibrotic remodeling in atrial fibrillation. *J. Biol. Chem*. 2014. Vol. 289. P. 6656-6668.
- Mareev V. Y., Ageev F. T., Arutyunov G. P. et al. National Guidelines of Heart Failure Society Specialists, Russian Society of Cardiology and Russian Scientific Society of Internal Medicine on Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure (fourth revision). *Journal of Heart Failure*. 2013; 7 (81):379-472. [in Russian].
- ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2012. Vol. 33. P. 2569-2619.
- Glesby M.J., Pyeritz R.E. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. *J. Amer. Med. Assoc*. 1989. Vol. 262. P. 523-528.
- Antonio Lax., Jesus Sanchez-Mas., Maria C. Asensio-Lopez et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonists Modulate Galectin-3 and Interleukin-33/ST2 Signaling in Left Ventricular Systolic Dysfunction After Acute Myocardial Infarction. *Jacc: HEART Failure*. 2015. Vol. 3. P. 51-58.

Accepted for publication: 07.23.2018



Киселев К.В.¹, Потехина А.В.², Осяева М.К.², Ноева Е.А.², Выборов О.Н.²,
Зорин А.В.², Швырев С.Л.¹, Мартынюк Т.В.², Зарубина Т.В.¹, Чазова И.Е.²

РАЗРАБОТКА НОМЕНКЛАТУРЫ ПОНЯТИЙ ДЛЯ СИСТЕМЫ ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ ВРАЧЕБНЫХ РЕШЕНИЙ В ОБЛАСТИ ДИАГНОСТИКИ СТЕНОКАРДИИ I-IV ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ КЛАССОВ

¹ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации,

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Обоснование исследования. С 2000 года в России растёт число случаев заболеваемости ИБС, в частности, стенокардией. Увеличение нагрузки на врачей в связи с большим количеством пациентов приводит к врачебным ошибкам, заставляет искать пути оптимизации использования врачебных ресурсов. Одним из возможных путей является разработка систем поддержки принятия врачебных решений, в частности, систем, основанных на онтологиях. Такие онтологии должны обладать семантической интероперабельностью понятий, чтобы однозначно быть интерпретируемыми врачами, использующими синонимию при описании одних тех же явлений.

Цель исследования. Разработать номенклатуру понятий для построения онтологической модели стенокардии.

Материал и методы. Для первичного выделения понятий использовались федеральные клинические рекомендации «Стабильная ишемическая болезнь сердца» от 2016 г. Разработка и наполнение номенклатуры осуществлялись в программах MS Excel и MS Excel Online. Проработка выделенных понятий велась совместно с экспертами-кардиологами методом кросс-валидации и общим голосованием о включении понятия в итоговую номенклатуру. Валидация полученной номенклатуры проводилась полуавтоматическим методом на электронных медицинских картах 610 пациентов.

Результаты. После первичной проработки клинических рекомендаций без экспертов удалось выделить 336 корневых понятий и 144 синонима с учётом особенностей разрабатываемой онтологии. Совместная проработка данной номенклатуры с экспертами-кардиологами позволила расширить список

корневых понятий до 401 и синонимов до 619. Валидация номенклатуры на электронных медицинских картах показала полное соответствие используемых понятий в части назначаемых дополнительных методов диагностики и выписываемых лекарственных средств и 92% соответствие диагностическим признакам, указываемым в текстах диагностических заключений. Процентные соотношения первично выделенных позиций номенклатуры и проработанных экспертами, а также результаты валидации номенклатуры на медицинских картах пациентов позволили сделать вывод о том, что клинические рекомендации могут быть использованы для первичного выделения понятий, но полученный результат должен быть доработан с учётом расширения возможных синонимов с помощью экспертов и привлечения дополнительных литературных источников знаний о стенокардии, после чего номенклатура может быть использована для разработки онтологии стенокардии.

Заключение. Использование клинических рекомендаций оправдано с точки зрения первичного выделения понятий предметной области. Однако, полученная номенклатура должна быть уточнена и расширена с учётом возможных синонимов, а также провалидирована на данных электронных медицинских карт. После этого выделенные понятия и их синонимы можно использовать для наполнения онтологии предметной области.

Ключевые слова: стенокардия, системы поддержки принятия врачебных решений, СППВР, онтология, клинические рекомендации.

✉ kirillkiselev@pm.me

Для цитирования: Киселев К.В., Потехина А.В., Осяева М.К., Ноева Е.А., Выборов О.Н., Зорин А.В., Швырев С.Л., Мартынюк Т.В., Зарубина Т.В., Чазова И.Е. Разработка номенклатуры понятий для системы поддержки принятия врачебных решений в области диагностики стенокардии I-IV функциональных классов. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Сентябрь 20; 3:14-19 [Trans. into Eng. ed.: Kiselev K.V., Potekhina A.V., Osyayeva M.K., Noeva E.A., Vyborov O.N., Zorin A.V., Shvyrev S.L., Martynyuk T.V., Zarubina T.V., Chazova I.Ye. Development of concepts nomenclature for clinical decision support system in diagnostics of angina pectoris. Eurasian cardiological journal. 2018, September 20; 3:20-24]

Сведения об авторах:

Потехина Александра Викторовна	к.м.н., младший научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова
Осяева Мария Константиновна	лаборант-исследователь отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова
Ноева Елена Александровна	к.м.н., старший научный сотрудник отдела ХИБС института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова
Выборов Олег Николаевич	к.м.н., научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова
Зорин Андрей Владимирович	к.м.н., научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова
Швырев Сергей Леонидович	к.м.н., доцент кафедры медицинской кибернетики и информатики ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Мартынюк Тамила Витальевна	д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова
Чазова Ирина Евгеньевна	академик РАН, д.м.н., профессор, директор института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 3-я Черепковская ул., дом 15а, г. Москва, 121552, Российская Федерация
Зарубина Татьяна Васильевна	д.м.н., профессор, заместитель директора по информатизации в здравоохранении ЦНИИОИЗ Минздрава РФ, заведующая кафедрой медицинской кибернетики и информатики ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Автор, ответственный за контакты с редакцией: Киселев Кирилл Владимирович	аспирант кафедры медицинской кибернетики и информатики ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; тел.+7-964-515-68-86; e-mail: kirillkiselev@pm.me

Список сокращений

БСК – болезни системы кровообращения
ИБС – ишемическая болезнь сердца
КР – клинические рекомендации
СК – стенокардия

Определения

База знаний – информационный объект, содержащий медицинскую информацию и её интерпретацию

Валидация – процесс проверки соответствия между полученной моделью и реальным данным

Онтология – формализованное описание предметной области, содержащее сведения о связях между формализованными понятиями

Продукционная модель – набор условных переходов «если-то», позволяющий осуществлять переход от одних медицинских понятий к другим на этапах диагностического поиска, обосновании диагностических и лечебных назначений

СППВР – компьютерные программы, используемые врачами для осуществления консультативной помощи в принятии решений

ВВЕДЕНИЕ

В структуре заболеваемости населения России доля болезней системы кровообращения (БСК) неуклонно растёт с 2000 года и в 2016 году составила 4 649 тыс. человек или 31.7 случая на 1000 человек населения [1]. Одним из основных заболеваний в структуре БСК является ишемическая болезнь сердца (ИБС), в т.ч. стенокардия (СК). Увеличивающееся из года в год количество пациентов означает растущую нагрузку на врачей-терапевтов и кардиологов, которые непосредственно занимаются

диагностикой и лечением СК, что может приводить к снижению общего количества времени, уделяемого одному пациенту, и падению качества оказываемой помощи. Одним из способов улучшить данную ситуацию является применение систем поддержки принятия врачебных решений (СППВР), которые предназначены для консультативной помощи врачу и призваны облегчить процесс диагностики и лечения заданной патологии [2].

В качестве базы знаний СППВР, на основании которой программа предлагает врачу возможные варианты решений, в последнее время всё чаще стали использоваться не простые продукционные модели, а онтологии выбранной клинической области. В частности, группой учёных была подтверждена эффективность данного подхода к построению базы знаний СППВР на примере разработки подобной системы для диагностики и антибиотикотерапии инфекционных заболеваний [3].

В контексте высокой заболеваемости СК и современными подходами к поддержке принятия врачебных решений мы поставили перед собой цель разработать СППВР для диагностики и лечения стенокардии, основанной на онтологии СК. Но, для того, чтобы обеспечить семантическую интероперабельность разрабатываемой онтологии, необходимо было осуществить работу по первичному наполнению онтологической модели и учёту возможных вариантов наименования тех понятий, которые являются для неё ключевыми. В связи с этим нами были поставлены следующие цель и задачи.

ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ

Цель: разработать номенклатуру понятий для построения онтологической модели стенокардии.

Задачи:

1. Определить основной источник знаний о СК для первичного выделения понятий.

2. Осуществить первичное выделение понятий с учётом возможных синонимов.

3. Уточнить полученную номенклатуру с помощью экспертов.

4. Сделать вывод о возможности использования полученной номенклатуры в качестве основы наполнения онтологии стенокардии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В качестве основного источника знаний о СК нами были использованы федеральные клинические рекомендации (КР) «Стабильная ишемическая болезнь сердца» от 2016 года [4]. В качестве определения «понятия» использовалось следующее: это совокупность признаков, которые все вместе достаточны и каждый в отдельности необходим для того, чтобы отделить данный класс предметов от других [5]. На данном определении базировались правила выделения понятий из КР.

Выделение понятий и ведение номенклатуры осуществлялось с использованием программы MS Excel и MS Excel Online. В команду экспертов-кардиологов, с помощью которых осуществлялось уточнение номенклатуры, вошли 6 человек, представляющих «ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации». Методика верификации и дополнения первично выделенных понятий экспертами заключалась в закреплении за конкретным экспертом набора значений из первичной номенклатуры, которые эксперт проверял и дополнял вариантами названий, если было необходимо. На общих собраниях индивидуальная работа проверялась методом кросс-валидации, после чего принималось окончательное решение о внесении понятия и его синонимов в разрабатываемую номенклатуру методом общего голосования. При необходимости дополнения номенклатуры новыми понятиями, которые не были выделены первично, экспертами вносилось соответствующее предложение с вариантами названий понятия, после чего следовала стандартная процедура кросс-валидации и принятия решения о включении новой позиции в номенклатуру.

Для проверки валидности номенклатуры и вынесении решения о возможности её использования в качестве источника наполнения онтологии СК в полуавтоматическом режиме была осуществлена сверка выделенных понятий и синонимов с понятиями, использованными в описании клинических случаев 610 пациентов, проходивших лечение во втором лечебном отделении института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова в 2017 году. Электронные медицинские карты были деперсонифицированы и переведены в формат MS Word для дальнейшей обработки. Модель пациента для подбора медицинских карт включала:

- пол – мужской и женский;
- возраст – от 35 лет;
- код МКБ основного заболевания – I20.8, I20.9, I20.1;
- в группу сопутствующих патологий входили: сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, перенесённый инфаркт миокарда.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проанализировав возможность использования в качестве первичного наполнения различные типы литературы: учебники, монографии, статьи, данные электронных медицинских карт пациентов, – мы, понимая, что выбор должен быть определён не только семантической полнотой, но и учётом синонимии, остановили свой выбор на федеральных клинических

рекомендациях по стабильной ишемической болезни сердца от 2016 года. В данном случае, семантическая полнота должна обеспечиваться требованиями к наполнению КР (приложение к письму главным внештатным специалистам от Первого заместителя министра здравоохранения РФ №17-4/10/1-4939 от 1 сентября 2016 года). А решение проблемы синонимии – проработкой используемых в тексте КР понятий сообществом авторов-разработчиков клинических рекомендаций, представляющих собой экспертов Российского кардиологического общества, Национального общества по изучению атеросклероза и Национального общества по атеротромбозу. Таким образом, КР являются на текущий момент наиболее «легитимным» источником сведений для наполнения номенклатуры понятий и разработки онтологии СК, несмотря на то, что характер их использования врачами в клинической практике остаётся рекомендательно-информационным.

Клинические рекомендации по стабильной стенокардии содержат в себе как разделы, направленные на донесение общей информации о заболевании (этиология, факторы риска, патогенез), так и разделы, определяющие диагностические мероприятия и лечебные назначения. В связи с данной особенностью наполнения КР, нам было необходимо разработать систему правил, по которым то или иное понятие попадает в номенклатуру. С учётом определения «понятия», а также области разработки онтологии, нами были приняты следующие принципы:

1. в номенклатуру попадают только понятия, имеющие отношение к клинической составляющей описания СК и не имеют отношения к описанию вспомогательных и административно-отчётных аспектов. Например, «инфаркт миокарда», «гиперхолестеринемия», «коронароангиография», – входят в номенклатуру. «МКБ 10», «Диагностика», «Уровень убедительности рекомендаций» – не входят в номенклатуру;

2. в номенклатуру попадают понятия из разделов КР, описывающих инструментальную диагностику, лабораторную диагностику и лечение. Причём, названия лекарственных препаратов не выделяются в номенклатуру, а берутся только названия групп этих препаратов. Ограничение по разделам определяется областью действия СППВР – поддержка принятия решений врача-клинициста на этапе уточнения первичной диагностической гипотезы с помощью дополнительных методов инструментальной и лабораторной диагностики, а также назначения лечения. Т.е. разделы, описывающие жалобы, патогенез, этиологию, факторы риска, физикальное обследование, не прорабатывались на первичных этапах выделения понятий;

3. выделение понятий осуществляется на принципах отсутствия фоновых знаний по кардиологии: если специалист, выделяющий понятия, знает о синонимах для данного понятия из других источников информации, то он не включает их в номенклатуру. В номенклатуру попадает только та информация, источником которой являются КР;

4. на основании предыдущего пункта было сформулировано ещё одно правило: если в тексте КР нет явного указания на то, что очередное понятие является синонимом уже выделенного понятия, то это понятие вносится в номенклатуру в качестве обособленного;

5. в качестве синонимов понятий рассматриваются не только лингвистические синонимы, например, «стенокардия» и «грудная жаба», но и общепринятые варианты написания понятий, например: «ишемическая болезнь сердца» и «ИБС». В таком случае, в качестве основного понятия использовалось полное наименование без аббревиатур, а все сокращения считались синонимами.

Таблица 1. Пример заполнения номенклатуры синонимов и понятий для онтологической модели стенокардии

Идентификатор понятия	Понятие	Синоним понятия	Комментарий эксперта	Статус понятия/ синонима	Дата изменения статуса	Эксперт	Статус утверждения понятия/ синонима
187	Атеросклероз			Просмотрено	15.05.2017	Выборов	Утверждено
188		Атеросклеротические бляшки		Добавлено	28.05.2017	Выборов	Утверждено
189		Атеросклеротическое поражение		Добавлено	28.05.2017	Выборов	Утверждено
190		АСБ		Просмотрено	28.05.2017	Выборов	Утверждено
191	Атеросклеротические бляшки		Является синонимом вышележащего понятия	Удалено	28.05.2017	Выборов	Утверждено

Таким образом, из текста КР были выделены 336 корневых понятий и 144 синонима к ним. Выделенные понятия вносились в программу MS Excel, где была сделана разметка номенклатуры, состоящая из трёх атрибутов:

1. идентификатор понятия;
2. понятие;
3. синоним понятия.

Полученный файл был использован для дальнейшей проработки номенклатуры совместно с экспертами-кардиологами.

Для этого файл был размещён в облачном сервисе MS Excel Online, чтобы обеспечить параллельный доступ к редактированию необходимых значений номенклатуры экспертами и избежать необходимости сведения нескольких файлов в один, если бы редактирование осуществлялось каждым экспертом в офлайн режиме.

Изменения претерпела и структура номенклатуры. Для обеспечения контроля за изменениями тех или иных пунктов, были введены дополнительные атрибуты, после чего структура номенклатуры приобрела следующий вид:

1. идентификатор понятия;
2. понятие;
3. синоним понятия;
4. комментарий эксперта;
5. статус понятия/синонима;
6. дата изменения статуса;
7. эксперт;
8. статус утверждения понятия/синонима.

В колонке «Комментарий эксперта» врачи давали указания для специалиста по извлечению понятий относительно изменения/удаления/добавления понятия или его синонима с объяснением причины. Также в данном поле делалась пометка, если понятие или синоним требовалось рассмотреть на общем собрании, т.к. эксперт сомневался в необходимости включения данного пункта в итоговую номенклатуру. В атрибуте «Статус понятия/синонима» указывалось одно из следующих значений:

1. добавлено – новая позиция в номенклатуре. Добавлена экспертом на основе собственного опыта в необходимости использования данного понятия или синонима в клинической практике;
2. изменено – понятия с данным статусом имели орфографические правки, либо были перемещены из синонимов в корневые понятия и наоборот;
3. просмотрено – эксперт просмотрел данное понятие или синоним и не имеет дополнительных правок и предложений;
4. удалено – эксперт посчитал, что данное понятие или синоним является избыточным в описании онтологии СК. Понятие или синоним относится большей частью к смежной патологии, либо практически не используется в клинической

практике. Также данным статусом маркировались встречающиеся повторы корневых понятий или синонимов

Дата изменения статуса фиксировалась, чтобы отслеживать временные параметры изменения значения из номенклатуры. В колонке «Эксперт» указывался ответственный специалист, проработавший указанное понятие или синоним. «Статус утверждения понятия/синонима» имел два возможных текстовых значения: «Утверждено», – если понятие прошло кросс-валидацию и включено в конечную версию номенклатуры, и «Не включено» если понятие не было включено в номенклатуру. Для понятий, в отношении которых кросс-валидация не была осуществлена, данное поле оставалось пустым. Пример заполнения номенклатуры представлен в таблице 1.

Результат проработки номенклатуры с экспертами представлен в таблице 2.

Сравнение данных показателей с первичным наполнением номенклатуры показывает, что число корневых понятий, которые вошли в конечную номенклатуру, увеличилось с 336 до 401 (не учитываются 42 удалённых понятия из общего числа в 443 понятия), но гораздо больше увеличилось число синонимов данных понятий: со 144 до 619 (число синонимов без учёта удалённых позиций). Процентные показатели для корневых понятий указывают на то, что первичная проработка КР по извлечению информации в их отношении позволяет создать прочный первичный каркас для разрабатываемой онтологии. Но процентные показатели для синонимов указывают на то, что КР не обладают достаточным объёмом знаний в отношении распространения корневых понятий на возможные варианты написания и наименования. После наполнения

Таблица 2. Количественные показатели результата проработки первичного наполнения номенклатуры понятий экспертами

Параметр	Значение	% от общего числа
Количество корневых понятий	443	100.0
Из них:		
Оставлено без изменения	290	65.5
Изменено	45	10.2
Добавлено	66	14.9
Удалено	42	9.5
Количество синонимов	665	100.0
Из них:		
Оставлено без изменения	122	18.3
Изменено	13	2.0
Добавлено	484	72.8
Удалено	46	6.9

номенклатуры первичной информацией из КР требуется дополнительная проработка полученной информации с помощью экспертов и вовлечения дополнительных литературных источников знаний о СК.

После проработки номенклатуры понятий с экспертами мы приступили к валидации выделенных понятий и их синонимов на основании их сверки в полуавтоматическом режиме с понятиями, использованными в электронных медицинских картах 610 пациентов. Результаты сверки показали, что понятия номенклатуры, означающие инструментальные исследования, на 100% покрывают потребности врачей в описании назначений пациентам; понятия, означающие диагностические признаки, которые выделяют у пациента с помощью дополнительной инструментальной диагностики, совпали на 92%, – несовпадения вызваны большим количеством переменных показателей в таких исследованиях, как эхокардиография, коронароангиография; понятия, используемые для описания лабораторных исследований совпали на 100%. В части групп назначаемых лекарственных препаратов несовпадений по понятиям номенклатуры и медицинских карт не выявлено. Таким образом, разработанная номенклатура, с учётом доработки по несовпадающим показателям диагностических исследований на 100% соответствовала понятиям, использованным врачами в электронных медицинских картах пациентов. Данный факт позволяет сделать заключение о семантической полноте разработанной номенклатуры и возможности её использования в качестве источника наполнения онтологии СК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличивающееся количество случаев заболеваемости ишемической болезнью сердца и стенокардией заставляет искать пути более эффективного использования врачебных ресурсов. Одним из таких путей является разработка специализированных систем поддержки принятия врачебных решений. В последнее время особое внимание уделяется СППВР, которые оперируют онтологиями выбранных клинических областей. Для создания такой онтологии необходимо предусмотреть возможность семантической интероперабельности понятий, которые наполняют онтологию и используются в модулях объяснения врачу предлагаемых решений.

Семантическая интероперабельность возможна, благодаря разработке специализированной номенклатуры понятий о СК с учётом синонимов выделенных понятий.

В качестве первичного источника наполнения номенклатуры понятий возможно использование федеральных клинических рекомендаций по стабильной ишемической болезни сердца, т.к. КР являются наиболее полным официальным руководством о данной патологии.

Первичная проработка КР позволила создать номенклатуру из 336 корневых понятий и 144 синонима. Однако, дальнейшая проработка данного перечня с экспертами-кардиологами позволила дополнительно выделить 66 корневых понятий и существенно расширить количество синонимов до 619.

Это указывает на то, что даже такой источник информации о СК, как федеральные клинические рекомендации, не обладает всеобъемлющим охватом знаний по заданной патологии. КР хорошо показали себя в качестве источника знаний для первичного наполнения номенклатуры понятий. Но то, что получается при первичной проработке вопроса, нельзя сразу использовать в качестве наполнения каркаса онтологии СК, выделенные понятия требуют всесторонней проработки со-

вместно с экспертами и привлечением дополнительных источников литературных знаний о данной патологии.

Валидация разработанной номенклатуры позволила понять, что расхождения в понятиях, использованных врачами в электронных медицинских картах незначительны и касаются только переменных параметров некоторых диагностических исследований. После доработки номенклатура соответствовала использованным врачами понятиям на 100%, что позволило использовать её для разработки онтологической модели стенокардии.

Особо стоит отметить важность полученного результата для врачебного сообщества как в практическом применении, так и в научном. Синонимия является серьёзной проблемой при описании клинической информации. Врачи могут использовать различную терминологию при формировании диагностических заключений, медицинских рекомендаций, интерпретации тех или иных клинических показателей, использовать более или менее общеупотребимые сокращения терминов, вводить неологизмы. Возникающая словесная путаница может ввести в заблуждение врачей смежных специальностей, экспертов оценки качества оказываемой медицинской помощи, разработчиков информационных медицинских систем, которые отвечают в том числе за отображение на экранных формах информации в привычном для врача виде. Создание номенклатур понятий предметной области с учётом возможных вариаций названий выделенных понятий позволяет решить проблему синонимии и существенно снизить случаи неправильной трактовки терминов врачами и другими специалистами с разными уровнями подготовки. Кроме этого, номенклатура понятий, положенная в основу СППВР, позволит системе поддержки врачебных решений функционировать с учётом возможных вариаций в использовании понятий при выполнении врачом работы по формированию диагностических гипотез, назначений дополнительных исследований и лечения и т.д. Это делает возможными перспективы полностью автоматического анализа данных электронных медицинских карт, помощи врачу при ведении электронной медицинской документации, а также поиску новых скрытых взаимосвязей между различными клиническими явлениями, которые в том числе могли ускользать от внимания исследователей, что описывались сходными словами, для которых не были выявлены синонимичные связи. Продемонстрированный в настоящей работе результат полного соответствия разработанной номенклатуры понятиям, использованным в тестовых электронных медицинских картах, подтверждает, что подобное решение проблемы синонимии, позволяющее врачам продолжать оперировать привычными для них терминами, имеет под собой достаточные основания и может быть расширено на создание номенклатур понятий других областей клинических знаний.

ВЫВОДЫ

1. В качестве основного источника знаний о СК возможно использование федеральных клинических рекомендаций о стабильной ишемической болезни сердца. Данный источник является официальным изданием Министерства здравоохранения, отвечающим требованиям по наполнению и учитывающим решение проблемы синонимов.

2. Проработка клинических рекомендаций позволила выделить 336 корневых понятий и 144 синонима, что позволило создать основу разрабатываемой номенклатуры и начать совместную доработку перечня понятий с экспертами.

3. Проработка первичной номенклатуры с экспертами позволила существенно расширить количество синонимов корневых понятий, а процентное соотношение количества первично выделенных позиций номенклатуры и добавленных экспертами показало, что клинические рекомендации обладают достаточным набором сведений о СК для создания каркаса разрабатываемой онтологии в части корневых понятий, но при этом крайне малым количеством информации относительно их синонимов.

4. Полученная номенклатура, основанная на извлечении понятий из федеральных клинических рекомендаций с учётом доработки экспертами и дополнительными изменениями после валидации с использованием электронных медицинских карт пациентов, может быть использована для наполнения онтологии стенокардии и последующего использования в системе поддержки принятия врачебных решений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федеральная служба государственной статистики. Российский статистический ежегодник [Интернет]. 2017 [Дата обращения 31 марта 2018 г.]. Доступно на: http://www.gks.ru/bgd/regl/b17_13/lssWWW.exe/Stg/08-12-23.doc / Federal statistics service. Russian statistical yearbook [Internet]. 2017 [cited 2018 Mar 31]. Available from: http://www.gks.ru/bgd/regl/b17_13/lssWWW.exe/Stg/08-12-23.doc. [In Russian]
2. Гусев А.В., Зарубина Т.В. Поддержка принятия врачебных решений в медицинских информационных системах медицинской организации. Врач и информационные технологии. 2017 г.;2:60–72. / Gusev A.V., Zarubina T.V. Clinical decision support in medical information systems. Physician and information technologies. 2017;2:60–72. [In Russian]
3. Shen Y, Yuan K, Chen D, Colloc J, Yang M, Li Y, Lei K. An ontology-driven clinical decision support system (IDDAP) for infectious disease diagnosis and antibiotic prescription. Artif Intell Med. 2018 г.;86:20–32.
4. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Стабильная ишемическая болезнь сердца: Клинические рекомендации [Интернет]. 2016 [дата обращения 3 апреля 2018 г.]. Доступно на: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/133> / Ministry of health of Russian Federation/ Stable coronary heart disease: clinical guidelines [Internet]. 2016 [cited 2018 Apr 3]. Available from: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/133>. [In Russian]
5. Стожок ЕВ. Термин, понятие и значение. Омский научный вестник. [Интернет]. 2011 г. [дата обращения 3 апрель 2018 г.];(95). Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/termin-ponyatie-i-znachenie> / Stozhok EV. Concept, semantics and meaning. ONV [Internet]. 2011 [cited 2018 Apr 3];(95). Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/termin-ponyatie-i-znachenie>. [In Russian]

Принята к публикации: 27.07.2018 г.



Kiselev K.V.¹, Potekhina A.V.², Osyayeva M.K.², Noeva E.A.², Vyborov O.N.², Zorin A.V.², Shvyrev S.L.¹, Martynyuk T.V.², Zarubina T.V.¹, Chazova I.Ye.²

DEVELOPMENT OF CONCEPTS NOMENCLATURE FOR CLINICAL DECISION SUPPORT SYSTEM IN DIAGNOSTICS OF ANGINA PECTORIS

¹Pirogov Russian National Research Medical University,

²Russian Cardiology Research and Production Complex,
Moscow, 121552, Russian Federation

SUMMARY

Introduction. Since 2000th CHD morbidity in Russia is growing constantly, especially, angina pectoris morbidity. Increasing workload on physicians due to high number of patients makes us find the ways to optimize human resource applying. One of the possible ways is development of clinical decision support systems, particularly, ontology-based systems. These ontologies must adopt semantic interoperability for the concepts included, to be clearly interpreted by physicians of different medical schools.

Research target. Develop the concepts nomenclature for building of angina pectoris ontology.

Methods. For primary concepts extraction we used state clinical recommendations "Stable coronary heart disease" issued in 2016. Development and filling of the nomenclature were performed in MS Excel and MS Excel Online. The work through the primarily extracted concepts was performed with expert-cardiologists by cross-validation method and common voting on final inclusion of the concept in the nomenclature. The final nomenclature validation was performed by semi-automatic method on anonymized 610 electronic health records of the patients.

Results. After primary extraction of the concepts without experts, we could extract 336 basic concepts and 144 synonyms, keeping in mind the aspects of this nomenclature development.

The shared work through this nomenclature with the expert-cardiologists let us increase the number of the basic concepts up to 409 and the number of the synonyms up to 619. The nomenclature validation on electronic health records showed compliance of the concepts in aspects of diagnostics methods and medicine prescriptions and 92% compliance in diagnostic signs, which doctors evaluate in diagnostics results. Percentages of primarily extracted concepts in draft nomenclature and after being worked through by the experts and also validation results based on electronic health records, let us make a conclusion that clinical recommendations can be used as a basic data source for concepts extraction, but the draft result must be evaluated by the experts and also filled up with the usage of additional knowledge sources about angina pectoris, and after that the nomenclature can be used for angina pectoris ontology development.

Conclusion. The usage of clinical recommendations is proved to be the basic data source for concepts of subject area extraction. However, the draft nomenclature must be evaluated and filled up with additional synonyms and validated on electronic health records. After that, the extracted concepts and their synonyms can be used for ontology development.

Keywords: *angina, clinical decision support systems, CDSS, ontology, clinical guidelines.*

✉ kirillkiselev@pm.me

For citation: Киселев К.В., Потехина А.В., Осяева М.К., Ноева Е.А., Выборов О.Н., Зорин А.В., Швырев С.Л., Мартынюк Т.В., Зарубина Т.В., Чазова И.Е. Разработка номенклатуры понятий для системы поддержки принятия врачебных решений в области диагностики стенокардии I-IV функциональных классов. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Сентябрь 20; 3:14-19 [Trans. into Eng. ed.: Kiselev K.V., Potekhina A.V., Osyayeva M.K., Noeva E.A., Vyborov O.N., Zorin A.V., Shvyrev S.L., Martynyuk T.V., Zarubina T.V., Chazova I.Ye. Development of concepts nomenclature for clinical decision support system in diagnostics of angina pectoris. Eurasian cardiological journal. 2018, September 20; 3:20-24]

Information about authors:

Alexandra Potekhina	Ph. D., Junior researcher of the Department of pulmonary hypertension and heart diseases of the Russian Cardiology Research and Production Complex
Maria Osyayeva	laboratory researcher of the Department of pulmonary hypertension and heart diseases of the Russian Cardiology Research and Production Complex
Elena Noeva	Ph. D., senior researcher of the Department of pulmonary hypertension and heart diseases of the Russian Cardiology Research and Production Complex
Oleg Vyborov	Ph. D., researcher of the Department of pulmonary hypertension and heart diseases of the Russian Cardiology Research and Production Complex
Andrey Zorin	Ph. D., researcher of the Department of pulmonary hypertension and heart diseases of the Russian Cardiology Research and Production Complex
Sergey Shvyrev	Ph. D., associate professor of medical cybernetics and informatics department of the Pirogov Russian National Research Medical University
Tamila Martynyuk	MD, head of the Department of pulmonary hypertension and heart diseases of the Russian Cardiology Research and Production Complex
Irina Chazova	academician of Russian Academy of Sciences, M.D., professor, director of Russian Cardiology Research and Production Complex, 3rd Cherepkovskaya st., 15a, Moscow, 121552, Russian Federation
Tatiana Zarubina	M.D., professor, deputy director on health informatics of Federal research institute for health organization and informatics of ministry of health of Russian Federation, head of the Department of medical Cybernetics and Informatics of the Pirogov Russian National Research Medical University
Corresponding author: Kirill Kiselev	Ph. D. student of the Department of medical Cybernetics and Informatics of the Pirogov Russian National Research Medical University, tel.+7-964-515-68-86; e-mail: kirillkiselev@pm.me, Ostrovityanova st., 1, Moscow, 117997, Russian Federation

Abbreviations

CSD – circulatory system diseases
CHD – coronary heart disease
CG – clinical guidelines
AP – angina pectoris

Definitions

Knowledge base – information object containing medical data and its interpretation

Validation – act of model data compliance approve with real-world data

Ontology – formalized description of subject area, containing information about formalized concepts connections

Production model – set of conditional transitions “if-then”, which let to make transitions from one medical concept to another when making diagnostics and explaining diagnostic and treatment procedures appointment

CDSS – computer programs used by doctors to get advice when making clinical decisions

INTRODUCTION

In the structure of morbidity of the Russian population, the share of diseases of the circulatory system (CSD) has been growing steadily since 2000 and in 2016 amounted to 4 649 thousand number of people or 31.7 per 1000 population [1]. One of the main diseases in the structure of CSD is coronary heart disease (CHD), including angina pectoris (AP). The increasing number of patients from year to year means a growing burden on therapists and cardiologists who are directly involved in AP diagnosis and treatment, which can lead to a decrease in the total amount of time

spent on one patient and a drop in the quality of care. One way to improve this situation is to use clinical decision support systems (CDSS), which are designed to advise the doctor and are designed to facilitate the diagnosis and treatment of a given pathology [2].

As a knowledge base of the CDSS, on the basis of which the program offers the doctor possible solutions, in recent years have increasingly been used not simple production models, but ontology of selected clinical area. In particular, a group of scientists confirmed the effectiveness of this approach to build a knowledge base of CDSS on the example of the development of such a system for the diagnosis and antibiotic therapy of infectious diseases [3].

In the context of high AP morbidity and modern approaches to support clinical decision-making, we have set a goal to develop a CDSS for the diagnosis and treatment of angina based on AP ontology. But, in order to ensure the semantic interoperability of the developed ontology, it was necessary to carry out work on the primary content of the ontological model and taking into account the possible options for naming those concepts that are key to it. In this regard, we have set the following goals and objectives.

GOALS AND OBJECTIVES

Goal: to develop a nomenclature of concepts for building an ontological model of angina

Objectives:

1. Identify the main source of knowledge about the AP for the primary allocation of concepts.
2. To make an initial selection of concepts taking into account possible synonyms.
3. Clarify the resulting nomenclature with the help of experts.
4. To draw a conclusion about the possibility of using the resulting nomenclature as the basis for filling the ontology of angina.

MATERIAL AND METHODS

As the main source of knowledge about AP, we used the Federal clinical guidelines (CG) "Stable coronary heart disease" from 2016 [4]. As a definition of "concept" the following was used: it is a set of features that are all together sufficient and each separately necessary to separate this class of objects from the other [5]. on this definition the rules of the concept separation from the CG were based.

The concepts extraction and maintenance of the nomenclature were carried out using the program MS Excel and MS Excel Online. The team of experts-cardiologists, with the help of which the specification of the nomenclature was carried out, included 6 people representing the Russian cardiology research and production center. The method of verification and addition of the primary concepts by the experts was to assign to a specific expert a set of values from the primary nomenclature, which the expert checked and supplemented with the options of names, if necessary. At general meetings, individual work was checked by cross-validation, after which the final decision was made to introduce the concept and its synonyms into the developed nomenclature by general voting. If it was necessary to add new concepts to the nomenclature, which were not selected initially, experts made a corresponding proposal with options for the names of the concepts, followed by a standard procedure of cross-validation and decision on the inclusion of a new item in the nomenclature.

To check the validity of the nomenclature and to make a decision on the possibility of its use as a source of filling the AP ontology in semi-automatic mode, the authors compared the selected concepts and synonyms with the concepts used in the description of clinical cases of 610 patients treated in the second medical Department of the Russian Cardiology Research and Production Complex in 2017. Electronic health records were depersonalized and translated into MS Word format for further processing. The patient model for the selection of medical records included:

- Gender – male and female
- Age – from 35 years
- ICD code of the underlying disease – I20.8, I20.9, I20.1
- The group of comorbidities included: type 2 diabetes, hypertension, myocardial infarction.

RESULTS

After analyzing the possibility of using different types of literature as primary content: textbooks, monographs, articles, data of electronic health records of patients, - we, realizing that the choice should be determined not only by semantic completeness, but also considering synonymy, chose the Federal clinical recommendations for stable coronary heart disease from 2016. In this case, semantic completeness should be provided by the requirements for the content of the CG (Annex to the letter to the chief specialists from the first Deputy Minister of health of the Russian Federation №17-4/10/1-4939 from 1 September 2016). And the solution to the problem of synonymy is the elaboration of the concepts used in the text of the CG by the community of authors-developers of clinical guidelines, which are experts of the Russian cardiological society, the National society for the study of atherosclerosis and the National society for atherothrombosis. Thus, the CG is currently the most "legitimate" source of information for filling the nomenclature of concepts and development of AP ontology, despite the fact that the nature of their use by doctors in clinical practice remains recommendatory and informational.

Clinical guidelines for stable angina contain both sections aimed at reporting general information about the disease (etiology, risk

factors, pathogenesis), and sections that determine diagnostic measures and therapeutic purposes. In connection with this feature of filling the CG, we had to develop a system of rules by which a particular concept falls into the range. Considering the definition of "concept", as well as the development of ontology, we have adopted the following principles:

1. The nomenclature includes only concepts related to the clinical component of the AP description and are not related to the description of auxiliary and administrative reporting aspects. For example, "myocardial infarction", "hypercholesterolemia", "coronary angiography" – are included in the nomenclature. "ICD 10", "Diagnostics", "level of persuasiveness of recommendations" – are not included in the nomenclature;

2. The nomenclature includes the concepts from the sections of the CG describing instrumental diagnostics, laboratory diagnostics and treatment. Moreover, the names of drugs are not allocated to the nomenclature, but only the names of groups of these drugs. The restriction on the sections is determined by the scope of the CDSS – support for decision-making of the clinician at the stage of clarifying the primary diagnostic hypothesis using additional methods of instrumental and laboratory diagnosis, as well as the appointment of treatment. It means that the sections describing complaints, pathogenesis, etiology, risk factors, physical examination were not worked out at the primary stages of the concept identification;

3. The concepts are distinguished on the principles of the absence of background knowledge in cardiology: if a specialist who distinguishes concepts knows about synonyms for this concept from other sources of information, he does not include them in the nomenclature. The nomenclature gets only the information, the source of which are the CG;

4. On the basis of the previous paragraph, another rule was formulated: if there is no explicit indication in the text of the CG that the next concept is synonymous with an already selected concept, then this concept is included in the nomenclature as a separate one;

5. As synonyms of the concepts are considered not only linguistic synonyms, for example, "angina pectoris" and "thoracic toad", but also the generally accepted versions of the concepts, for example: "coronary heart disease" and "CHD". In this case, the full name without abbreviations was used as the basic concept, and all abbreviations were considered synonyms.

Thus, from the text CG has been extracted 336 root concepts and 144 synonymous to them. Highlighted concepts were made in MS Excel, where was made a markup item, which consists of three attributes:

1. Concept ID
2. Concept
3. Concept synonym

The resulting file was used for further development of the nomenclature in cooperation with experts-cardiologists.

To do this, the file was placed in the cloud service MS Excel Online, to provide parallel access to the editing of the required values of the nomenclature of experts and avoid the need for information merge of several files in one, if the editing was carried out by each expert in offline mode.

The structure of the nomenclature has also undergone changes. To ensure control over the changes of certain items, additional attributes were introduced, after which the structure of the nomenclature acquired the following form:

1. Concept ID
2. Concept
3. Concept synonym

Table 1. Example of filling in the nomenclature of synonyms and concepts for the ontological model of angina

Concept ID	Concept	Concept synonym	Expert commentary	Concept/synonym status	Status date change	Expert name	Concept/synonym approved mark
187	Atherosclerosis			Reviewed	15.05.2017	Vyborov	Approved
188		Atherosclerotic plaque		Added	28.05.2017	Vyborov	Approved
189		Atherosclerotic lesion		Added	28.05.2017	Vyborov	Approved
190		ATHP		Reviewed	28.05.2017	Vyborov	Approved
191	Atherosclerotic plaque		Synonym of previous root concept	Deleted	28.05.2017	Vyborov	Not approved

4. Expert commentary
5. Concept/synonym status
6. Status date change
7. Expert name
8. Concept/synonym approved mark

In the "Expert commentary" column, doctors provided guidance to the expert on the extraction of concepts regarding the modification/deletion/addition of a concept or its synonym with an explanation of the reason. Also, in this field was made a note if the concept or synonym was required to consider at the general meeting, because the expert doubted the need to include this item in the final nomenclature. The "concept/synonym status" attribute specified one of the following values:

1. Added – new item in the nomenclature. Added by an expert based on his own experience in the need to use this concept or synonym in clinical practice;
2. Changed – the concept with the given status had spelling changes, or has been moved from its synonyms in the root of the concept and vice versa;
3. Reviewed – the expert has reviewed this concept or synonym and has no additional edits or suggestions;
4. Deleted – the expert considered that this concept or synonym is redundant in the description of the AP ontology. The concept or synonym refers mostly to related pathology, or is not used in clinical practice. Also, this status was marked by duplicates of root concepts or synonyms

Date of the status change is recorded to keep track of time when nomenclature items were changed. In the column "Expert name" mentioned executive specialist, who worked out this concept or synonym. "Concept/synonym approved mark" had two possible text values: "Approved" if the concept was cross - validated and included in the final version of the nomenclature, and "Not approved" if the concept was not included in the final nomenclature. For concepts for which cross-validation was not performed, this field was left blank. An example of filling the nomenclature is presented in Table 1.

The summary of nomenclature working out with the experts is shown in the Table 2.

Comparison of these indicators with the primary content of the nomenclature shows that the number of root concepts that were included in the final nomenclature increased from 336 to 401 (42 deleted concepts are not considered from the total number in 443 concepts), but the number of synonyms of these concepts increased much more: from 144 to 619 (the number of synonyms without deleted positions). The percentages for root concepts indicate that the primary work of the CG to extract information on them allows to build a solid primary framework for the ontology being developed. But the percentage of synonyms indicates that CG do not possess sufficient knowledge concerning the distribution

of the root concepts of the possible spellings, and names. After filling in the nomenclature with primary information from the CG, additional study of the information obtained with the help of experts and involvement of additional literary sources of knowledge about the AP is required.

After working through the nomenclature of concepts with experts, we started to validate the selected concepts and their synonyms on the basis of their verification in semi-automatic mode with the concepts used in the electronic health records of 610 patients. The results of the verification showed that the nomenclature concepts, meaning instrumental studies, 100% cover the needs of doctors in the description of appointments to patients; the concepts of diagnostic signs that are isolated from the patient by means of additional instrumental diagnostics have coincided by 92% - the discrepancies are caused by a large number of variable indicators in such studies as echocardiography, coronary angiography; the concepts used to describe laboratory studies have coincided by 100%. No discrepancies in the concepts of nomenclature and medical records were found in the groups of prescribed drugs. Thus, the developed nomenclature, considering the refinement of the mismatched indicators of diagnostic studies, 100% corresponded to the concepts used by doctors in the electronic health records of patients. This fact allows us to make a conclusion about the semantic completeness of the developed nomenclature and the possibility of its use as a source of content of the AP ontology.

SUMMARY

The increasing number of cases of coronary heart disease and angina makes us look for ways to use medical resources more effectively. One such way is to develop specialized systems to

Table 2. Quantitative indicators of the result of working out the primary filling of the nomenclature of concepts by experts

Parameter	Value	% of all
Root concepts	443	100.0
In particular:		
Unchanged	290	65.5
Changed	45	10.2
Added	66	14.9
Deleted	42	9.5
Synonyms	665	100.0
In particular:		
Unchanged	122	18.3
Changed	13	2.0
Added	484	72.8
Deleted	46	6.9

support clinical decision-making. Recently, special attention has been paid to CDSS, which operate on ontologies of selected clinical areas. To create such an ontology, it is necessary to provide the possibility of semantic interoperability of concepts that fill the ontology and are used in the modules of explaining the proposed solutions to the doctor.

Semantic interoperability is possible due to the development of a specialized nomenclature of concepts about AP considering the synonyms of the selected concepts.

As a primary source of filling the nomenclature of concepts, it is possible to use federal clinical guidelines for stable coronary heart disease, as the CG is the most complete official guide about this pathology.

Primary work out of CG has allowed to create the nomenclature with 336 root concepts and 144 synonyms. However, further elaboration of this list with experts-cardiologists allowed to identify 66 additional root concepts and significantly expand the number of synonyms to 619.

This indicates that even a source of information about the AP, such as federal clinical guidelines, does not have a comprehensive coverage of knowledge on a given pathology. The CG has proved to be a good source of knowledge for the primary filling of the nomenclature of concepts. But what is obtained in the initial study of the issue, cannot be immediately used as the filling of the framework of the ontology of the AP, the selected concepts require comprehensive study in joint with the experts and the involvement of additional sources of literary knowledge about this pathology.

The validation of the developed nomenclature made it possible to understand that the differences in the concepts used by doctors in electronic health records are insignificant and relate only to the variable parameters of some diagnostic procedures. After completion of the nomenclature, it corresponded to the concepts used by doctors by 100%, which allowed to use it to develop an ontological model of angina.

It is particularly worth noting the importance of the result for the medical community both in practical application and in scientific way. Synonymy is a significant problem in the description of clinical information. Doctors can use different terminology in the formation of diagnostic conclusions, medical recommendations, interpretation of certain clinical indicators, use more or less commonly used abbreviations of terms, introduce neologisms.

Emerging verbal confusion may mislead doctors with allied specialties, experts who assess the quality of care, developers of health information systems who must provide medical information for the doctors in proper way. The creation of nomenclatures of concepts of the subject area considering the possible variations of the names of the selected concepts allows to solve the problem of synonymy and significantly reduce the cases of misinterpretation of terms by doctors and other specialists with different levels of training. In addition, the nomenclature of concepts, which is the basis of the CDSS, will allow the clinical decision support systems to function considering possible variations in the use of concepts in the performance of the doctor's work on the formation of diagnostic hypotheses, appointments of additional diagnostics and treatment, etc. This makes possible the prospects of fully automatic analysis of data from electronic health records, medical assistance in the management of electronic health records, as well as the search for new hidden relationships between different clinical phenomena, which could escape the attention of researchers, which were described in similar words, for which synonymous connections were not identified. The result of full compliance of the developed nomenclature with the concepts used in the test electronic health

records, demonstrated in this work, confirms that such a solution to the problem of synonymy, allowing doctors to continue to operate with the terms familiar to them, has sufficient grounds and can be expanded to create nomenclatures of concepts in other areas of clinical knowledge.

CONCLUSIONS

1. As the main source of knowledge about AP, it is possible to use federal clinical guidelines on stable coronary heart disease. This source is an official publication of the Ministry of health, meeting the requirements for filling and considering the solution of the problem of synonyms;

2. The study of clinical guidelines allowed to identify 336 root concepts and 144 synonyms, which allowed to create the basis of the developed nomenclature and to begin joint revision of the list of concepts with experts;

3. The study of the primary nomenclature with experts allowed to significantly expand the number of synonyms of root concepts, and the percentage ratio of the number of primary items of the nomenclature and added by experts showed that clinical guidelines have a sufficient set of information about the AP to create a framework of the developed ontology in terms of root concepts;

4. The resulting nomenclature, based on the extraction of concepts from the federal clinical guidelines, concerning the revision by experts and additional changes after validation using electronic health records of patients, can be used to fill the ontology of angina and subsequent use in the clinical decision support systems.

REFERENCES

1. *Federal statistics service. Russian statistical yearbook [Internet]. 2017 [cited 2018 Mar 31]. Available from: http://www.gks.ru/bgd/regl/b17_13/IssWWW.exe/Stg/08-12-23.doc. [In Russian]*
2. Gusev A.V., Zarubina T.V. *Clinical decision support in medical information systems. Physician and information technologies. 2017;2:60–72. [In Russian]*
3. Shen Y, Yuan K, Chen D, Colloc J, Yang M, Li Y, Lei K. *An ontology-driven clinical decision support system (IDDAP) for infectious disease diagnosis and antibiotic prescription. Artif Intell Med. 2018 r.;86:20–32.*
4. *Ministry of health of Russian Federation/ Stable coronary heart disease: clinical guidelines [Internet]. 2016 [cited 2018 Apr 3]. Available from: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/133>. [In Russian]*
5. Stozhok EV. *Concept, semantics and meaning. ONV [Internet]. 2011 [cited 2018 Apr 3];(95). Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/termin-ponyatie-i-znachenie>. [In Russian]*

Accepted for publication: 27.07.2018



Цыренов Д.Д., Табакьян Е.А., Мершин К.В., Булдакова Н.А., Акчурин Р.С.

СОСТОЯНИЕ ГЕМОДИНАМИКИ И ФУНКЦИИ ПОЧЕК ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ЛЕГОЧНОЙ ТРОМБЭНДАРТЕКТОМИИ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России,
г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить показатели легочной гемодинамики и функцию почек у больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ) до и после операции легочной тромбэндартерэктомии (ТЭЭ). Проанализировать основные результаты ТЭЭ.

Материалы и методы: в исследование был включен 51 пациент с ХТЭЛГ, которым выполнена ТЭЭ, выделена группа с хронической болезнью почек (ХБП). Определены основные параметры гемодинамики: сердечный выброс (СВ), сердечный индекс (СИ), среднее давление в легочной артерии (ДЛА), легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) до и после ТЭЭ. Зафиксированы случаи острого повреждения почек (ОПП)

после ТЭЭ. Проанализирована взаимосвязь гемодинамики и функцию почек.

Результаты: после ТЭЭ отмечено снижение среднего ДЛА, ЛСС и повышение СИ. В случаях ОПП 1-2-й стадии после ТЭЭ наблюдали полное восстановление функции почек. У больных с ХБП и в общей группе отмечено повышение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) перед выпиской.

Заключение: положительная динамика функции почек у больных ХТЭЛГ после ТЭЭ, наиболее вероятно, связана с увеличением СИ и перфузии почек.

Ключевые слова: легочная тромбэндартерэктомия, гипотермический циркуляторный арест, скорость клубочковой фильтрации, острое повреждение почек.

Сведения об авторах:

Табакьян Евгений Аведикович	научный сотрудник лаборатории искусственного и вспомогательного кровообращения отдела сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, к.м.н., e-mail: tabakyan@mail.ru, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15 а.
Мершин Кирилл Вячеславович	врач-хирург отдела сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, к.м.н., e-mail: kirill_mershin@mail.ru, тел. 8-495-414-66-20, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15 а.
Булдакова Надежда Анатольевна	аспирант отдела сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, e-mail: lychil_zolotoi@mail.ru, тел. 8-495-414-72-85, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15 а.
Акчурин Ренат Сулейманович	руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Академик РАН, e-mail: rsakchurin@list.ru, тел. 8-495-414-61-43, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15 а.
Автор, ответственный за связь с редакцией: Цыренов Дамба Дамдинович	аспирант отдела сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, e-mail: damba-tit@mail.ru, тел. 8-495-414-72-85, 8-916-064-25-48, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15 а.

✉ damba-tit@mail.ru

Для цитирования: Цыренов Д.Д., Табакьян Е.А., Мершин К.В., Булдакова Н.А., Акчурин Р.С. Состояние гемодинамики и функции почек до и после операции легочной тромбэндартерэктомии. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Сентябрь 20; 3:26-30 [Trans. Into Eng. Ed.: Tsyrenov D.D., Tabakyan E.A., Mershin K.V., Buldakova N.A., Akchurin R.S. The hemodynamics and renal function before and after pulmonary thromboendarterectomy. Eurasian cardiological journal. 2018, September 20; 3:32-36]

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) — прекапиллярная форма легочной гипертензии, при которой хроническая обструкция крупных и средних ветвей легочных артерий, а также вторичные изменения микроциркуляторного русла легких приводят к прогрессирующему повышению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА) с развитием правожелудочковой сердечной недостаточности (ПРСН). ХТЭЛГ является отдаленным осложнением острой тромбоэмболии легочной артерии с частотой развития до 9,1% в течение первых 2 лет после перенесенного эпизода [1].

Гемодинамические нарушения у больных ХТЭЛГ способствуют развитию и прогрессированию хронической болезни почек (ХБП), что следует рассматривать как кардиоренальный синдром (КРС) [2]. При развитии ХТЭЛГ операция легочная тромбэндартерэктомия (ТЭЭ) является методом выбора в лечении пациентов [1,3–5]. Отличительными особенностями операции являются длительное искусственное кровообращение (ИК), глубокие гипотермические циркуляторные аресты (ГГЦА), продолжительный этап согревания. При таких условиях проведения ИК можно предполагать большую частоту острого повреждения почек (ОПП) по сравнению с операциями без циркуляторных арестов и глубокой гипотермии.

ОПП — опасное состояние, которое является причиной неблагоприятных исходов, в том числе летального [6]. Частота возникновения ОПП при операциях с ИК достигает 30%. Потребность в заместительной почечной терапии (ЗПТ) наблюдается не менее чем у 1% пациентов [7]. Однако не проведено подробного анализа развития ОПП по стадиям после опера-

Таблица 1. Результаты предоперационного обследования больных с ХТЭЛГ

Переменные (единицы измерения)	Группа ХБП 2-3 (n = 15; ж-7)	Группа без ХБП (n = 36; ж-12)
Возраст (лет)	56 (50; 62)	54 (35; 63)
Анамнез ЛГ (лет)	5 (3; 8)	4 (2; 6,5)
Диабет 2-го типа (n%)	3/20	2/5,5
ФК ХСН по NYHA	3 (3; 4)	3 (3; 4)
Содержание гемоглобина (г/л)	136 (128;150)	142 (135; 157)
Креатинин сыворотки (Скр) (мкмоль/л)	110 (94; 122)	76 (69; 92) *
Мочевина сыворотки (Смоч) (ммоль/л)	6,5 (6,1; 7,1)	5,8 (4,6; 6,3) **
СКФ до опер.(СКД EPI 2009): (мл/мин)	69 (61; 78)	101 (94; 111) *
Наследственные тромбофилии (n%)	5/33,3	16/44,4
Антифосфолипидный синдром (n%)	2/13,3	7/19,4
Среднее ДЛА до операции (мм рт. ст.)	47 (45; 57)	45 (40; 52)
Сердечный индекс (л/мин/м ²)	2 (1,5; 2,1)	1,78 (1,6; 2)
ЛСС (дин×с×см-5)	1035 (777;1254)	917 (753; 1131)

Примечание: U-критерий Манна-Уитни:
p= 0, 00003*; p=0,005**

ций ТЭЭ. В настоящей статье проанализированы состояние гемодинамики и функция почек до и после ТЭЭ.

Цель исследования: изучить показатели легочной гемодинамики и функцию почек у больных ХТЭЛГ до и после ТЭЭ. Проанализировать основные результаты ТЭЭ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 51 пациент (32 мужчин и 19 женщин) с ХТЭЛГ, оперированные с 2010 по 2018 год. До операции пациенты были разделены на две группы согласно наличию или отсутствию ХБП II–III ст. После операции нами выделены группы с ОПП и без ОПП согласно классификации RIFLE 2004 [8,9]. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) оценивали по формуле СКД EPI 2009 в мл/мин. Инструментальное обеспечение операций ТЭЭ, особенности ИК, интенсивной терапии описаны ранее [10]. ДЛА контролировали посредством катетера Свана-Ганца в ЛА, сердечный выброс (СВ) измеряли методом термодилуции, сердечный индекс (СИ), ЛСС получали расчетным методом. Использовали непараметрические методы статистики для описания групп. Для оценки межгрупповых различий применяли U-критерий Манна-Уитни, оценки динамики внутригрупповых различий — T-критерий Уилкоксона. Результаты представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей, процента от общего количества, достоверность p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С 2010 по 2018 годы в нашем отделе 51 пациенту с ХТЭЛГ выполнены операции ТЭЭ. В 10 случаях проведены сочетанные операции: коронарное шунтирование — 5, ушивание открытого овального окна (ООО) — 3, тромбэктомия из правого предсердия — 1, криоабляция каватрикуспидального перешейка — 1.

До операции хроническая болезнь почек (ХБП) II-III ст. диагностирована у 29,4% больных. Результаты обследования представлены в таблице 1.

По причине раннего летального исхода из исследования исключены 2 пациента. Женщина 59 лет с ХБП 3-й стадии: летальный исход наступил в результате легочного интраоперационного кровотечения. Мужчина 28 лет: операция ТЭЭ не выполнена вследствие невозможности отделения тромботического материала, развился гипертонический криз по малому кругу кровообращения, полиорганная недостаточность (ПОН), летальный исход на 6-е сутки в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). У 49 пациентов проанализированы периперационные показатели, оценена их взаимосвязь с развитием ОПП. Основные результаты представлены в таблице 2.

После ТЭЭ в 13 случаях наблюдали развитие ОПП на 1-2 послеоперационные сутки, что составило 26,5% от общего количества пациентов, потребность ЗПТ — 2%; ОПП 1-й стадии у 8-и (16,3%), 2-й стадии — у 3-х (6,1%), 3-й стадии — у 2-х (4,1%) пациентов. У 12 из них наблюдали полное восстановление функции почек. У одного больного с катастрофическим антифосфолипидным синдромом (КАФС) ОПП 3-й стадии прогрессировала, развилась тромбоцитопения и ПОН, интенсивная терапия, процедуры плазмообмена и ЗПТ не дали эффекта, на 10 сутки констатирована смерть.

Проанализирована распространенность предоперационных факторов риска ОПП после операций ТЭЭ. Достоверных различий между группами не выявлено. Больных с ХБП 2-й ста-

Таблица 2. Результаты периперационного обследования групп с ОПП и без ОПП

Показатели (единицы измерения)	ОПП (n = 13)	Без ОПП (n = 36)
Возраст (лет)	62 (50; 66)	53,5 (38,5; 59)
Анамнез ХТЭЛГ (лет)	8 (3; 13)	4 (2; 6) #
Время ИК (мин)	245 (214; 284)	246 (222; 276)
Время ГГЦА суммарно (мин)	45 (31; 51)	40 (28; 48)
Количество ГГЦА (n)	3 (2; 3)	2,5 (2; 3)
Минимальный Hb ИК (г/л)	76 (63; 83)	73 (66,5; 83,5)
Доза лазикса 1-е сутки (мг)	40 (30; 60)	20 (20; 40) ***
Макс. С креатинина после операции (мкмоль/л)	174 (148; 207)	93 (84; 118) *
Макс. С мочевины после операции (ммоль/л)	15,7 (9,1; 19,2)	7,1 (6,3; 8,4) **
Макс. лактат 1-е сутки (ммоль/л)	5,1 (3,6; 7,8)	2,9 (2,6; 3,9) ****
Объём диуреза за первые сутки (мл)	1950 (1350; 2500)	2425 (1775; 3175)
Суток в ОРИТ	4 (3; 10)	3 (2; 4)
Суток в стационаре после операции	14 (13; 24)	13,5 (12; 16,5)

Примечание: U-критерий Манна-Уитни: $p=0,000002^*$, $p=0,00003^{**}$, $p=0,014^{***}$, $p=0,0005^{****}$, $p=0,024^{\#}$.

дии – 4 (30,7%) в случаях с ОПП и 10 (27,7%) в случаях без ОПП. Сахарный диабет 2-го типа диагностирован у 2-х (15,3%) больных в группе ОПП и у 3-х (8,3%) в группе без ОПП. Среди больных с ОПП было 3 (23%) женщины, без ОПП – 15 (41,6%).

Среди интраоперационных факторов риска зафиксированы сочетанные операции в группе с ОПП в 3 случаях (23%), без ОПП – в 7 (19,4%), переливания 1-2-х доз крови на этапе ИК пациентам с ОПП в 4-х случаях (30,7%), без ОПП – в 10 (27,7%), достоверных различий не выявлено.

Мы наблюдали достоверно значимое снижение ЛСС, повышение СВ и СИ на первые сутки после ТЭЭ по сравнению с дооперационными данными. Показатели гемодинамики и функции почек до и после операции представлены в таблице 3.

В группе ОПП в первые сутки после операции у 8-и больных зафиксировано повышение СВ и СИ, у 2-х снижение и у 1-го изменений не выявлено. Острое снижение СВ в первые часы после операции у 1-ой пациентки потребовало коррекции волеми, сократимости, частоты сердечных сокращений. В её случае наблюдали повышение креатинина плазмы через 24 часа после операции более чем в 2 раза от исходного уровня со снижением до предоперационных значений к 5-м суткам.

В группе без ОПП в 1-м случае зарегистрировано незначительное снижение СВ и СИ, отсутствие динамики у 1-го больного, в остальных случаях – увеличение СВ и СИ в первые сутки после операции. Повышение СКФ перед выпиской из стационара наблюдали у 32, отсутствие динамики 4-х больных без ОПП.

При анализе общей группы были получены следующие результаты: у 14 больных с ХБП отмечено снижение уровня

предоперационного креатинина с 107 (94; 116) до 77 (65; 88) мкмоль/л и повышение СКФ с 69 (61; 78) до 99 (86; 112) мл/мин перед выпиской ($p=0,0012$).

Среди осложнений после ТЭЭ в 8-ми случаях наблюдали развитие неврологических симптомов: хорей, постгипоксическая энцефалопатия, параноидальное поведение, экстрапирамидные симптомы. Проводилось специализированное лечение совместно с неврологом, психиатром. Все нарушения разрешились: в 6 случаях в течение внутригоспитального периода, в 2-х – до 14 суток после выписки. У 6-и больных развился пневмоторакс, разрешившийся на фоне дренирования плевральной полости. Наблюдали 2 случая летальных исходов после выписки из стационара: в первом – причиной явилось развитие резидуальной лёгочной гипертензии и гемоторакса на 45 послеоперационные сутки, во втором – эмпиема плевры, осложнившаяся сепсисом, смерть – на 34 послеоперационные сутки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Низкий СВ, характерный для пациентов с ХТЭЛГ, вероятно, приводит к хронической гипоперфузии почек и развитию ХБП. Очевидно, что увеличение продолжительности анамнеза лёгочной гипертензии повышает риск развития ХБП и ОПП. Мы наблюдали достоверно более длительный анамнез ХТЭЛГ у больных с ОПП по сравнению с больными без ОПП. По результатам международного регистра у пациентов, перенесших ТЭЭ ($n=404$), медиана времени от появления симптомов до постановки диагноза составила 15 месяцев; в 0,5% слу-

Таблица 3. Показатели гемодинамики и функции почек до и после операции ТЭЭ

Показатели (единицы измерения)	ОПП (n=13)	Без ОПП (n = 36)
Среднее ДЛА до операции (мм.рт.ст.)	45 (41; 60)	47 (41; 53)
Среднее ДЛА 1-е сут. после операции (мм рт. ст.)	31 (24; 36) $p=0,001$	27 (23,5; 30) $p=0,000001$
ЛСС до операции (дин×с×см-5)	909 (817; 1244)	917 (753; 1131) *
ЛСС 1-е сут. после операции (дин×с×см-5)	267 (223; 486) ** $p=0,0033$	288 (240; 377) * $p=0,000001$
СВ до операции (л/мин)	3,5 (2,8; 4,8) **	3,56 (3,2; 3,9) *
СВ 1-е сут. после операции (л/мин)	4,25 (3,9; 5,2) ** $p=0,06$	4,65 (4,4; 5,2) * $p=0,000001$
СИ до операции (л/мин/м²)	1,8 (1,3; 2,4) **	1,78 (1,6; 2,1) *
СИ 1-е сут. после операции (л/мин/м²)	2,2 (2,1; 2,3) ** $p=0,06$	2,48 (2,2; 2,7) * $p=0,000001$
Скр до операции (мкмоль/л)	89 (75; 95)	83 (69; 98)
Скр макс. после операции (мкмоль/л)	174 (148; 207) $p=0,0014$	93 (84; 118) $p=0,000039$
Скр перед выпиской (мкмоль/л)	76,5 (69; 89) *** $p=0,18$	65,5 (60; 73) $p=0,000002$
СКФ до операции (мл/мин)	97 (88; 99)	93,5 (77; 109)
СКФ перед выпиской (мл/мин)	98,5 (88; 105) *** $p=0,36$	113,5 (95; 120) $p=0,000001$

Примечание: Достоверность по T-критерию Уилкоксона, ($n = 34$) *, ($n = 11$) **, ($n = 12$) ***

чаев в дооперационном периоде была диагностирована ХБП 5 стадии, процент пациентов с ХБП других стадий не указан [11]. По данным Kuniyama T. и соавт. при обследовании 276 больных ХТЭЛГ средний уровень креатинина сыворотки (Скр) до операции составил $97,2 \pm 26,5$ мкмоль/л [12]. В нашем наблюдении медиана Скр. у больных с ХБП была равна 110 мкмоль/л, без ХБП – 76 мкмоль/л.

Выполнение ТЭЭ требует бескровного оперативного поля для точного поиска и максимального удаления обструктивного материала. Обескровливание операционного поля максимально достижимо в условиях ареста циркуляции [13]. Операции с длительным ИК, ГГЦА помимо неврологических осложнений несут потенциальный риск ОПП. Интраоперационными факторами риска развития ОПП являются гемолиз, низкий уровень гемоглобина, нарушения микроциркуляции во время ИК, синдром системного воспалительного ответа, ишемия при ГГЦА. Вместе с тем, соблюдение протокола перфузии, в том числе максимального времени циркуляторного ареста, скорости согревания и др. позволяет избежать потенциальных осложнений.

По нашим результатам необходимость в ЗПТ при ОПП составила 2%, медиана ГГЦА в группе ОПП – 45 мин. Kasper Korsholm и соавт. при анализе 239 больных, перенесших ТЭЭ в условиях ГГЦА, описывают 40 (16,8%) случаев развития ОПП, потребовавших ЗПТ. Медиана продолжительности ГГЦА составляла 38 мин [14].

На сегодняшний день, многие исследования описывают влияние различных способов перфузии на центральную нервную систему, функцию легких и почек. В рандомизированном контролируемом исследовании REACOG 2011г сравнили результаты ТЭЭ между группой с антеградной перфузией головного мозга (АПГМ) – $n=39$ и группой ГГЦА продолжительностью менее 20 мин – $n=35$. Девяти пациентам перешли от АПГМ к ГГЦА для обеспечения полной эндалтерэктомии. В группе ГГЦА зарегистрирован один случай ОПП, потребовавший ЗПТ, в группе АПГМ – 0. Наблюдали 3 летальных исхода: два в группе ГГЦА, один в группе АПГМ. Статистически достоверной разницы в неблагоприятных событиях между двумя группами не зафиксировали. Авторы рекомендуют ГГЦА в качестве оптимального условия для выполнения ТЭЭ [13]. В нашей клинике придерживаются аналогичной позиции, мы не использовали метод АПГМ при операциях ТЭЭ.

Калинин Р.А. с соавт. в исследовании разделили 17 пациентов на две группы методом слепой рандомизации. В первую группу вошли 7 пациентов, которым ТЭЭ выполнялась в условиях умеренной гипотермии с АПГМ, во вторую группу – 10 пациентов, оперированных в условиях ГГЦА. В раннем послеоперационном периоде в обеих группах наблюдали по одному случаю ОПП, каждый из них потребовал проведения ЗПТ [15]. Madani M. с соавт. в работе 2016 года пишут, что наиболее важным аспектом ТЭЭ является максимально возможная эндалтерэктомия, минимизирующая остаточные тромбозы в целях уменьшения риска резидуальной легочной гипертензии. Для обеспечения полной эндалтерэктомии можно безопасно использовать дополнительные ГГЦА в течение 20 минут с периодами реперфузии минимально 10 минут. За последние 10 лет авторами из Европы выпущен ряд публикаций с изменениями этой методики в виде уменьшения степени гипотермии, продолжительности либо отказа от полной остановки кровообращения. В настоящее время известно, что эти модификации необязательны и потенциально могут поставить под угрозу полноту эндалтерэктомии [16].

Контроль параметров гемодинамики до стабилизации состояния пациентов позволяет своевременно реагировать на изменения СВ, ДПА, предупреждать развитие осложнений. Оптимизация показателей легочной гемодинамики, на наш взгляд, приводит к повышению оксигенации крови, улучшению перфузии почек и их функции у большинства больных. Так, согласно собственному опыту, развившиеся случаи ОПП были полностью обратимы в 12 из 13 случаев, максимально к 5 суткам после операции. По данным зарубежных авторов, быстрое восстановление функции почек у больных после кардиохирургических операций улучшает отдаленную выживаемость [17]. Процент пациентов с ОПП, потребность в ЗПТ в нашем исследовании не выше, чем при других операциях на сердце с ИК без глубокой гипотермии [18,19].

Внутригоспитальная летальность при ТЭЭ составляет от 4 до 8,5-10% [14, 20-23]. При сочетанных операциях ТЭЭ и КШ, ТЭЭ и операциях на клапанах данный показатель возрастал до 9,6% и 16,7%, соответственно [22]. В отделе кардиоторакальной хирургии г. Сан-Диего, обладающим наибольшим опытом в мире по проведению операций ТЭЭ, показатель смертности уменьшился до 2,2% [24]. В настоящее время в нашей клинике внутригоспитальная летальность составляет 5,8%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Более длительный анамнез ЛГ является одним из факторов развития ХБП и одним из предикторов ОПП. Необходимо диагностировать и оперировать больных ХТЭЛГ на ранних стадиях, до декомпенсации ПРСН и значительного снижения СИ для минимизации риска развития ХБП и ОПП. ГГЦА является оптимальным методом перфузионного обеспечения ТЭЭ. В раннем послеоперационном периоде важна неотложная коррекция нарушений гемодинамики для предупреждения ПОН. Положительная динамика функции почек у больных ХТЭЛГ после ТЭЭ, наиболее вероятно, связана с увеличением СИ и перфузии почек.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. от имени рабочей группы по разработке и подготовке текста Российских рекомендаций по диагностике и лечению ХТЭЛГ. *Терапевтический архив*. 2016; 9: 90-101. / Chazova I.E., Martynyuk T.V. on behalf of the working group on text preparation of Russian guidelines for the diagnosis and treatment of CTEPH. *Therapevtichesky archive*. 2016; 9: 90-101 [in Russian]
2. Ronco C., McCullough P., Anker S.D. et al. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *European Heart Journal* 2010; 31: 703-711. DOI:10.1093/eurheartj/ehp507.
3. Galio N., Hoeper M.M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009; 34:1219-1263.
4. Kim N.H., Delcroix M., Jenkins D.P. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(25):92-99. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.024.
5. Hoeper M.M., Madani M.M., Nakanishi N. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*. 2014; 2:573-582. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70089-X.
6. Смирнов А.В., Добронравов В.А. и рабочая группа членов Ассоциации нефрологов России. Национальные рекомендации: «Острое повреждение почек: основные принципы

- диагностики, профилактики и терапии». *Нефрология*, 2016; 20(1):79-104. / Smirnov A.V., Dobronravov V.A. and a Working Group of Members of the Russian Association of Nephrology. National recommendations: «Acute kidney injury: main principles of diagnosis, prevention and treatment». *Nephrology*, 2016; 20(1):79-104 [in Russian].
7. Копылова Ю.В., Поз Я.Л., Строков А.Г. и соавт. Острое повреждение почек при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением и трансплантации сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*, 2010; 1 (XII):100-110. / Kopylova J.V., Poz Y.L., Strokov A.G. et al. Acute kidney injury after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass and heart transplantation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2010; 1 (XII):100-110 [in Russian].
 8. Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A. and the ADQI workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit. Care*. 2004;8:204-212. DOI: 10.1186/cc2872.
 9. Englberger L., Suri R.M., Li Z. et al. Clinical accuracy of RIFLE and Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Critical Care*. 2011; 15(1):16.
 10. Табакьян Е.А., Марголина А.А., Груздев К.А. и соавт. Легочная эндартерэктомия: особенности перфузиологического обеспечения и интенсивной терапии. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2016; 3(9):51-54. / Tabakyan E.A., Margolina A.A., Gruzdev K.A. et al. Pulmonary endarterectomy: features of perfusion and intensive care. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya chirurgiya*. 2016; 3(9):51-54 [in Russian].
 11. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J. et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective 12registry. *Circulation* 2016;133:859–871. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016522.
 12. Kuniyara T., Gerdtz J., Groesdonk H. et al. Predictors of postoperative outcome after pulmonary endarterectomy from a 14-year experience with 279 patients. *Eur Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2011; 40: 154-161.
 13. Vuylsteke A., Sharples L., Charman G. et al. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2011; 378:1379-1387. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61144-6.
 14. Korsholm K, Andersen A, Mellekjær S. et al. Results from more than 20 years of surgical pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Denmark. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2017 4(52):704-709. DOI: 10.1093/ejcts/ezx182.
 15. Калинин Р.А., Корнилов И.А., Чернявский М.А. и соавт. Способ перфузионного обеспечения оперативного лечения хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2012; 4(16): 37-41. / Kalinin E.A., Kornilov I.A., Chernyavskiy M.A. et al. The perfusion provision method during surgery for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. 2012; 4(16): 37-41 [in Russian].
 16. Madani M., Mayer E., Fadel E., Jenkins D.P. Pulmonary Endarterectomy. Patient Selection, Technical Challenges, and Outcomes. *Ann Am Thorac Soc*. 2016 Jul;13(3):240-7. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201601-014AS.
 17. Brown J.R., Kramer R.S., Coca S.G., Parikh C.R. Duration of acute kidney injury impacts long-term survival after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2010 Oct;90(4):1142-8. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.04.039.
 18. Romagnoli S., Ricci Z. Postoperative acute kidney injury. *Minerva Anesthesiol*. 2015;81:684-696.
 19. Rosner M.H., Okusa M.D. Acute Kidney Injury Associated with Cardiac Surgery *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 Jan;1(1):19-32. DOI:10.2215/CJN.00240605
 20. Eckhard Mayer. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *SWISS MED WKLY*. 2006;16:491-497. DOI: 2006/31/smw-11167.
 21. Jamieson S.W., Kapelanski D.P., Sakakibara N. et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1457-1462; discussion 1462-1464.
 22. Thistlethwaite P.A., Kaneko K., Madani M., Jamieson S.W. Technique and outcomes of pulmonary endarterectomy surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2008;14:274-282.
 23. Morsolini M., Nicolardi S., Milanese E. et al. Evolving surgical techniques for pulmonary endarterectomy according to the changing features of chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients during 17-year single-center experience *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144:100-107.
 24. Madani M.M., Auger W.R., Pretorius V. et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg*. 2012;94:97-103. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.04.004

Принята к публикации: 16.07.2018



Tsyrenov D.D., Tabakyan E.A., Merzhin K.V., Buldakova N.A., Akchurin R.S.

THE HEMODYNAMICS AND RENAL FUNCTION BEFORE AND AFTER PULMONARY THROMBOENDARTERECTOMY

Federal State Budgetary Institution «National medical research center of cardiology» of Ministry of health of Russia, Moscow, Russia

SUMMARY

Objective: to study the pulmonary hemodynamics and kidney function in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) after pulmonary thromboendarterectomy (PTE). To analyze the main results of PTE.

Material and methods: among 51 patients with CTEPH undergoing PTE, the group with chronic kidney disease (CKD) was identified. The main parameters of hemodynamics, such as cardiac output (CO), cardiac index (CI), pulmonary arterial pressure (PAP), pulmonary vascular resistance (PVR), were determined. The cases of acute kidney injury (AKI) after PTE were identified. The correlation

between hemodynamics and renal function was analyzed.

Results: there was decrease of mean PAP, PVR and increase of CO and CI after PTE. In cases of AKI 1–2, the complete recovery of renal function were observed. Glomerular filtration rate (GFR) increased before discharge in patients with CKD and in other patients.

Conclusion: the positive dynamics of renal function in patients with CTEPH after PTE is more probably associated with an increase in the CI and renal perfusion.

Key words: *pulmonary thromboendarterectomy, hypothermic circulatory arrest, glomerular filtration rate, acute kidney injury.*

Information about authors:

Tabakyan Evgeniy Avedikovich	clinical research of laboratory of artificial circulatory support of department of cardiovascular surgery, National medical research center of cardiology, e-mail: tabakyan@mail.ru, 121552, Russia, Moscow, st. 3rd Cherepkovsky, 15 a.
Merzhin Kirill Vyacheslavovich	surgeon of department of cardiovascular surgery, National medical research center of cardiology, e-mail: kirill_merzhin@mail.ru, tel.8-495-414-66-20, 121552, Russia, Moscow, st. 3rd Cherepkovsky, 15 a.
Buldakova Nadezhda Anatolievna	postgraduate student of department of cardiovascular surgery, National medical research center of cardiology, e-mail: lyhil_zolotoi@mail.ru, тел. 8-495-414-72-85, 121552, Russia, Moscow, st. 3rd Cherepkovsky, 15 a.
Akchurin Renat Suleymanovich	The head of department of cardiovascular surgery, National medical research center of cardiology, e-mail: rsakchurin@list.ru, tel. 8-495-414-61-43, 121552, Russia, Moscow, st. 3rd Cherepkovsky, 15 a.
Corresponding author: Tsyrenov Damba Damdinovich	postgraduate student of department of cardiovascular surgery, National medical research center of cardiology, e-mail: damba-tit@mail.ru, tel. 8-495-414-72-85, 8-916-064-25-48, 121552, Russia, Moscow, st. 3rd Cherepkovsky, 15 a.

✉ damba-tit@mail.ru

For citation: Цыренов Д.Д., Табакьян Е.А., Мершин К.В., Акчурин Р.С. Состояние гемодинамики и функции почек до и после операции легочной тромбэндартерэктомии. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Сентябрь 20; 3:26-30 [Trans. Into Eng. Ed.: Tsyrenov D.D., Tabakyan E.A., Merzhin K.V., Buldakova N.A., Akchurin R.S. The hemodynamics and renal function before and after pulmonary thromboendarterectomy. Eurasian cardiological journal. 2018, September 20; 3:32-36]

INTRODUCTION

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) – the precapillary form of pulmonary hypertension, in which chronic obstruction of large and medium branches of the pulmonary arteries, as well as secondary changes in the microcirculatory bed of the lungs, lead to a progressive increase in pulmonary vascular resistance (PVR) and pulmonary arterial pressure (PAP) with the development of right ventricular failure (RVF). CTEPH is a remote complication of acute thromboembolic event with a development rate of up to 9.1% during the first 2 years after the episode [1].

Hemodynamic disorders in patients with CTEPH contribute to the development and progression of chronic kidney disease (CKD), which should be considered as cardiorenal syndrome (CRS) [2]. Pulmonary thromboendarterectomy (PTE) is the method of choice

in the treatment of CTEPH patients [1,3-5]. Distinctive features of operation are long-term cardiopulmonary bypass (CPB), deep hypothermic circulatory arrest (DHCA), a long rewarming phase. Under such conditions of artificial circulation, we can assume a higher incidence of acute kidney injury (AKI) compared with operations without circulatory arrest and deep hypothermia.

Acute kidney injury (AKI) is a dangerous condition that causes adverse outcomes, mortality and morbidity [6]. The incidence of acute kidney injury (AKI) after operations with CPB reaches 30%. The need for renal replacement therapy is observed in no less than 1% of patients [7]. However, there is no detailed analysis of the development of acute kidney injury (AKI) in stages after the PTE. In this article, the state of hemodynamics and the function of the kidneys before and after PTE are analyzed.

Purpose of the study: to study the parameters of pulmonary hemodynamics and renal function in patients with CTEPH before and after PTE. Analyze the main results of PTE.

MATERIAL AND METHODS

The study included 51 patients (32 men and 19 women) with CTEPH, operated from 2010 to 2018. Prior to surgery, patients were divided into two groups according to the presence or absence of CKD of II-III st. After the operation, we identified groups with acute kidney injury (AKI) and without acute kidney injury (AKI) according to the RIFLE 2004 classification [8,9]. The glomerular filtration rate (GFR) was estimated by the formula CKD EPI 2009 in ml / min. Instrumental support for PTE, features of artificial circulation and intensive care have been described previously [10]. Pulmonary arterial pressure (PAP) were controlled by Swan-Ganz catheter in the pulmonary artery, cardiac output (CO) was measured by the thermodilution method, cardiac index (CI) and pulmonary vascular resistance (PVR) were obtained by the calculation method. Nonparametric statistical methods were used. To assess inter-group differences, the Mann-Whitney U-test was used, and to assess the dynamics of intra-group differences – the Wilcoxon T-test. Results are presented in the form of median, lower and upper quartiles, a percentage of the total, reliability $p < 0,05$.

RESULTS

From 2010 to 2018, in our department, PTE were performed to 51 patients with CTEPH. In 10 cases, combined operations were performed: coronary bypass surgery – 5, closure of an open foramen

ovale window (OFO) – 3, thrombectomy from the right atrium – 1, cavotricuspid isthmus cryoablation – 1. Before surgery, chronic kidney disease (CKD) II-III st. was diagnosed in 29.4% of patients.

The results of examination are presented in Table 1.

Due to the too early mortality, 2 patients were excluded from the study. The woman of 59 years old with CKD of the third stage: the lethal outcome was a result of pulmonary intraoperative bleeding. Male 28 years old: PTE was not performed due to the impossibility of separating the thrombotic material, that led to pulmonary hypertensive crisis, polyorganic insufficiency (PI) and death, on the 6th day in the intensive care unit. In 49 patients, perioperative parameters were analyzed, their relationship with the development of AKI was evaluated.

The main results are shown in Table 2.

After PTE in 13 cases, the development of acute kidney injury (AKI) was observed on 1-2 postoperative days, which was 26.5% of the total number of patients; the need for renal replacement therapy – 2%; First-stage acute kidney injury (AKI) – in 8 cases (16.3%), stage 2 AKI – in 3 cases (6.1%), stage 3 – in 2 cases (4.1%) . Twelve of them had complete restoration of kidney function. In one patient with catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS) the 3rd stage of AKI progressed, thrombocytopenia and polyorganic insufficiency developed. Intensive therapy, plasma exchange procedures and renal replacement therapy did not have an effect; death was fixed on day 10. The prevalence of preoperative risk factors of AKI after operations of PTE is analyzed. There were no significant differences between the groups. Patients with CKD of the 2nd stage – 4 (30.7%) in the presence of AKI and 10 (27.7%) without AKI. Diabetes mellitus type 2 was diagnosed in 2 (15.3%)

Table 1. Results of preoperative examination of patients with CTEPH

Variables (units of measure)	Group of CKD 2-3 (n = 15; w-7)	Group without CKD (n = 36; w-12)
Age (years)	56 (50; 62)	54 (35; 63)
Anamnesis of pulmonary hypertension (years)	5 (3; 8)	4 (2; 6,5)
Diabetes mellitus type 2 (n/%)	3/20	2/5,5
FC of Chronic Heart Failure by NYHA	3 (3; 4)	3 (3; 4)
The hemoglobin (g / l)	136 (128;150)	142 (135; 157)
Serum creatinine ($\mu\text{mol} / \text{L}$)	110 (94; 122)	76 (69; 92) *
Serum urea (mmol/l)	6,5 (6,1; 7,1)	5,8 (4,6; 6,3) **
CKD before surgery (CKD EPI 2009): (ml/min)	69 (61; 78)	101 (94; 111) *
Hereditary thrombophilia (n/%)	5 /33,3	16/44,4
Antiphospholipid syndrome (n/%)	2/13,3	7/19,4
Average PAP before surgery (mmHg)	47 (45; 57)	45 (40; 52)
CI (l / min / m ²)	2 (1,5; 2,1)	1,78 (1,6; 2)
PVR (dynes $\times$ s $\times$ cm-5)	1035 (777;1254)	917 (753; 1131)

The Mann-Whitney U-test: $p = 0,00003$ *; $p = 0,005$ **

Table 2. Results of perioperative examination of groups with and without AKI

Indicators (units of measure)	AKI (n = 13)	Without AKI (n = 36)
Age (years)	62 (50; 66)	53,5 (38,5; 59)
CTEPH anamnesis (years)	8 (3; 13)	4 (2; 6) #
Artificial circulation time CPB (min)	245 (214; 284)	246 (222; 276)
DHCA total time (min)	45 (31; 51)	40 (28;48)
DHCA number amount (n)	3 (2; 3)	2,5 (2;3)
Minimal Hb artificial circulation (g / l)	76 (63; 83)	73 (66,5; 83,5)
Dose of Lasix Furosemid per Day 1 (mg)	40 (30; 60)	20 (20; 40) ***
Max. serum creatinine after surgery ($\mu\text{mol} / \text{L}$)	174 (148; 207)	93 (84; 118) *
Max. Serum urea after surgery (mmol / L)	15,7 (9,1; 19,2)	7,1 (6,3; 8,4) **
Max. Lactate 1st day (mmol / l)	5,1 (3,6; 7,8)	2,9 (2,6; 3,9) ****
Volume of diuresis for the first day (ml)	1950 (1350;2500)	2425 (1775;3175)
number of days in the intensive care unit	4 (3;10)	3 (2; 4)
number of days in hospital after surgery	14 (13; 24)	13,5 (12;16,5)

Mann-Whitney U-test: $p = 0,000002$ *, $p = 0,00003$ **, $p = 0,014$ ***, $p = 0,0005$ ****, $p = 0,024$

Table 3. Hemodynamic parameters and kidney function before and after pulmonary thromboendarterectomy (PTE)

Indicators (units of measure)	AKI (n =13)	Without AKI (n = 36)
Mean PAP before operation (mmHg)	45 (41; 60)	47 (41;53)
Mean PAP – 1st day. after surgery (mmHg)	31 (24; 36) p=0,001	27 (23,5;30) p=0,000001
PVR before surgery (dynes×s×cm-5)	909 (817; 1244)	917 (753; 1131) *
PVR 1st day. after surgery (dynes×s×cm-5)	267 (223; 486) ** p=0,0033	288 (240; 377) * p=0,000001
CO before operation (l / min)	3,5 (2,8; 4,8) **	3,56 (3,2;3,9) *
CO 1st day. after the operation (l / min)	4,25 (3,9; 5,2) ** p=0,06	4,65 (4,4; 5,2) * p=0,000001
CI before operation (l / min / m ²)	1,8 (1,3; 2,4) **	1,78 (1,6; 2,1) *
CI – 1st day after the operation (l / min / m ²)	2,2 (2,1; 2,3) ** p=0,06	2,48 (2,2; 2,7) * p=0,000001
Mean serum creatinine level before surgery (μmol / L)	89 (75; 95)	83 (69; 98)
Mean serum creatinine level max after operation (μmol / L)	174 (148; 207) p=0,0014	93 (84; 118) p=0,000039
Mean serum creatinine level before discharge (мкмоль/л)	76,5 (69; 89) *** p=0,18	65,5 (60; 73) p=0,000002
GFR before surgery (ml / min)	97 (88; 99)	93,5 (77; 109)
GFR before discharge (ml / min)	98,5 (88; 105) *** p=0,36	113,5 (95;120) p=0,000001

Reliability based on the Wilcoxon T-test, (n = 34) *, (n = 11) **, (n = 12) ***

patients in AKI group and in 3 (8.3%) patients in the group without AKI. Among the patients with AKI, there were 3 (23%) women, without AKI – 15 (41.6%). Among intraoperative risk factors, combined operations were recorded in the group with AKI in 3 cases (23%), without AKI – in 7 (19.4%); transfusion of 1-2 doses of blood at CPB in patients with AKI in 4 cases (30.7%), without AKI – in 10 (27.7%), there were no significant differences. We observed a significant decrease in PVR, an increase in CO and CI for the first day after PTE compared with preoperative data.

The parameters of hemodynamics and kidney function before and after the operation are presented in Table 3.

In the AKI group, in the first day after the operation, 8 patients showed an increase in CO and CI, in 2 cases a decrease and in 1 there were no change. 1 patient had acute reduction of CO during the first hours after surgery which required correction of volemia, contractility, heart rate. In her case, an increase in plasma creatinine more than 2 times from the baseline was observed 24 hours after the operation with a decrease to preoperative values by the 5th day.

In the non-AKI group in the 1st case there was a slight decrease in CO and CI, a lack of dynamics in 1 patient; in other cases – an increase in CO and CI in the first day after the operation. The increase in GFR before discharge from the hospital was observed in 32 patients, the absence of the dynamics – in 4 patients without AKI.

In the analysis of the general group, the following results were obtained: in 14 patients with CKD, the level of preoperative creatinine decreased from 107 (94; 116) to 77 (65, 88) μmol / L

and an increase in GFR from 69 (61, 78) to 99 (86; 112) ml / min before discharge (p = 0.0012).

Among complications after PTE, the development of neurologic symptoms were observed in 8 cases: chorea, posthypoxic encephalopathy, paranoid behavior, extrapyramidal symptoms. A specialized treatment was carried out together with a neurologist, a psychiatrist. All neurologic symptoms were resolved: in 6 cases during the in-hospital period, in 2 – up to 14 days after discharge. Two cases of were observed after discharge from the hospital: in the first case it was due to the development of residual pulmonary hypertension and hemothorax on 45 postoperative days, in the second – pleural empyema complicated by sepsis, death – on 34 postoperative days.

DISCUSSION

Low CO, typical for patients with CTEPH, is likely to lead to chronic kidney hyperperfusion and development of CKD. Obviously, an increase in the duration of an anamnesis of pulmonary hypertension increases the risk of developing CKD and AKI. We observed a significantly longer history of CTEPH in patients with AKI compared with patients without AKI. According to the results of the international registry in patients who underwent PTE (n = 404), the median time from the onset of symptoms to the diagnosis was 15 months; in 0.5% of cases in the preoperative period, stage 5 CKD was diagnosed, the percentage of patients with CKD of other stages was not indicated [11]. According to Kuniyara T and co-authors, during examination of 276 patients with CTEPH, the mean level of serum creatinine before surgery was 97.2 ± 26.5 μmol / L [12]. In our study, the mean serum creatinine level in patients with CKD was equal to 110 μmol / l, without CKD – 76 mkmol / l.

Execution of the PTE requires a bloodless surgical field for accurate search and maximum removal of obstructive material. Oblecloration of the operating field is maximally achievable under conditions of circulation arrest [13]. Surgery with long-term artificial circulation, DHCA in addition to neurological complications, carries potential risk of AKI. Intraoperative risk factors for AKI development are haemolysis, low hemoglobin level, microcirculatory disturbances during artificial circulation, systemic inflammatory response syndrome, ischemia in DHCA. At the same time, compliance with the protocol of perfusion, including the maximum time of circulatory arrest, the rate of warming, etc., helps to avoid potential complications.

According to our results, the need for renal replacement therapy (RRT) in AKI was 2%, the DHCA median in the AKI group was 45 min. KasperKorsholm and co-authors in the analysis of 239 patients who underwent PTE under conditions of DHCA describe 40 (16.8%) cases of development of AKI, requiring RRT. The median duration of DHCA was 38 minutes [14].

Now many studies describe the effects of various methods of perfusion on the central nervous system, lung function and kidney function. In a randomized controlled study PEACOG 2011 compared the results of PTE between the group with antegrade cerebral perfusion (ACP) – n = 39 and the DHCA group lasting less than 20 min-n = 35. Nine patients switched from ACP to DHCA to ensure complete endarterectomy. In the DHCA group, one case of AKI, requiring RRT, was registered in the ACP group – 0. There were 3 deaths: two in the DHCA group, one in the ACP group. There was no statistically significant difference in adverse events between the two groups. The authors recommend DHCA as an optimal condition for the implementation of PTE [13]. In our clinic we share similar position, we did not use ACP method for PTE operations.

Kalinin R.A. and co-authors in the study divided 17 patients into two groups by blind randomization. The first group consisted of 7 patients who had PTE under moderate hypothermia with ACP, the second group consisted of 10 patients operated under the conditions of DHCA. In the early postoperative period, one case of AKI was observed in both groups, each of them required a substitution renal therapy [15]. Madani M. and al. in work 2016 write that the most important aspect of PTE is the maximum possible endarterectomy that minimizes residual thromboses in order to reduce the risk of residual pulmonary hypertension. To ensure complete endarterectomy, additional DHCA can be safely used within 20 minutes with reperfusion periods of at least 10 minutes. Over the past 10 years, authors from Europe have published a number of publications with changes in this technique in the form of a decrease in the degree of hypothermia, duration or failure of a complete stop of blood circulation. At present, it is known that these modifications are not necessary and could potentially jeopardize the completeness of endarterectomy [16].

Control of hemodynamic parameters before stabilization of the patient's condition allows to react in a timely manner to changes in CO, PAP, and preventing the development of complications. Optimization of the parameters of pulmonary hemodynamics, in our opinion, leads to an increase in oxygenation of the blood, improvement of renal perfusion and their function in the majority of patients. So, according to own experience, the developed cases of AKI were completely reversible in 12 out of 13 cases, maximally by 5th day after the operation. According to foreign authors, rapid recovery of kidney function in patients after cardiac surgery improves long-term survival [17]. The percentage of patients with AK, the need for substitution renal therapy in our study is not higher than in other cardiac operations with artificial circulation without deep hypothermia [18,19].

The in-hospital mortality with PTE is from 4 to 8.5-10% [14, 20-23]. With the combined operations of PTE and coronary bypass, PTE and valve operations, this indicator increased to 9.6% and 16.7%, respectively [22]. In the Department of Cardiothoracic Surgery in San Diego, which has the largest experience in the world in conducting operations of PTE, the death rate decreased to 2.2% [24]. Currently, our hospital has an internal hospital mortality rate of 5.8%.

CONCLUSION

A longer history of PH is one of the factors in the development of CKD and one of the predictors of AKI. It is necessary to diagnose and operate patients with CTEPH at early stages, before decompensation of RVF and a significant decrease in CI to minimize the risk of developing CKD and AKI. DHCA is the optimal method for perfusion of PTE. In the early postoperative period, an urgent correction of hemodynamic disturbances is important to prevent PI. Positive dynamics of kidney function in patients with CTEPH after PTE is most likely associated with an increase in CI and renal perfusion.

REFERENCES

1. Chazova I.E., Martynyuk T.V. on behalf of the working group on text preparation of Russian guidelines for the diagnosis and treatment of CTEPH. *Terapevtichesky arhive*. 2016; 9: 90-101 [in Russian]
2. Ronco C., McCullough P., Anker S.D. et al. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *European Heart Journal* 2010; 31: 703-711. DOI:10.1093/eurheartj/ehp507.
3. Galio N., Hoeper M.M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009; 34:1219-1263.
4. Kim N.H., Delcroix M., Jenkins D.P. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(25):92-99. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.024.
5. Hoeper M.M., Madani M.M., Nakanishi N. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*. 2014; 2:573-582. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70089-X.
6. Smirnov A.V., Dobronravov V.A. and a Working Group of Members of the Russian Association of Nephrology. National recommendations: «Acute kidney injury: main principles of diagnosis, prevention and treatment». *Nephrology*, 2016; 20(1):79-104 [in Russian].
7. Kopylova J.V., Poz Y.L., Stokov A.G. et al. Acute kidney injury after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass and heart transplantation. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2010; 1 (XII):100-110 [in Russian].
8. Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A. and the ADQI workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit. Care*. 2004;8:204-212. DOI: 10.1186/cc2872.
9. Englberger L., Suri R.M., Li Z. et al. Clinical accuracy of RIFLE and Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Critical Care*. 2011; 15(1):16.
10. Tabakyan E.A., Margolina A.A., Gruzdev K.A. et al. Pulmonary endarterectomy: features of perfusion and intensive care. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya chirurgiya*. 2016; 3(9):51-54 [in Russian].
11. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J. et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *Circulation* 2016;133:859–871. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016522.
12. Kuniyama T., Gerds J., Groesdonk H. et al. Predictors of postoperative outcome after pulmonary endarterectomy from a 14-year experience with 279 patients. *Eur Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2011; 40: 154-161.
13. Vuylsteke A., Sharples L., Charman G. et al. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2011; 378:1379-1387. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61144-6.
14. Korsholm K, Andersen A, Møllekjær S. et al. Results from more than 20 years of surgical pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Denmark. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2017 4(52):704-709. DOI: 10.1093/ejcts/ezx182.
15. Kalinin E.A., Kornilov I.A., Chernyavskiy M.A. et al. The perfusion provision method during surgery for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya*. 2012; 4(16): 37-41 [in Russian].
16. Madani M., Mayer E., Fadel E., Jenkins D.P. Pulmonary Endarterectomy. Patient Selection, Technical Challenges, and Outcomes. *Ann Am Thorac Soc*. 2016 Jul;13(3):240-7. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201601-014AS.
17. Brown J.R., Kramer R.S., Coca S.G., Parikh C.R. Duration of acute kidney injury impacts long-term survival after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2010 Oct;90(4):1142-8. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.04.039.

18. Romagnoli S., Ricci Z. Postoperative acute kidney injury. *Minerva Anesthesiol.* 2015;81:684-696.
19. Rosner M.H., Okusa M.D. Acute Kidney Injury Associated with Cardiac Surgery *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006 Jan;1(1):19-32. DOI:10.2215/CJN.00240605
20. Eckhard Mayer. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *SWISS MED WKLY.* 2006;16:491-497. DOI: 2006/31/smw-11167.
21. Jamieson S.W., Kapelanski D.P., Sakakibara N. et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1457-1462; discussion 1462-1464.
22. Thistlethwaite P.A., Kaneko K., Madani M., Jamieson S.W. Technique and outcomes of pulmonary endarterectomy surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2008;14:274-282.
23. Morsolini M., Nicolardi S., Milanesi E. et al. Evolving surgical techniques for pulmonary endarterectomy according to the changing features of chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients during 17-year single-center experience *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144:100-107.
24. Madani M.M., Auger W.R., Pretorius V. et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg.* 2012;94:97-103. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.04.004

Accepted for publication: 16.07.2018



Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Доценко Ю.В., Юрасова Е.С., Сумароков А.Б.

СОПОСТАВЛЕНИЕ ИНТЕГРАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВЕКТОРКАРДИОГРАММЫ С КЛИНИЧЕСКИМИ ДАННЫМИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель работы – сопоставить интегральные показатели векторкардиограммы (ВКГ) – пространственный угол QRS-T и электрокардиографический желудочковый градиент (VG) – с клиническими данными у больных хронической ИБС.

В исследование были включены 213 больных ИБС (165 мужчин и 48 женщин, средний возраст $62,1 \pm 9,8$ лет), прошедших комплексное клиничко-инструментальное обследование. Контрольную группу составили 50 практически здоровых лиц (30 женщин и 20 мужчин, средний возраст $56,5 \pm 8,8$ лет). Угол QRS-T и VG вычисляли на ВКГ, пересчитанной из цифровой ЭКГ в 12 отведениях.

У больных ИБС модуль VG и компоненты VG-X, VG-Y, VG-Z были достоверно меньше, а угол QRS-T – достоверно больше, чем у здоровых лиц того же пола. Наличие артериальной гипертензии, гиперлипидемии, сахарного диабета, хронической сердечной недостаточности и ожирения было сопряжено с большими значениями угла QRS-T. У больных, имевших в анамнезе инфаркт миокарда передней локализации, по сравнению с пациентами без инфарктов миокарда, были досто-

верно уменьшены модуль VG и его компоненты VG-X и VG-Z и увеличен угол QRS-T. У больных, имевших в анамнезе инфаркт миокарда нижнезадней локализации, была достоверно уменьшена компонента VG-Y и увеличена компонента VG-Z. Пороговое значение $VG-Y \leq 10$ мс позволяло диагностировать перенесенный инфаркт миокарда нижнезадней локализации с чувствительностью 63% и специфичностью 75%; пороговые значения $VG-X \leq 14$ мс и $VG-Z < 10$ мс позволяли диагностировать перенесенный инфаркт миокарда передней локализации с чувствительностью 67-77% и специфичностью 85-79%, соответственно.

У больных ИБС более высокие значения угла QRS-T были связаны с наличием традиционных факторов риска – артериальной гипертензии, гиперлипидемии, сахарного диабета и ожирения. Изменения VG при инфарктах миокарда разных локализаций были различны.

Ключевые слова: синтезированная векторкардиограмма, пространственный угол QRS-T, желудочковый градиент, хроническая ишемическая болезнь сердца.

Сведения об авторах:

Блинова Елена Валентиновна	к.м.н., научный сотрудник лаборатории ЭКГ института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, E-mail: blinova2009.73@mail.ru, тел. 8 (495) 414 64 07, ORCID 0000-0001-8725-7084
Доценко Юлия Владимировна	к.м.н., младший научный сотрудник отдела проблем атеросклероза института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, E-mail: docenko_ulia@mail.ru
Юрасова Елена Сергеевна	к.м.н., ведущий научный сотрудник организационно-методического отдела института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, тел. 8 (495) 414 62 70, E-mail: yurakis@mail.ru
Сумароков Александр Борисович	к.м.н., старший научный сотрудник отдела проблем атеросклероза института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, E-mail: vokoramus@mail.ru
Автор, ответственный за связь с редакцией: Сахнова Тамара Анатольевна	к.м.н., старший научный сотрудник Лаборатории ЭКГ института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, E-mail: tamara-sahnova@mail.ru, тел. 8 (495) 414 64 07, ORCID 0000-0002-5543-7184, 121552, Россия, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а

✉ tamara-sahnova@mail.ru

Для цитирования: Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Доценко Ю.В., Юрасова Е.С., Сумароков А.Б. Сопоставление интегральных показателей векторкардиограммы с клиническими данными у больных хронической ишемической болезнью сердца. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Сентябрь 20; 3:38-43 [Trans. into Eng. ed.: Sakhnova T.A., Blinova E.V., Dotsenko Yu.V., Yurasova E.S., Sumarokov A.B. Comparison of the integral indices of the vectorcardiogram with clinical data in patients with chronic coronary heart disease. Eurasian cardiological journal. 2018, September 20; 3:44-49]

ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в течение десятилетий остается одной из самых важных проблем кардиологии. Несмотря на то, что в последние годы в России наметилась тенденция к снижению смертности от ИБС, этот показатель остается высоким. В то же время увеличивается число больных ИБС, как за счет впервые выявленных случаев, так и за счет улучшения диагностики и лечения. По данным эпидемиологического исследования [1] распространенность ИБС среди лиц 55 лет и старше составила 34% у мужчин и 36% у женщин.

У больных со стабильной ИБС прогноз может значительно варьировать в зависимости от исходных клинических данных. Как подчеркивается в Европейских рекомендациях по лечению стабильной ИБС [2], оценка прогноза является важной составляющей при лечении пациентов с ИБС. Учитывая высокую распространенность хронической ИБС, актуальным остается вопрос неинвазивной стратификации риска на основании данных рутинных широкодоступных методов инструментального исследования, в частности, ЭКГ.

В последние годы с внедрением цифровой ЭКГ возрос интерес к интегральным векторкардиографическим показателям – пространственному углу QRS-T и электрокардиографическому желудочковому градиенту (VG), которые, по данным ряда исследований, имеют прогностическое значение в отношении сердечно-сосудистых осложнений и смертности в различных группах обследуемых [3].

Точные механизмы, лежащие в основе увеличения угла QRS-T, еще не ясны. Целью нашей работы было сопоставить пространственный угол QRS-T и VG с клиническими данными у больных хронической ИБС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 213 больных ИБС, находившихся на лечении в институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ. Диагноз был установлен согласно современным рекомендациям на основании комплексного клинико-инструментального обследования. У всех пациентов были зарегистрированы цифровые ЭКГ в 12 отведениях. Контрольную группу составили 50 практически здоровых лиц (30 женщин и 20 мужчин, средний

возраст $56,5 \pm 8,8$ лет) без клинических и электрокардиографических признаков сердечнососудистых заболеваний.

Электрокардиография

Цифровые электрокардиограммы в 12 отведениях регистрировались с помощью компьютерного электрокардиографа Easy ECG (Атес Медика, Россия) и обрабатывались при помощи программного обеспечения Easy ECG (Атес Медика, Россия). Производилась 10-ти секундная запись ЭКГ; сходные по форме кардиокомплексы усреднялись, после чего проводилась автоматическая разметка (при необходимости с ручной коррекцией). ВКГ отведения X, Y, и Z вычислялись из электрокардиограммы в 12 отведениях с помощью специальных линейных преобразований [4]. Угол QRS-T вычислялся как пространственный угол между интегральными векторами QRS и T. Для получения VG вычислялись интегралы (площади под кривой) за период QRST в отведениях X, Y, и Z, которые считались компонентами X, Y, и Z электрокардиографического желудочкового градиента (VG). VG нормировался на максимальный вектор комплекса QRS. Анализировались модуль VG и его компоненты VG-X, VG-Y и VG-Z. Ось x была направлена справа налево, ось y – сверху вниз, а ось z – сзади вперед.

Статистический анализ

Данные анализировались с помощью статистического программного обеспечения MedCalc, версия 12.7.8 (MedCalc Software BVBA, Остенде, Бельгия). Непрерывные переменные в зависимости от типа распределения представлены в виде среднего $\pm$ SD (при нормальном распределении) или в виде медианы и межквартильного размаха (25-й и 75-й проценты); качественные переменные – в процентах. Для оценки различий двух независимых количественных переменных использовались непарный t-тест или критерий Манна-Уитни, для качественных переменных – точный критерий Фишера. Для определения взаимосвязи между переменными проводился корреляционный анализ Пирсона или Спирмена. Для описания информативности показателей использовали характеристические кривые (ROC-кривые). За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$. Чувствительность и специфичность критериев вычисляли по формулам: чувствительность = $\text{ИП}/(\text{ИП} + \text{ЛО}) \times 100\%$, специфичность = $\text{ИО}/(\text{ИО} + \text{ЛП}) \times 100\%$, где ИП – истинно положительные результаты; ЛО – ложноотрицательные результаты; ИО – истинно отрицательные результаты; ЛП – ложноположительные результаты.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики пациентов на момент обследования представлены в таблице 1.

Стенокардия напряжения II ФК присутствовала у 63 (30%) больных, III ФК – у 114 (54%) больных, IV ФК – у 9 (4%) больных; у 7 (3%) больных имелась атипичная стенокардия; у 13 (6%) больных – нестабильная стенокардия; у 6 (3%) больных ЭКГ была зарегистрирована в сроки менее 1 месяца от перенесенного острого коронарного синдрома.

Избыточная масса тела (ИМТ больше 25 кг/м^2) отмечалась у 93 (44%) больных, ожирение (ИМТ больше 30 кг/м^2) – у 81 (38%) пациентов.

Принимаемая терапия: антиагреганты – 190 (90%) больных, бета-блокаторы – 169 (80%) больных, ингибиторы АПФ и/или антагонисты рецепторов ангиотензина II – 148 (70%) больных, статины – 176 (83%) больных, блокаторы кальциевых каналов – 52 (25%) больных, нитраты – 64 (30%) больных, диуретики – 36 (17%) больных, антикоагулянты – 14 (7%) больных, антиаритмические препараты – 9 (4%) больных.

Таблица 1. Характеристики пациентов на момент обследования

Характеристика	Значение
Возраст, годы	62,12 $\pm$ 9,81
Мужской пол	165 (77,8%)
Артериальная гипертензия	188 (88,7%)
Гиперлипидемия	112 (52,8%)
Сахарный диабет	35 (16,5%)
ХСН	21 (9,9%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	128 (60%)
ЧКВ в анамнезе	64 (30%)
АКШ/МКШ в анамнезе	11 (5%)
ЧСС, уд. в минуту	64 [58; 70]
Курение с настоящее время	48 (22,7%)
Курение в анамнезе	72 (34,1%)
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м^2	29 [26; 31]

Значения показателей ВКГ у больных ИБС и практически здоровых лиц разного пола представлены в таблице 2.

Таблица 2. Значения показателей ВКГ у больных ИБС и практически здоровых лиц разного пола

	Норма		ИБС	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
VG, мс	86,1±24,9	76,6±13,3	62,5±29,5*	58,0±22,8*
VG-X, мс	47,3±16,3	42,3±8,8	26,4±21,0*	25,4±20,3*
VG-Y, мс	28,0±9,3	29,0±10,7	13,4±16,9*	16,9±14,7*
VG-Z, мс	35,0±12,9	25,1±11,8#	20,5±28,6*	15,4±23,2*
Угол QRS-T, градусы	52,6±24,2	49,0±19,9	76,8±41,5*	69,3±42,7*

* $p < 0,05$ по сравнению с группой нормы

$p < 0,05$ по сравнению со здоровыми мужчинами

У больных ИБС модуль VG и компоненты VG-X, VG-Y, VG-Z были достоверно меньше, а угол QRS-T – достоверно больше, чем у здоровых лиц того же пола. У больных ИБС не было выявлено различий показателей ВКГ в зависимости от пола пациентов. В то же время у здоровых женщин компонента VG-Z была достоверно меньше, чем у здоровых мужчин.

У больных ИБС были выявлены слабые, но достоверные отрицательные корреляционные связи модуля VG с возрастом больных ($r = -0,17$; $p = 0,01$) и VG-Y с возрастом больных ($r = -0,16$; $p = 0,02$), а также модуля VG с ЧСС ($r = -0,19$; $p = 0,01$) и VG-X с ЧСС ($r = -0,16$; $p = 0,02$) и слабая положительная корреляционная связь угла QRS-T с ЧСС ($r = 0,21$; $p < 0,01$). У здоровых лиц были выявлены достоверные отрицательные корреляционные связи модуля VG с ЧСС ($r = -0,55$; $p < 0,01$), VG-X с ЧСС ($r = -0,54$; $p < 0,01$) и VG-Z с ЧСС ($r = -0,40$; $p < 0,01$).

Наличие артериальной гипертензии, гиперлипидемии, сахарного диабета и ХСН было сопряжено с большими значениями угла QRS-T по сравнению с пациентами без указанных форм патологии (табл. 3).

Наличие сопутствующего сахарного диабета было связано с достоверным уменьшением модуля VG и VG-X: модуль VG у больных ИБС с сахарным диабетом $47,4 \pm 25,4$ мс, без диабета $64,3 \pm 27,9$ мс, $p < 0,01$; VG-X у больных ИБС с сахарным диа-

бетом $20,2 \pm 16,9$ мс, без диабета $27,3$ [14,0; 42,0] мс, $p < 0,05$. Наличие ХСН было связано с достоверным уменьшением VG-X: у больных ИБС с ХСН $14,6 \pm 24,3$ мс; у больных ИБС без ХСН $27,4 \pm 20,1$ мс, $p < 0,01$.

Не было выявлено статистически значимых различий показателей ВКГ в зависимости от наличия или отсутствия в анамнезе АКШ/МКШ и ЧКВ, а также в зависимости от курения.

Из 128 больных, имевших в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда, 62 (48,4%) имели инфаркты миокарда нижнезадней локализации, 48 (37,5%) – передней локализации; у 18 (14,1%) больных в анамнезе имелись инфаркты миокарда без зубца Q. Значения показателей ВКГ у больных ИБС в зависимости от наличия в анамнезе инфаркта миокарда приведены в таблице 4.

Таким образом, у больных, имевших в анамнезе инфаркт миокарда передней локализации, по сравнению с пациентами без инфарктов миокарда в анамнезе были достоверно уменьшены модуль VG и его компоненты VG-X и VG-Z и увеличен угол QRS-T. У больных, имевших в анамнезе инфаркт миокарда нижнезадней локализации, по сравнению с пациентами без инфарктов миокарда была достоверно уменьшена компонента VG-Y и увеличена компонента VG-Z.

На рисунке 1 приведены синтезированные ортогональные ЭКГ, векторкардиограммы и дэкартограммы ускорения реполяризации (дипольные карты желудочкового градиента) практически здорового мужчины и пациентов, перенесших инфаркты миокарда нижнезадней и передней локализации.

Результаты ROC-анализа по разделению групп пациентов с наличием и отсутствием в анамнезе Q-образующих инфарктов миокарда представлены в таблице 5.

Было выявлено достоверное уменьшение модуля VG у больных со стенокардией напряжения III функционального класса по сравнению с II функциональным классом: $58,9 \pm 27,0$ мс и $70,9 \pm 27,7$ мс, соответственно; $p < 0,01$. Других статистически значимых различий показателей ВКГ у больных стенокардией напряжения II, III, IV функционального класса и больных с нестабильной (впервые возникшей) стенокардией выявлено не было.

Значения показателей ВКГ у больных ИБС в зависимости от ИМТ представлены в таблице 6.

ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка прогноза и, соответственно, стратификация риска является важной задачей при лечении пациентов с ИБС. С одной стороны, важно вовремя выявить пациентов с более тяжелыми формами заболевания, которым показано более интенсивное обследование и лечение, включая реваскуляризацию миокарда. С другой стороны, также важно идентифицировать пациентов с более легкими формами болезни во избежание избыточных инвазивных и неинвазивных тестов и процедур реваскуляризации.

Таблица 3. Значения угла QRS-T (в градусах) у больных ИБС с наличием и отсутствием сопутствующих заболеваний

	АГ	ГЛП	СД	ХСН
есть	77,0 [46,0; 106,5]	79,9±42,8	90,1±47,0	92,4±50,1
нет	60,0±45,5*	69,8 [42,0; 93,0]*	72,1±40,1*	73,2±40,4*

* $p < 0,05$

Таблица 4. Значения показателей ВКГ у больных ИБС в зависимости от наличия в анамнезе инфаркта миокарда

	VG, мс	VG-X, мс	VG-Y, мс	VG-Z, мс	Угол QRS-T, градусы
Без ИМ	60,8±23,8	32,2±16,8	17,2±11,7	22,6±16,5	69,6±36,7
ИМ без зубца Q	64,8±24,0	27,7±16,1	18,8±14,4	22,2±28,6	84,7±44,1
ИМ нижнезадней локализации	71,5±31,6	30,7±21,6	5,7±15,4 ^{1,2}	33,2±29,3 ¹	68,8±42,0
ИМ передней локализации	48,6±27,5 ^{1,3}	9,2±18,9 ^{1,2,3}	17,9±21,3 ³	-5,2±24,9 ^{1,2,3}	89,2±46,0 ¹

¹ - $p < 0,05$ по сравнению с группой без ИМ

² - $p < 0,05$ по сравнению с группой ИМ без зубца Q

³ - $p < 0,05$ по сравнению с группой ИМ нижнезадней локализации

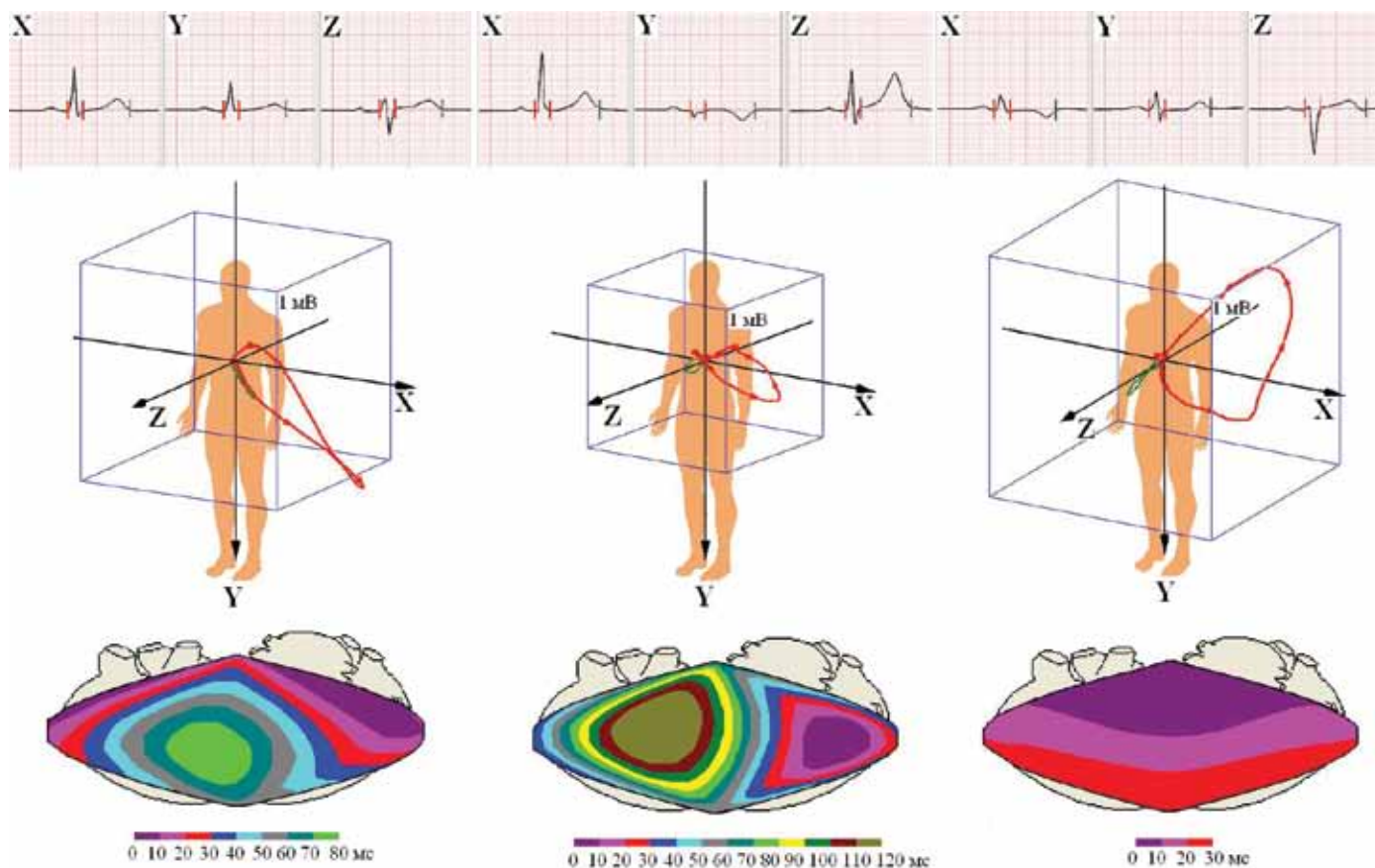


Рисунок 1. Синтезированные ортогональные ЭКГ, векторкардиограммы и дэкартограммы ускорения реполяризации (дипольные карты желудочкового градиента) практически здорового мужчины 60 лет; пациента 45 лет, перенесшего инфаркт миокарда нижнезадней локализации и пациента 48 лет, перенесшего инфаркт миокарда передней локализации

В последние годы ряд исследований продемонстрировал прогностическое значение пространственного угла QRS-T в отношении сердечнососудистых осложнений и смертности в различных группах обследуемых

Таблица 5. Результаты ROC-анализа по разделению групп пациентов с наличием и отсутствием Q-образующих инфарктов миокарда в анамнезе

	ИМ нижнезадней локализации	ИМ передней локализации	
Пороговое значение, мс	VG-Y $\leq$ 10	VG-X $\leq$ 14	VG-Z $\leq$ 10
Чувствительность, %	63	67	77
Специфичность, % (ИБС без ИМ)	75	85	79
Специфичность, % (норма)	74	96	96
AUC (ИБС без ИМ)	0,72 $\pm$ 0,04	0,81 $\pm$ 0,04	0,83 $\pm$ 0,04
AUC (норма)	0,90 $\pm$ 0,03	0,94 $\pm$ 0,03	0,90 $\pm$ 0,03

AUC – площадь под ROC-кривой

Таблица 6. Значения показателей ВКГ у больных ИБС в зависимости от ИМТ

	VG, мс	VG-X, мс	VG-Y, мс	VG-Z, мс	Угол QRS-T, градусы
ИМТ $<$ 25 кг/м ²	72,7 $\pm$ 25,5	33,1 $\pm$ 18,6	19,7 $\pm$ 18,7	25,3 $\pm$ 27,1	55,7 $\pm$ 31,0
ИМТ 25-30 кг/м ²	64,8 $\pm$ 27,6	27,7 $\pm$ 19,3	16,4 $\pm$ 14,9	19,2 $\pm$ 31,1	70,1 $\pm$ 35,6
ИМТ $>$ 30 кг/м ²	52,9 $\pm$ 27,1 ^{1,2}	21,9 $\pm$ 22,5 ¹	8,7 $\pm$ 15,3 ^{1,2}	16,7 $\pm$ 23,1	87,7 $\pm$ 47,5 ^{1,2}

¹ - $p < 0,05$ по сравнению с группой ИМТ $<$ 25 кг/м²

² - $p < 0,05$ по сравнению с группой ИМТ 25-30 кг/м²

Увеличенный угол QRS-T являлся независимым предиктором сердечнососудистой смертности и смертности от всех причин у пациентов, направленных для проведения стресс-эхокардиографии, при подтвержденной или подозреваемой ИБС [5]. Учёт значений угла QRS-T позволил уточнить оценку риска внезапной сердечной смерти у больных, перенесших острый коронарный синдром, по сравнению с использованием стандартных факторов риска [6].

Считается, что угол QRS-T и VG являются показателями глобальной электрической гетерогенности миокарда и зависят от разницы в длительности и форме потенциалов действия в разных областях миокарда желудочков. В норме основной вклад в их формирование вносит разница в длительности потенциалов действия в субэпикардиальных, субэндокардиальных и средних слоях миокарда желудочков [7]. В условиях патологии существенное влияние на изменение VG может оказывать изменение формы и длительности потенциала действия в зоне ишемии, а также процессы электрического ремоделирования, которые заключаются в изменениях ионных каналов и межклеточных соединений [8].

Значения ВКГ показателей у здоровых лиц, полученные в данной работе, оказались очень близки к описанным нами ранее с использованием реальной системы ортогональных отведений МакФи-Парунгао [9]. При этом были подтверждены различия компоненты VG-Z у лиц разного пола и зависимость модуля и компонент VG от ЧСС [10]. В нашей предыдущей работе были продемонстрированы различия в значениях компоненты VG-Y у здоровых лиц старше и моложе 40 лет [11]. У здоровых лиц более зрелого возраста зависимости ВКГ показателей от возраста выявлено не было. У больных ИБС корреляционные связи показателей ВКГ с ЧСС было достоверно более слабые, чем у здоровых лиц. По-видимому, у больных ИБС более сильное влияние на эти показатели оказывают другие факторы.

В данной работе у больных ИБС более высокие значения угла QRS-T были связаны с наличием сопутствующих артериальной гипертензии, гиперлипидемии, сахарного диабета, ХСН и ожирения. Это согласуется с данными других исследователей о связи увеличения угла QRS-T с высокими значениями артериального давления [12, 13], уровнем гликозилированного гемоглобина и холестерина липопротеидов низкой плотности [14, 15]. Также были описаны связи угла QRS-T с индексом массы тела у больных метаболическим синдромом [15]. Известно, что у лиц с установленным диагнозом ИБС традиционные факторы риска развития ИБС – гипертензия, гиперхолестеринемия, диабет, ожирение – имеют неблагоприятное влияние на прогноз, предположительно из-за их влияния на прогрессирование атеросклероза. Изменения ВКГ показателей у подобных лиц может быть связано с иными гемодинамическими условиями функционирования сердца в условиях повышенной артериальной жесткости, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

При сопоставлении показателей ВКГ с данными магнитно-резонансной томографии сердца у больных, направленных для имплантации кардиовертера-дефибриллятора [16] оказалось, что угол QRS-T был увеличен у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, а также коррелировал с увеличением массы левого желудочка, его дилатацией и снижением фракции выброса. Те же авторы выявили у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом увеличение азимута VG, однако они не учитывали локализацию постинфарктного кардиосклероза. В нашей группе достоверное увеличение угла QRS-T наблюдалось при наличии в анамнезе инфаркта миокарда передней, но не нижнезадней локализации. Изменения ориентации VG при инфарктах миокарда разных локализаций были различны: при наличии в анамнезе инфаркта миокарда передней локализации были достоверно уменьшены компоненты VG-X и VG-Z; а при нижнезадней локализации – уменьшена компонента VG-Y и увеличена компонента VG-Z. Эти изменения могут быть обусловлены изменениями формы и длительности потенциалов действия в зонах хронической ишемии миокарда.

Сопоставление показателей ВКГ у больных хронической ИБС с данными инструментальных методов обследования будет предметом наших дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последнее время всё больше внимания уделяется поиску ранних предикторов неблагоприятных исходов сердечнососудистых заболеваний. К их числу, наряду с другими электрокардиографическими показателями, относят пространственный угол QRS-T и VG. Хотя эти показатели предложены уже давно, а их прогностическая значимость доказана в целом

ряде исследований, однако точные механизмы, лежащие в основе их изменений, остаются недостаточно ясными.

В нашей работе угол QRS-T и VG сопоставлены с клиническими данными у больных хронической ИБС. Оказалось, что у этих пациентов патологические значения угла QRS-T ассоциированы с наличием таких традиционных факторов риска, как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, ожирение, а также с сопутствующей ХСН и перенесенными инфарктами миокарда передней локализации.

Изменения VG были различны в зависимости от локализации перенесенных инфарктов миокарда и позволили с достаточно высокой чувствительностью и специфичностью диагностировать перенесенные инфаркты миокарда передней и нижнезадней локализации.

По-видимому, у больных хронической ИБС наличие патологических изменений угла QRS-T и VG указывает на более тяжелое клиническое состояние пациента. Точные механизмы этих изменений и, в частности, их сопоставление с данными инструментальных методов обследования, требуют дальнейшего изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Капустина А.В., и соавт. Ишемическая болезнь сердца у лиц 55 лет и старше. Распространенность и прогноз. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014; 13(4): 21–28. / Shalnova S.A., Deev A.D., Kapustina A.V., et al. Coronary heart disease in persons older than 55 years. Prevalence and prognosis. Cardiovascular Therapy and Prevention, 2014; 13 (4): 21–28. [in Russian]
2. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013 Oct;34(38):2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehd296.
3. Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Юрасова Е.С. Пространственный угол QRS-T и желудочковый градиент: диагностическое и прогностическое значение. Кардиологический вестник. 2017; 2: 70-75. / Sakhnova TA, Blinova EV, Yurasova ES. The spatial QRS-T angle and ventricular gradient: diagnostic and prognostic value. Kardiologicheskii vestnik (Cardiologic Herald). 2017; 2: 70-75. [in Russian]
4. Трунов В.Г., Айду Э.А., Блинова Е.В., Сахнова Т.А. Синтез сигналов скорректированных ортогональных отведений Макфи-Парунгао по данным электрокардиограммы в 12 отведениях. Медицинский алфавит. Современная функциональная диагностика. 2017; 14 (311): 16 – 20. / Trunov V G, Aidu E A, Blinova EV, Sakhnova TA. Synthesis of McFee-Parungao corrected orthogonal lead system signals from 12 lead electrocardiogram. Meditsinskiy alfavit. Sovremennaya funktsional'naya diagnostika (Medical alphabet. Modern functional diagnostics). 2017; 14 (311): 16 – 20. [in Russian]
5. Lipton JA, Nelwan SP, van Domburg RT, et al. Abnormal spatial QRS-T angle predicts mortality in patients undergoing dobutamine stress echocardiography for suspected coronary artery disease. Coronary Artery Dis 2010; 21: 26–32. doi: 10.1097/MCA.0b013e328332ee32
6. Lingman M, Hartford M, Karlsson T, et al. Value of the QRS-T area angle in improving the prediction of sudden cardiac death after acute coronary syndromes. Int J Cardiol. 2016; 218: 1-11. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.05.005

7. Cohen IS, Mathias RT. The renin-angiotensin system regulates transmural electrical remodeling in response to mechanical load. *Prog Biophys Mol Biol.* 2016 Dec;122(3):187-201. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2016.09.004
8. Cutler MJ, Jeyaraj D, Rosenbaum DS. Cardiac electrical remodeling in health and disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2011 Mar; 32(3): 174-80. doi: 10.1016/j.tips.2010.12.001
9. Blinova EV, Sakhnova TA, Atkov OYu, et al. Mapping of repolarization duration in normal subjects by Decarto technique. *International journal of bioelectromagnetism*, 2002,4(2):323-324. <http://www.ijbem.org/volume4/number2/140.htm>
10. Scherptong RW, Henkens IR, Man SC, et al. Normal limits of the spatial QRS-T angle and ventricular gradient in 12-lead electrocardiograms of young adults: dependence on sex and heart rate. *J Electrocardiol.* 2008; 41(6): 648-655. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2008.07.006
11. Блинова Е.В., Сахнова Т.А., Кожемякина Е.Ш., и соавт. Изменения векторкардиографических и декартографических параметров реполяризации желудочков в зависимости от возраста у здоровых лиц. Функциональная диагностика, 2008, спец. выпуск, №2, с. 44. / Blinova EV, Sakhnova TA, Kozhemyakina ESh, et al. Changes in vectorcardiographic and decartografic parameters of ventricular repolarization as a function of age in healthy individuals. *Functional diagnostics*, 2008, spec. issue, №2, p. 44. [in Russian]
12. Atsma F, Bartelink ML, van der Schouw YT, et al. Elevated blood pressure and electrocardiographic frontal T axis and spatial QRS-T angle changes in postmenopausal women. *J Electrocardiol.* 2008; 41(4): 360-364. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2008.01.001
13. Dilaveris P., Gialafos E., Pantazis A., et al. The spatial QRS-T angle as a marker of ventricular repolarisation in hypertension. *J Hum Hypertens.* 2001; 15(1):63-70.
14. Voulgari C, Moyssakis I, Perrea D, et al. The association between the spatial QRS-T angle with cardiac autonomic neuropathy in subjects with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2010; 27(12): 1420-1429. doi: 10.1111/j.1464-5491.2010.03120.x
15. Voulgari C, Tentolouris N, Papadogiannis D, et al. Increased left ventricular arrhythmogenicity in metabolic syndrome and relationship with myocardial performance, risk factors for atherosclerosis, and low-grade inflammation. *Metabolism.* 2010; 59(2): 159-165. doi: 10.1016/j.metabol.2009.06.028
16. Shi B, Ferrier KA, Sasse A, et al. Correlation between vectorcardiographic measures and cardiac magnetic resonance imaging of the left ventricle in an implantable cardioverter defibrillator population. *J Electrocardiol.* 2014; 47(1): 52-58. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2013.06.018

Принята к публикации: 05.08.2018



Sakhnova T.A., Blinova E.V., Dotsenko Yu.V., Yurasova E.S., Sumarokov A.B.

COMPARISON OF THE INTEGRAL INDICES OF THE VECTORCARDIOGRAM WITH CLINICAL DATA IN PATIENTS WITH CHRONIC CORONARY HEART DISEASE

The Institute of Clinical Cardiology, Federal State Institution «National Medical Research Center of Cardiology», Moscow, Russia

SUMMARY

The aim of the work was to compare the integral parameters of the vectorcardiogram (VCG) – spatial QRS-T angle and electrocardiographic ventricular gradient (VG) – with clinical data in patients with chronic coronary heart disease (CHD).

The study included 213 patients with CHD (165 men and 48 women, mean age 62.1 ± 9.8 years) who underwent a comprehensive clinical and instrumental examination. The control group consisted of 50 practically healthy persons (30 women and 20 men, mean age 56.5 ± 8.8 years). The QRS-T angle and VG were calculated on the VCG, derived from the 12-lead digital ECG.

In patients with CHD, the VG module and VG-X, VG-Y, VG-Z components were significantly smaller, and the QRS-T angle was significantly higher than in healthy individuals of the same sex. The presence of arterial hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus, chronic heart failure and obesity was associated with increased QRS-T angle. In patients who had a history of anterior

myocardial infarction, compared to patients without myocardial infarctions, the VG module and its components VG-X and VG-Z were significantly decreased and the QRS-T angle was increased. In patients who had a history of inferior-posterior myocardial infarction, the VG-Y component was significantly decreased and the VG-Z component was increased. The threshold value $VG-Y \leq 10$ ms allowed to detect the old inferior-posterior myocardial infarction with a sensitivity of 63% and a specificity of 75%; threshold values of $VG-X \leq 14$ ms and $VG-Z < 10$ ms allowed to diagnose old anterior myocardial infarction with a sensitivity of 67-77% and specificity of 85-79%, respectively.

In CHD patients, higher QRS-T angle values were associated with the presence of traditional risk factors – arterial hypertension, hyperlipidemia, diabetes and obesity. Changes in VG in myocardial infarctions of different localizations were different.

Keywords: synthesized vectorcardiogram, QRS-T spatial angle, ventricular gradient, chronic ischemic heart disease.

Information about authors:

Blinova E.V.	Candidate of Medical Science, Research Associate of the EKG laboratory of the Myasnikov Institute of Clinical Cardiology of federal state budget organization "Scientific Medical Research Center of Cardiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, E-mail: blinova2009.73@mail.ru, tel. 8 (495) 414 64 07, ORCID 0000-0001-8725-7084
Dotsenko J.V.	Candidate of medical sciences, junior researcher of the department of atherosclerosis problems of Myasnikov Institute of Clinical Cardiology of federal state budget organization "Scientific Medical Research Center of Cardiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation E-mail: docenko_ulia@mail.ru
Yurasova E. S.	Candidate of Medical Science, leading research assistant of the organizational and methodical department of the Myasnikov Institute of Clinical Cardiology of federal state budget organization "Scientific Medical Research Center of Cardiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, tel. 8 (495) 414 62 70, E-mail: yurakis@mail.ru
Sumarokov A. B.	Candidate of Medical Science, Senior Researcher of the department of atherosclerosis problems of Myasnikov Institute of Clinical Cardiology of federal state budget organization "Scientific Medical Research Center of Cardiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation E-mail: vokoramus@mail.ru
Corresponding author: Sakhnova Tamara Anatolievna	Candidate of Medical Science, Senior Researcher of the EKG laboratory of the Myasnikov Institute of Clinical Cardiology of federal state budget organization "Scientific Medical Research Center of Cardiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, E-mail: tamara-sakhnova@mail.ru, tel. 8 (495) 414 64 07, ORCID 0000-0002-5543-7184, 121552, Russia, Moscow, 3rd Cherepkovskaya st., 15 a

✉ tamara-sakhnova@mail.ru

For citation: Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Доценко Ю.В., Юрасова Е.С., Сумароков А.Б. Сопоставление интегральных показателей векторкардиограммы с клиническими данными у больных хронической ишемической болезнью сердца. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Сентябрь 20; 3:38-43 [Trans. into Eng. ed.: Sakhnova T.A., Blinova E.V., Dotsenko Yu.V., Yurasova E.S., Sumarokov A.B. Comparison of the integral indices of the vectorcardiogram with clinical data in patients with chronic coronary heart disease. Eurasian cardiological journal. 2018, September 20; 3:44-49]

INTRODUCTION

Coronary heart disease (CHD) has remained one of the most important cardiology problems for decades. Despite the fact that in recent years there has been a tendency in Russia to reduce the mortality from Coronary heart disease (CHD), this indicator remains high. At the same time, the number of patients with CHD is increasing, both due to newly diagnosed cases, and due to improved diagnosis and treatment. According to the epidemiological study [1], the prevalence of CHD among individuals of 55 y.o. and older was 34% in men and 36% in women.

In patients with stable Coronary heart disease (CHD), the prognosis may vary significantly depending on the initial clinical data. As mentioned in the European recommendations for the treatment of stable CHD [2], assessment of the prognosis is an important component in the treatment of patients with CHD. Given the high prevalence of chronic coronary artery disease, the issue of non-invasive risk stratification remains relevant on the basis of data from routine, widely available methods of instrumental research, in particular ECG.

In recent years, with the introduction of the digital ECG, there has been an increase in interest in integrated vector cartographic indicators – the QRS-T spatial angle and the electrocardiographic ventricular gradient (VG), which, according to several studies, have predictive value for cardiovascular complications and mortality in different groups of subjects [3].

The exact mechanisms underlying the increase in the QRS-T angle are not clear yet. The aim of our work was to compare the spatial angle of QRS-T and VG with clinical data in patients with chronic coronary heart disease (CHD).

MATERIAL AND METHODS

The study included 213 patients with CHD who were on treatment at the Myasnikov Institute of Clinical Cardiology of Federal state budget organization "Scientific Medical Research Center of Cardiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation. The diagnosis was established according to current recommendations based on a comprehensive clinical and instrumental examination. All patients had a digital ECG in 12 leads. The control group consisted of 50 practically healthy individuals (30 women and 20 men, 56.5 ± 8.8 y.o.) without clinical and electrocardiographic signs of cardiovascular diseases.

Electrocardiography

Digital electrocardiograms in 12 leads were recorded using the Easy ECG computer electrocardiograph (Ates Medica, Russia) and processed using Easy ECG software (Ates Medica, Russia). A 10-second ECG record was produced; similar cardiocomplexes were averaged, after which automatic marking was performed (if necessary with manual correction). Vector cardiography of the leads X, Y, and Z were calculated from an electrocardiogram in 12 leads using special linear transformations [4]. The QRS-T angle was calculated as the spatial angle between the integral vector QRS and T. To obtain the VG, the integrals (the areas under the curve) over the QRST period in the leads X, Y, and Z were calculated, which were considered components of the X, Y, and Z electrocardiographic ventricular gradient (VG). VG was normalized to the maximum vector of the QRS complex. The VG module and its components VG-X, VG-Y and VG-Z were analyzed. The x axis was directed from right to left, the y axis from top to bottom, and the z axis from behind in front.

Statistical analysis

Data was analyzed using statistical software MedCalc, version 12.7.8 (MedCalc Software BVBA, Ostend, Belgium). Continuous

variables depending on the type of distribution are represented as the mean $\pm$ SD (with normal distribution) or in the form of a median and interquartile range (25th and 75th percentile); qualitative variables – in percent. To estimate the differences between the two independent quantitative variables, we used the unpaired t-test or the Mann-Whitney test, for qualitative variables-the exact Fisher test. To determine the relationship between the variables, the Pearson or Spearman correlation analysis was performed. Characteristic curves (ROC curves) were used to describe the informativeness of the indicators. The level of statistical significance was assumed to be $p < 0.05$. The sensitivity and specificity of the criteria were calculated using the following formulas: sensitivity = $TPR / (TPR + FNR) \times 100\%$, specificity = $TNR / (TNR + FPR) \times 100\%$, where TPR is truly positive results; FNR – false-negative results; TNR – truly negative results; FPR – false positive results.

RESULTS

Characteristics of patients at the time of examination are presented in Table 1.

Angina of tension of II FC was present in 63 (30%) patients, III FC in 114 (54%) patients, IV FC in 9 (4%) patients; 7 (3%) patients had atypical angina pectoris; in 13 (6%) patients – unstable angina; In 6 (3%) patients, the ECG was recorded less than 1 month after the acute coronary syndrome.

Overweight (BMI more than 25 kg/m²) was observed in 93 (44%) patients, obesity (BMI more than 30 kg/m²) – in 81 (38%) patients.

Therapy taken: antiplatelet agents – 190 (90%) patients, beta-blockers – 169 (80%) patients, angiotensin converting enzyme inhibitors and / or angiotensin II receptor antagonists II-148 (70%), statins – 176 (83%), calcium channels blockers – 52 (25%) patients, nitrates – 64 (30%) patients, diuretics – 36 (17%) patients, anticoagulants - 14 (7%) patients, antiarrhythmics – 9 (4%) patients.

Indicator values of Vector cardiography in patients with CHD and healthy individuals of different sex are presented in Table 2.

In patients with CHD, the VG module and VG-X, VG-Y, VG-Z components were significantly smaller, and the QRS-T angle was significantly higher than in healthy individuals of the same sex. In patients with CHD, there was no difference in Vector cardiography indicator depending on the sex of patients. At the same time, in

Table 1. Characteristics of patients at the time of examination

Characteristic	Value
Age, years	62,12 $\pm$ 9,81
Male	165 (77,8%)
Arterial hypertension	188 (88,7%)
Hyperlipidemia	112 (52,8%)
Diabetes	35 (16,5%)
chronic heart failure	21 (9,9%)
Myocardial infarction in anamnesis	128 (60%)
percutaneous coronary intervention (PCI) in anamnesis	64 (30%)
Aortocoronary bypass surgery/ Mammarocoronary bypass surgery in anamnesis	11 (5%)
Heart rate, beats per minute	64 [58; 70]
Current smoking	48 (22,7%)
Smoking in the anamnesis	72 (34,1%)
Body mass index (BMI), kg / m ²	29 [26; 31]

Table 2. Indicator values of Vector cardiography in patients with CHD and healthy individuals of different sex

	Norm		CHD	
	Male	Female	Male	Female
VG, ms	86,1±24,9	76,6±13,3	62,5±29,5*	58,0±22,8*
VG-X, ms	47,3±16,3	42,3±8,8	26,4±21,0*	25,4±20,3*
VG-Y, ms	28,0±9,3	29,0±10,7	13,4±16,9*	16,9±14,7*
VG-Z, ms	35,0±12,9	25,1±11,8#	20,5±28,6*	15,4±23,2*
QRS-T angle, degrees	52,6±24,2	49,0±19,9	76,8±41,5*	69,3±42,7*

* $p < 0.05$ compared with the norm group

$p < 0.05$ compared to healthy men

Table 3. QRS-T angle (in degrees) in patients with CHD with the presence and absence of concomitant diseases

	arterial hypertension	hyperlipidemia	diabetes mellitus	chronic heart failure
Yes	77,0 [46,0; 106,5]	79,9±42,8	90,1±47,0	92,4±50,1
No	60,0±45,5*	69,8 [42,0; 93,0]*	72,1±40,1*	73,2±40,4*

* $p < 0,05$

healthy women, the VG-Z component was significantly less than in healthy men.

In patients with CHD, weak but significant negative correlations of the VG module with age of patients were found ($r = -0.17$, $p = 0.01$) as well as VG-Y with age of the patients ($r = -0.16$, $p = 0,02$) and VG module with heart rate ($r = -0.19$, $p = 0.01$), also VG-X with heart rate ($r = -0.16$, $p = 0.02$) and a weak positive correlation of the QRS-T angle with heart rate ($r = 0.21$, $p < 0.01$). In healthy individuals, significant negative correlations of VG module with HR ($r = -0.55$; $p < 0.01$), VG-X with HR ($r = -0.54$; $p < 0.01$) and VG-Z with HR ($r = -0.40$; $p < 0.01$) were revealed.

The presence of arterial hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus and CHD was associated with large values of the QRS-T angle compared to patients without the indicated forms of pathology (Table 3).

The presence of concomitant diabetes was associated with a significant decrease in the VG and VG-X module: the VG module in patients with CHD with diabetes mellitus 47.4±25.4 ms, without diabetes 64.3±27.9 ms, $p < 0.01$; VG-X in patients with CHD with diabetes 20,2±16,9 ms, without diabetes 27,3 [14,0; 42,0] ms, $p < 0.05$. The presence of chronic heart failure was associated with a significant decrease in VG-X: in patients with CHD with chronic

heart failure 14.6±24.3 ms; in patients with CHD without CHF 27.4±20.1 ms, $p < 0.01$.

There were no statistically significant differences in Vector cardiography indicator depending on the presence or absence of a history of aortocoronary bypass surgery/ mammarocoronary bypass surgery in anamnesis and percutaneous intervention, and also depending on smoking.

Of the 128 patients who had a history of myocardial infarction, 62 (48.4%) had myocardial infarction of the inferior localization, 48 (37.5%) had anterior localization; 18 (14.1%) patients had a history of myocardial infarction without a Q wave.

Values of Vector cardiography indicator in patients with CHD, depending on the presence in the anamnesis of myocardial infarction are given in Table 4.

Thus, in patients who had a history of myocardial infarction with anterior location, compared with patients without myocardial infarction, the VG module and its components VG-X and VG-Z were significantly decreased and the QRS-T angle was increased. In patients who had a history of myocardial infarction of the inferior-posterior localization, compared with patients without myocardial infarction, the VG-Y component was significantly decreased and the VG-Z component was increased.

Figure 1 shows synthesized orthogonal ECG, vectorcardiograms and decartograms of repolarization acceleration (dipolar maps of the ventricular gradient) of a practically healthy man and patients who underwent myocardial infarction of the inferior and anterior localization.

The results of the ROC analysis of the separation of patient groups with the presence and absence of Q-forming myocardial infarctions in anamnesis are presented in Table 5.

A significant decrease in the VG module in patients with angina pectoris of the III FC was found in comparison with the II FC: 58.9±27.0 ms and 70.9±27.7 ms, respectively; $p < 0.01$. There were no other statistically significant differences in Vector cardiography indicator in patients with stress angina II, III, and IV FC and patients with unstable (first-ever) angina pectoris.

Values of Vector cardiography indicator in patients with CHD in relation to body mass index (BMI) are presented in Table 6.

DISCUSSION

Estimation of the prognosis and, accordingly, risk stratification is an important task in the treatment of patients with CHD. On the one hand, it is important to identify patients with more severe forms of the disease in time, who need more intensive examination and treatment, including myocardial revascularization. On the other hand, it is also important to identify patients with milder forms of the disease in order to avoid excessive invasive and non-invasive tests and revascularization procedures.

Table 4. The values of Vector cardiography indicator in patients with CHD, depending on the presence in the anamnesis of myocardial infarction

	VG, ms	VG-X, ms	VG-Y, ms	VG-Z, ms	QRS-T angle, degree
without MI	60,8±23,8	32,2±16,8	17,2±11,7	22,6±16,5	69,6±36,7
MI without Q wave	64,8±24,0	27,7±16,1	18,8±14,4	22,2±28,6	84,7±44,1
MI of lower back localization	71,5±31,6	30,7±21,6	5,7±15,4 ^{1,2}	33,2±29,3 ¹	68,8±42,0
MI of front localization	48,6±27,5 ^{1,3}	9,2±18,9 ^{1,2,3}	17,9±21,3 ³	-5,2±24,9 ^{1,2,3}	89,2±46,0 ¹

¹ – $p < 0.05$ compared to the group without MI

² – $p < 0.05$ compared to the group without Q wave

³ – $p < 0.05$ in comparison with the MI group of the inferior-posterior localization

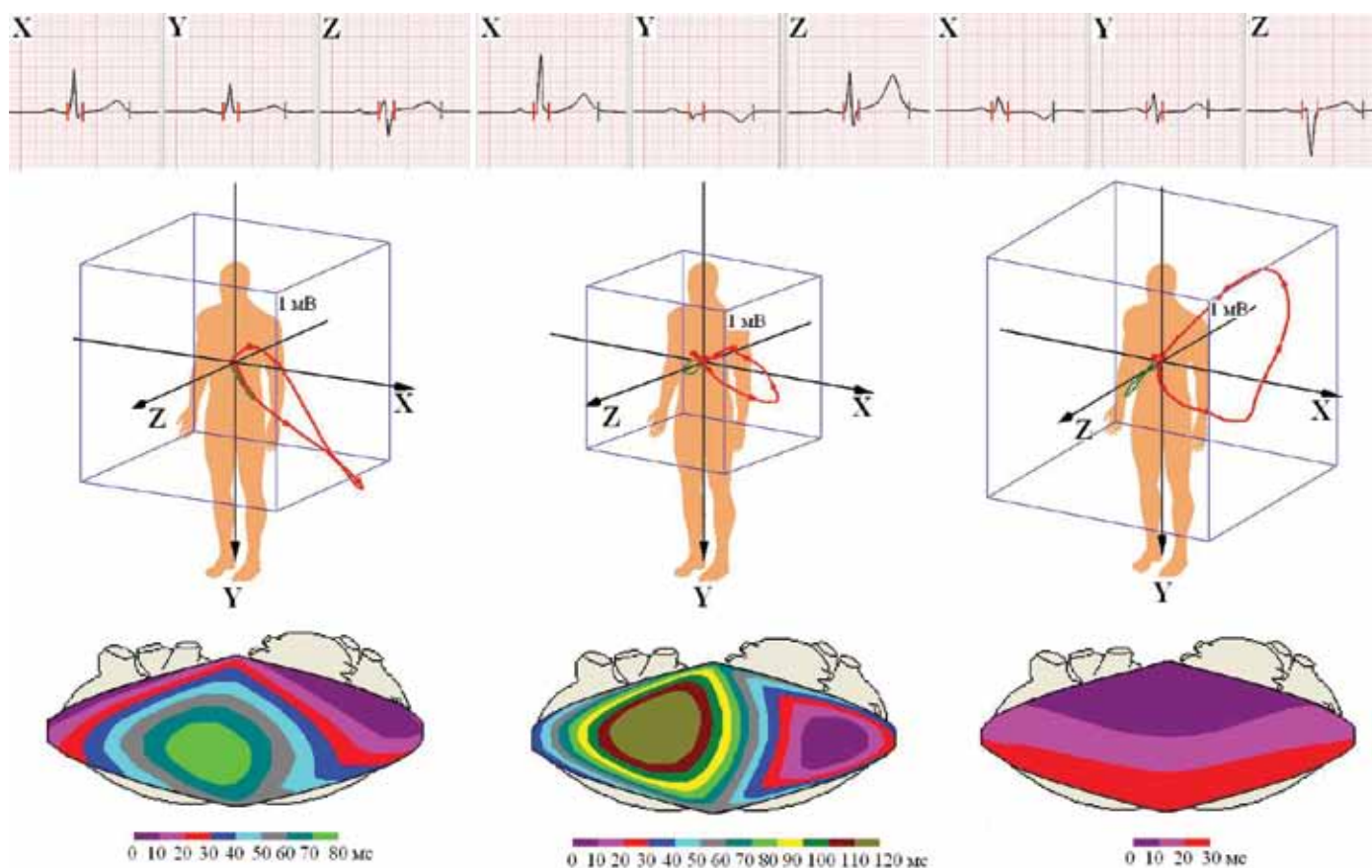


Figure 1. Synthesized orthogonal ECG, vectorcardiograms and decartograms of repolarization acceleration (dipole map of the ventricular gradient) of a practically healthy male of 60 y.o.; a patient of 45 y.o., who underwent a myocardial infarction of the inferior-posterior localization and a patient of 48 y.o. who underwent a myocardial infarction of anterior localization

In recent years, a number of studies have demonstrated the prognostic value of the QRS-T spatial angle for cardiovascular complications and mortality in different groups.

Table 5. Results of ROC-analysis of the separation of patient groups with the presence and absence of Q-forming myocardial infarctions in the anamnesis

	MI of inferior-posterior localization	MI of anterior localization	
Threshold value, ms	VG-Y $\leq$ 10	VG-X $\leq$ 14	VG-Z $\leq$ 10
Sensitivity, %	63	67	77
Specificity, % (CHD without MI)	75	85	79
Specificity, % (norm)	74	96	96
AUC (CHD without MI)	0,72 $\pm$ 0,04	0,81 $\pm$ 0,04	0,83 $\pm$ 0,04
AUC (norm)	0,90 $\pm$ 0,03	0,94 $\pm$ 0,03	0,90 $\pm$ 0,03

AUC is the area under the ROC curve

The increased QRS-T angle was an independent predictor of cardiovascular mortality and all-cause mortality in patients referred for stress echocardiography with confirmed or suspected CHD [5]. Taking into account the QRS-T angle, the assessment of the risk of sudden cardiac death in patients with acute coronary syndrome was made more accurate than using standard risk factors [6].

It is believed that the angle QRS-T and VG are indicators of the global electrical heterogeneity of the myocardium and depend on the difference in duration and form of action potentials in different areas of the ventricular myocardium. Normally, the main contribution to their formation is made by the difference in the duration of action potentials in the subepicardial, subendocardial and middle layers of the ventricular myocardium [7]. In conditions of pathology, a change in the form and duration of the action potential in the ischemia zone, as well as the processes of electrical remodeling, which are caused by changes in the ion channels and intercellular connections, may have a significant effect on the change in VG [8].

The values of vector cardiography indicators in healthy individuals, obtained in this study, were very close to those described earlier using the real system of orthogonal leads of McFee-Parungao [9].

Table 6. Values of Vector cardiography indicator in patients with CHD in relation to BMI

	VG, ms	VG-X, ms	VG-Y, ms	VG-Z, ms	QRS-T angle, degree
BMI <25 kg/m ²	72,7 $\pm$ 25,5	33,1 $\pm$ 18,6	19,7 $\pm$ 18,7	25,3 $\pm$ 27,1	55,7 $\pm$ 31,0
BMI 25-30 kg/m ²	64,8 $\pm$ 27,6	27,7 $\pm$ 19,3	16,4 $\pm$ 14,9	19,2 $\pm$ 31,1	70,1 $\pm$ 35,6
BMI >30 kg/m ²	52,9 $\pm$ 27,1 ^{1,2}	21,9 $\pm$ 22,5 ¹	8,7 $\pm$ 15,3 ^{1,2}	16,7 $\pm$ 23,1	87,7 $\pm$ 47,5 ^{1,2}

¹ - $p < 0.05$ compared with the BMI group <25 kg/m²

² - $p < 0.05$ as compared to the BMI group of 25-30 kg/m²

In this case, the differences in the VG-Z component in patients of different sex and the dependence of the modulus and components of VG on heart rate were confirmed [10]. In our previous work, differences in the values of the VG-Y component in healthy individuals older and younger than 40 years were demonstrated [11]. In healthy adults of a more mature age, the dependence of vector cardiography indicators on age was not revealed. In patients with coronary heart disease, the correlations between the vector cardiography and heart rate values were significantly weaker than in healthy individuals. Apparently, other factors have a stronger effect on these indicators in CHD patients.

In this study, in patients with CHD, higher values of the QRS-T angle were associated with the presence of concomitant arterial hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus, chronic heart failure, and obesity. This is consistent with the data of other studies on the relationship between the increase in the QRS-T angle with high blood pressure values [12, 13], the level of glycosylated hemoglobin and low-density lipoprotein cholesterol [14, 15]. The relationship between the QRS-T angle and the body mass index in patients with metabolic syndrome was also described [15]. It is known that in individuals with established diagnosis of CHD, the traditional risk factors for the development of CHD – hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, obesity – have an adverse effect on the prognosis, presumably because of their effect on the progression of atherosclerosis. Changes in vector cardiography indicators in such individuals may be associated with other hemodynamic conditions of heart function in conditions of high arterial stiffness, but this issue requires further study.

When comparing vector cardiography indicators with magnetic resonance imaging of the heart in patients aimed at cardioverter-defibrillator implantation [16], the QRS-T angle was increased in patients with postinfarction cardiosclerosis, and also correlated with increased left ventricular mass, its dilatation, and reduction of the ejection fraction. The same authors found an increase in VG azimuth in patients with postinfarction cardiosclerosis, but they did not take into account the localization of postinfarction cardiosclerosis. In our group, a significant increase in the QRS-T angle was observed in the presence of anterior myocardial infarction in the anamnesis, but not in the inferior-posterior localization. Changes in the orientation of VG in myocardial infarctions of different locations were different: in the presence of anterior myocardial infarction in the anterior history, VG-X and VG-Z components were reliably reduced; and with inferior localization, the component VG-Y is reduced and the VG-Z component is increased. These changes may be due to changes in the shape and duration of action potentials in the zones of chronic myocardial ischemia.

Comparison of vector cardiography indicators in patients with chronic coronary artery disease with data from instrumental survey methods will be the subject of our further research.

CONCLUSION

Recently, more attention has been paid to the search for early predictors of adverse outcomes of cardiovascular diseases. One of them, along with other electrocardiographic indicators, include spatial QRS-T angle and VG. Although these indicators have been proposed for a long time, and their prognostic significance has been proved in a number of studies, the exact mechanisms underlying their changes remain insufficiently clear.

In our work, the QRS-T angle and VG are compared with the clinical data in patients with chronic coronary artery disease. It turned out that in these patients, the pathological values of the QRS-T angle are associated with the presence of traditional risk

factors such as arterial hypertension, hyperlipidemia, diabetes, obesity, as well as concomitant CHF and myocardial infarction of anterior localization.

Changes in VG were different depending on the localization of myocardial infarction and allowed with a sufficiently high sensitivity and specificity to diagnose myocardial infarctions of anterior and inferior-posterior localization.

Apparently, in patients with chronic coronary artery disease, the presence of pathological changes in the QRS-T angle and VG indicates a more severe clinical condition of the patient. The precise mechanisms of these changes and, in particular, their comparison with the data of instrumental survey methods, require further study.

REFERENCES

1. Shalnova S.A., Deev A.D., Kapustina A.V., et al. Coronary heart disease in persons older than 55 years. Prevalence and prognosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2014; 13 (4): 21–28. [in Russian]
2. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013 Oct;34(38):2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehd296.
3. Sakhnova TA, Blinova EV, Yurasova ES. The spatial QRS-T angle and ventricular gradient: diagnostic and prognostic value. *Kardiologicheskiy vestnik (Cardiologic Herald)*. 2017; 2: 70–75. [in Russian]
4. Trunov V G, Aidu E A, Blinova EV, Sakhnova TA. Synthesis of McFee-Parungao corrected orthogonal lead system signals from 12 lead electrocardiogram. *Meditinskiy alfavit. Sovremennaya funktsional'naya diagnostika (Medical alphabet. Modern functional diagnostics)*. 2017; 14 (311): 16 – 20. [in Russian]
5. Lipton JA, Nelwan SP, van Domburg RT, et al. Abnormal spatial QRS-T angle predicts mortality in patients undergoing dobutamine stress echocardiography for suspected coronary artery disease. *Coronary Artery Dis* 2010; 21: 26–32. doi: 10.1097/MCA.0b013e328332ee32
6. Lingman M, Hartford M, Karlsson T, et al. Value of the QRS-T area angle in improving the prediction of sudden cardiac death after acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 2016; 218: 1–11. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.05.005
7. Cohen IS, Mathias RT. The renin-angiotensin system regulates transmural electrical remodeling in response to mechanical load. *Prog Biophys Mol Biol*. 2016 Dec;122(3):187–201. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2016.09.004
8. Cutler MJ, Jeyaraj D, Rosenbaum DS. Cardiac electrical remodeling in health and disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2011 Mar; 32(3): 174–80. doi: 10.1016/j.tips.2010.12.001
9. Blinova EV, Sakhnova TA, Atkov OYu, et al. Mapping of repolarization duration in normal subjects by Decarto technique. *International journal of bioelectromagnetism*, 2002,4(2):323–324. <http://www.ijbem.org/volume4/number2/140.htm>
10. Scherptong RW, Henkens IR, Man SC, et al. Normal limits of the spatial QRS-T angle and ventricular gradient in 12-lead electrocardiograms of young adults: dependence on sex and heart rate. *J Electrocardiol*. 2008; 41(6): 648–655. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2008.07.006
11. Blinova EV, Sakhnova TA, Kozhemyakina ESh, et al. Changes

- in vectorcardiographic and decartografic parameters of ventricular repolarization as a function of age in healthy individuals. *Functional diagnostics*, 2008, spec. issue, №2, p. 44. [in Russian]
12. Atsma F, Bartelink ML, van der Schouw YT, et al. Elevated blood pressure and electrocardiographic frontal T axis and spatial QRS-T angle changes in postmenopausal women. *J Electrocardiol.* 2008; 41(4): 360-364. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2008.01.001
13. Dilaveris P., Gialafos E., Pantazis A., et al. The spatial QRS-T angle as a marker of ventricular repolarisation in hypertension. *J Hum Hypertens.* 2001; 15(1):63-70.
14. Voulgari C, Moyssakis I, Perrea D, et al. The association between the spatial QRS-T angle with cardiac autonomic neuropathy in subjects with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2010; 27(12): 1420-1429. doi: 10.1111/j.1464-5491.2010.03120.x
15. Voulgari C, Tentolouris N, Papadogiannis D, et al. Increased left ventricular arrhythmogenicity in metabolic syndrome and relationship with myocardial performance, risk factors for atherosclerosis, and low-grade inflammation. *Metabolism.* 2010; 59(2): 159-165. doi: 10.1016/j.metabol.2009.06.028
16. Shi B, Ferrier KA, Sasse A, et al. Correlation between vectorcardiographic measures and cardiac magnetic resonance imaging of the left ventricle in an implantable cardioverter defibrillator population. *J Electrocardiol.* 2014; 47(1): 52-58. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2013.06.018

Accepted for publication: 05.08.2018

**Авалян А.А., Саидова М. А., Ощепкова Е. В., Чазова И.Е.**

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЫЯВЛЕНИЮ РАННЕЙ СУБКЛИНИЧЕСКОЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ, У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

РЕЗЮМЕ

В последние десятилетия в развитых странах мира были достигнуты успехи в лечении рака молочной железы (РМЖ), как в силу раннего выявления рака, так и благодаря использованию современных методов лечения (таргетная и химиотерапия, лучевая терапия и хирургическое лечение). В связи с этим, увеличилось время безрецидивного течения онкозаболевания и продолжительность жизни больных. Однако ряд противоопухолевых препаратов, применяемых при лечении РМЖ, обладает кардиотоксичностью [1]. Показано, что сердечно-сосудистые заболевания являются второй ведущей причиной смертности среди женщин, перенесших РМЖ [27]. Снижение систолической функции сердца является наиболее распространенным проявлением кардиотоксичности противоопухолевой терапии [7]. К другим проявлениям кардиотоксичности относятся артериальная гипертензия (АГ), острый коронарный синдром, аритмии и тромбозы. В последние годы для выявления

кардиотоксичности противоопухолевой терапии применяются такие методы, как электрокардиография (ЭКГ); эхокардиографии (ЭхоКГ) с классическим определением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по методу Simpson's biplane и показателя глобальной продольной деформации ЛЖ (GLS) по данным технологии недоплеровского изображения миокарда в двумерном режиме (2D Speckle Tracking Imaging); определение уровня биомаркеров повреждения миокарда и магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца.

Таким образом, ранняя диагностика и своевременное выявление кардиотоксических эффектов противоопухолевых препаратов при лечении женщин РМЖ являются одними из задач сформировавшегося в последние годы направления в медицине – кардиоонкологии [1].

Ключевые слова: кардиоонкология, артериальная гипертензия, кардиотоксичность, технология спекл трекинг, химиотерапия, рак молочной железы.

Сведения об авторах:

Чазова Ирина Евгеньевна	Директор института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, академик РАН, профессор, д.м.н.
Саидова Марина Абдулатиповна	Руководитель отдела ультразвуковых методов исследования ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, д.м.н., профессор
Ощепкова Елена Владимировна	Руководитель Отдела Регистров сердечно-сосудистых заболеваний и координации и мониторинга научных программ ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, д.м.н., профессор
Автор, ответственный за связь с редакцией: Авалян Ани Ашотовна	Аспирант отдела ультразвуковых методов исследования ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, e-mail: ani_avalian@mail.ru, 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д.15А.

✉ ani_avalian@mail.ru

Для цитирования: Авалян А.А., Саидова М. А., Ощепкова Е. В., Чазова И.Е. Современные подходы к выявлению ранней субклинической кардиотоксичности, индуцированной химиотерапией, у больных раком молочной железы. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Сентябрь 20; 3:50-55 [Trans. into Eng. ed.: Avalyan A.A., Saidova M.A., Oshchepkova 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]

АКТУАЛЬНОСТЬ

В структуре злокачественных новообразований РМЖ является наиболее распространенным видом рака у женщин во всем мире [22]. Ранняя диагностика рака и достижения современной терапии привели к более длительной ремиссии заболевания и продлению продолжительности жизни больных РМЖ. Однако ряд противоопухолевых препаратов обладает кардиотоксичностью. К факторам риска развития кардиотоксичности относятся [5,7]:

- кумулятивная доза химиопрепарата;
- возраст больного (> 65 лет и <18 лет);
- женский пол;
- наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ);
- тип химиопрепарата;
- общая доза, режим и путь введения химиопрепарата;
- одновременное введение других кардиотоксических препаратов;
- сочетание химиотерапии с лучевой терапией;
- облучение средостения в анамнезе.

Артериальная гипертензия (АГ), являясь одним из наиболее распространенных ССЗ, часто сопровождает течение онкозаболевания. В Российской Федерации, по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ (Эпидемиология Сердечно-сосудистых заболеваний в регионах), АГ выявлена у 45,4% мужчин и 41,6% женщин [21]. По данным госпитального Регистра злокачественных онкологических заболеваний, в который было включено 17712 больных, АГ была наиболее частым сопутствующим заболеванием (38%) у онкологических больных [20]. Для АГ и злокачественных новообразований определены общие факторы риска, среди которых □ малоподвижный образ жизни, ожирение, курение, злоупотребление алкоголем и др. [20]. Увеличение продолжительности жизни людей, достигающих старческого возраста способствует росту сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний.

Помимо токсического воздействия на миокард, химиотерапия может поражать сосудистую стенку артерий. По данным Paaladinesh Thavendiranathan повышение жесткости артерий является одним из ранних проявлений вазотоксического эффекта химиотерапии, которая является причиной прогрессирования АГ или ее развития на фоне лечения [19].

В метаанализе, проведенном Rapra с соавт., включившем 12656 больных с онкологическими заболеваниями различной локализации, получавших лечение бевацизумабом, частота индуцированной АГ составила 23,6%, из которых 7,9% соответствовали 2 или 3 степени АГ [23]. Таким образом, АГ является одним из осложнений химиотерапии. В то же время, наличие исходной АГ или ее развитие в процессе химиотерапии является одним из факторов риска развития кардиотоксичности.

Среди механизмов кардиотоксичности, индуцированной химиотерапией, различают:

- прямое токсическое действие на кардиомиоциты;
- воздействие на систему коагуляции;
- аритмогенный эффект (чаще - путем удлинения интервала QT);
- гипертензивное действие;
- неспецифическое воспаление миокарда и / или перикарда [6].

По повреждающему действию на миокард химиопрепараты делятся на два типа [4]:

К I типу относятся препараты с прямым токсическим воздействием на сердце, что приводит к апоптозу кардиомиоцитов и, как следствие, к необратимой дисфункции миокарда

ЛЖ. Данный тип характерен для антрациклинов, при лечении которыми риск развития кардиотоксичности зависит от кумулятивной дозы.

К II типу относятся препараты, при лечении которыми развивается кардиотоксичность, которая имеет обратимый характер. Для препаратов II типа, в отличие от I типа, не характерна зависимость от кумулятивной дозы, одним из таких химиопрепаратов является трастузумаб.

Наибольшим цитотоксическим действием обладают антрациклины, моноклональные антитела, ингибиторы тирозинкиназы, алкилирующие препараты и интерферон альфа [2-4].

В связи с высокой эффективностью при лечении злокачественных новообразований различной локализации антрациклины включены во многие схемы лечения онкологических заболеваний. С увеличением дозы антрациклинов увеличивается риск развития дисфункции миокарда ЛЖ, что определяет неблагоприятный прогноз для больного, перенесшего онкозаболевание, в плане развития симптомов сердечной недостаточности (СН). В ряде исследований было продемонстрировано, что 5% частота СН ассоциировалась с кумулятивной дозой доксорубина, равной 400 мг/м², риск СН возрастал до 48% при кумулятивной дозе доксорубина 700 мг/м². Установлена значительная вариабельность в ответ на лечение антрациклинами у онкологических больных [7].

По времени развития дисфункции миокарда ЛЖ при лечении антрациклинов содержащими противоопухолевыми препаратами у больных РМЖ различают острое и хроническое поражение миокарда [6, 11]. Острая кардиотоксичность обычно проявляется в виде различных наджелудочковых нарушений ритма сердца, неспецифическими изменениями на ЭКГ (удлинение интервала QT и QT скорректированный) и преходящей бессимптомной дисфункцией ЛЖ (снижение ФВЛЖ) [6]. Показано, что острая кардиотоксичность развивается в менее чем в 1% случаев после инфузии химиопрепарата и обычно обратима. Хроническая кардиотоксичность может возникнуть в течение первого года после завершения противоопухолевого лечения (ранняя кардиотоксичность) или позже (поздняя кардиотоксичность) [7].

Предшествующей развитию хронической СН при проведении химиотерапии кардиотоксическими препаратами может быть период субклинического поражения миокарда ЛЖ, которая не проявляется симптомами СН и не выявляется с помощью традиционного определения фракции ФВЛЖ по методу Simpson's biplane.

Таким образом, кардиотоксичность у больных РМЖ может варьировать от субклинической дисфункции миокарда ЛЖ до необратимой СН с фатальным исходом [6]. В связи с чем, при проведении химиотерапии мониторинг структурно-функционального состояния ЛЖ и уровня АД у онкологических больных для выявления субклинической дисфункции миокарда ЛЖ и разработке мер по кардиопротекции является актуальным.

МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ

По данным европейских и российских рекомендаций [7, 25] (далее рекомендации) основными методами диагностики кардиотоксичности являются: электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), определение биомаркеров повреждения миокарда и магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца.

Электрокардиография. Всем больным с онкологическими заболеваниями рекомендуется проведение ЭКГ до начала и после лечения противоопухолевыми химиопрепаратами.

Кардиотоксичность химиотерапии может проявляться в виде тахикардии, изменения сегмента ST-T, нарушениями ритма и проводимости, а также удлинением продолжительности интервала QT [7]. Показано, что из всех химиопрепаратов чаще наблюдается удлинение интервала QT при лечении триоксидом мышьяка, который применяется для лечения некоторых лейкозов и миеломах [8]. Удлинение интервала QT может быть вызвано не только противоопухолевыми препаратами, а также электролитными нарушениями, приемом противорвотных лекарственных средств, антибиотиков и др. [9].

Эхокардиография. В выявлении субклинической кардиотоксичности большую роль представляет ЭхоКГ. У онкологических больных в ходе подготовки к химиотерапии, во время и после терапии рака рекомендуется проведение ЭхоКГ как одного из наиболее информативных методов диагностики структурно-функционального состояния сердца [9, 10]. В клинической практике для выявления кардиотоксичности применяются, прежде всего, общепринятые показатели, в частности, ФВЛЖ по методу Simpson's biplane. В различных исследованиях использовались разные пороговые значения для определения клинически значимого снижения ФВЛЖ. Так, по данным Американского общества эхокардиографии и Европейской ассоциации по визуализирующим методом в кардиологии, снижение ФВ ЛЖ более 10% от исходного уровня и ниже 53% являются признаками развития кардиотоксичности на фоне проведения химиотерапии [11]. По данным рекомендаций, принятых на Европейском обществе кардиологов [7], снижение ФВ ЛЖ более 10% от исходного уровня и ниже 50% являются критериями кардиотоксичности. Некоторые авторы определяли кардиотоксичность противоопухолевой терапии как снижение ФВЛЖ $\geq 5\%$ от исходного уровня у больных с симптомами СН и ФВ ЛЖ $\geq 10\%$ – у больных с отсутствием симптомов СН и ФВ ЛЖ $< 55\%$ [26]. Минимизация ошибок в определении ФВЛЖ, которая может иметь место в практике врача, нивелируются экспертным классом УЗИ аппарата, квалификацией специалиста, проведением исследования одним и тем же врачом [7].

Показано, что ФВ ЛЖ не достаточно чувствительна для выявления ранних субклинических изменений сократительной функции миокарда [13]. В связи с этим в последнее время большое внимание уделяется новым эхокардиографическим технологиям – недоплеровского изображения миокарда в двумерном и трехмерном режимах (2D и 3D Speckle Tracking Imaging) [7,18,25]. Получены предварительные данные, что эти методы позволяют выявлять ранние изменения, предшествующие снижению ФВ ЛЖ и развитию симптомов СН [18].

Технология недоплеровского изображения миокарда в двумерном режиме применяется для оценки параметров деформации ЛЖ. Под деформацией понимают изменение длины мышечного волокна в течение сердечного цикла, измеряемое в процентах (%). Метод основан на анализе движения черных или белых пятен (speckle) на стандартном эхокардиографическом изображении в двумерном режиме (В-режим) в течение сердечного цикла с помощью специального программного обеспечения. Положение каждого пятна определяется и прослеживается на последовательных кадрах. Качество визуализации обеспечивается высокой частотой смены кадров (50-100кадр/сек). Путем покадрового отслеживания определяется расстояние, на которое перемещается пятно от кадра к кадру и, учитывая частоту смены кадров – скорость движения пятна. Сегменты с плохим качеством изображения исключаются из анализа программным обеспечением. В

программном обеспечении заложено построение кривых деформации для каждого сегмента миокарда. Таким образом, по движению пятнистых структур получают данные о деформации всех участков миокарда, оцениваются продольная, радиальная и циркулярная деформации миокарда [12].

Ограничением метода является невозможность его проведения у больных с нарушениями ритма сердца [12]. Важно отметить, что для правильного и оптимального определения границ эндокарда необходима хорошая визуализация и высокое качество двумерных изображений.

На сегодняшний день из всех показателей деформации ЛЖ наиболее изученным является показатель продольной глобальной деформации (GLS), который оценивается из трех верхушечных позиций и представляет топографию 17 анализируемых сегментов ЛЖ в виде так называемого “бычьего глаза”. До настоящего времени не существует общепринятых нормативов для этого показателя, который зависит от возраста, пола больных, используемого эхокардиографического прибора [11]. Вместе с тем, рядом исследователей в ходе выполненных работ у здоровых лиц были установлены средние значения для показателя GLS, которые составляют $> -20,0\%$ [11]. Согласно рекомендациям, диагностическим критерием развития субклинической кардиотоксичности считается снижение показателя GLS от исходного уровня более 15% [7]. Ряд авторов полагают, что показатель GLS до химиотерапии и после лечения противоопухолевыми препаратами даст возможность выявлять раннюю кардиотоксичность до выраженного снижения ФВЛЖ и развития симптомов СН [7,10]. В исследовании Stoodley с соавт. проведена сравнительная оценка ФВ ЛЖ и показателя глобальной продольной деформации ЛЖ у женщин с РМЖ до химиотерапии и через неделю после ее окончания. Было показано статически значимое снижение показателя GLS, в то время как ФВЛЖ достоверно не менялась [14]. Похожие результаты были получены в исследовании A. Boyd с соавт., в котором также было показано статистически значимое снижение показателя GLS при проведении химиотерапии, при этом ФВ ЛЖ снижалась, но оставалась в пределах нормальных значений [15].

Вместе с тем, ограниченное число исследований и отсутствие убедительных доказательств значимости снижения показателя GLS при проведении химиотерапии у онкологических больных пока не дает основания для прерывания лечения или уменьшения дозы химиопрепарата, основываясь только на снижении этого показателя [7].

Технология недоплеровского изображения миокарда в трехмерном режиме, в отличие от двумерного режима, позволяет провести одновременную оценку всех параметров деформации ЛЖ (глобальная продольная, циркулярная и радиальная), что значительно упрощает процедуру выявления деформации. С помощью данной технологии также определяется новый параметр деформации – Global Area Strain (GAS). Предполагается, что трехмерный режим недоплеровского изображения миокарда позволит провести более полный анализ состояния функции ЛЖ у больных РМЖ при проведении химиотерапии [18]. В литературе имеются единичные данные по применению технологии недоплеровского изображения миокарда в трехмерном режиме у больных РМЖ. В исследовании Ciro Santoro с соавт. проведено изучение деформационных свойств миокарда ЛЖ по данным двумерного и трехмерного режимов технологии недоплеровского изображения у 100 женщин РМЖ, получающих антрациклин содержащую химиотерапию. Авторы отметили снижение всех па-

ческого критерия субклинической кардиотоксичности. Исследование в трехмерном режиме показало более выраженное снижение всех параметров деформации на фоне проведения химиотерапии: показатель GLS снизился на 60,0%, показатель GCS – на 41,0%, показатель GRS – на 50,0% и GAS – на 48,0% от исходного уровня. Таким образом, у данной больной трехмерный режим оказался более эффективным в выявлении субклинической кардиотоксичности при проведении химиотерапии.

Биомаркеры повреждения миокарда. В последние годы в кардиоонкологии с целью оценки риска развития кардиотоксичности на фоне противоопухолевой терапии используются сердечные биомаркеры: высокочувствительные тропонины и натрийуретические пептиды.

В диагностике инфаркта миокарда в качестве чувствительных и специфических диагностических маркеров широко используются сердечные тропонины, такие как тропонин Т (TnT) и тропонин I (TnI). Эти биомаркеры стали также использовать для выявления кардиотоксичности, индуцированной химиотерапией. В литературе имеются данные о чувствительности тропонинов в зависимости от применяемой дозы химиопрепарата. Показано, что повышение тропонинов при лечении злокачественных новообразований связано с лечением высокими дозами антрациклинов [16]. Однако в исследовании Sawaya и Ку с соавт. было показано, что сердечные тропонины имеют прогностическую ценность в плане риска развития кардиотоксичности у больных РМЖ, получающих умеренные дозы антрациклинов в сочетании с трастузумабом. Повышение тропонинов ассоциировалось с отсроченным развитием симптомов СН [17]. На сегодняшний день не определен уровень диагностически значимого повышения высокочувствительных тропонинов, как маркеров риска развития кардиотоксичности во время и после химиотерапии.

При химиотерапии в качестве маркера кардиотоксичности также используются натрийуретические пептиды (предсердный натрийуретический пептид (ANP), мозговой натрийуретический пептид (BNP) и пептид-предшественник (pro-BNP)). Натрийуретические пептиды представляют собой пептидные гормоны, которые стимулируют натрийурез в ответ на избыточное механическое напряжение или перегрузку объемом полостей сердца [16]. В исследовании Feola с соавт. было выявлено повышение уровня NT-pro BNP на протяжении двух лет после лечения антрациклин содержащими химиопрепаратами. Повышение натрийуретических пептидов авторы связывают со снижением ФВ ЛЖ $\geq 10\%$ [24].

Вместе с тем, повышение концентрации биомаркеров указывает на повышенный риск развития кардиотоксичности. В настоящее время нет доказательств для прерывания или отмены химиотерапии, основываясь только на повышении уровня сердечных биомаркеров в процессе лечения [7].

Больные с бессимптомным снижением ФВ ЛЖ, соответствующего определению кардиотоксичности, особенно с сопутствующим повышением натрийуретических пептидов, согласно рекомендациям ЕОК (2016), могут быть рассмотрены как больные со структурным заболеванием сердца с сохранной ФВ ЛЖ, которые требуют мониторингирования структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ [7].

МРТ – один из современных информативных методов оценки структурно-функционального состояния сердца. Метод позволяет оценить объемы полостей сердца, сократительную функцию миокарда, толщину стенок и др. В связи с чем, данный метод является перспективным в оценке субклиниче-

ской кардиотоксичности. В литературе имеются единичные исследования, в которых показано, что при химиотерапии в кардиомиоцитах развиваются признаки воспаления, которые, как предполагают авторы, являются субклиническими признаками кардиотоксичности [19]. По данным рекомендаций, участки рубцевания и фиброза миокарда, полученные с помощью накопления гадолиния в позднюю фазу, возможно, также имеют прогностическое значение в развитии кардиотоксичности [7].

На сегодняшний день вопрос роли МРТ в диагностике кардиотоксичности противоопухолевого лечения является малоизученным и требует дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В выявлении субклинической кардиотоксичности классические методы определения систолической функции сердца являются недостаточно чувствительными. На сегодняшний день перспективными являются новые ЭхоКГ технологии не доплеровского изображения миокарда в двумерном и трехмерном режимах с определением деформационных свойств миокарда левого желудочка; МРТ, а также определение уровня биомаркеров повреждения миокарда (высокочувствительные тропонины и натрийуретические пептиды). Получены предварительные данные, что эти методы являются более чувствительными в выявлении ранней субклинической кардиотоксичности, а, следовательно, и проведения мер по своевременной кардиопротекции с целью улучшения прогноза и качества жизни больных РМЖ.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Yuand Jones. *Breast cancer treatment-associated cardiovascular toxicity and effects of exercise countermeasures. Cardio-Oncology* (2016) 2:1 DOI 10.1186/s40959-016-0011-5
2. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Канторова А.Ю. – Коморбидность сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний: проблемы диагностики кардиотоксических эффектов химио- и лучевой терапии. *Терапевтический архив*. 2015;87(9): 4-10 doi: 10.17116/terarkh20158794-10
3. А.А. Авалян, М.Ю. Кириллова, В.Н. Шитов, Е.В. Ощепкова, М.А. Саидова, М.Б. Стенина, И.Е. Чазова. 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
4. Fausto Pizzino, Giampiero Vizzari, Charles A. Bomzeretall. *Diagnosis of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity. Journal of Patient-Centered Research and Reviews* 8-13-2014: 121-127
5. D. Bovelli, G. Plataniotis, F. Roila. *Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology*. 21 (Supplement 5): 277–282, 2010
6. Maria Florescu et al. *Chemotherapy-induced Cardiotoxicity. A Journal of Clinical Medicine* 2013; 8(1): 59-67
7. Jose Luis Zamorano, Patrizio Lancellotti, Daniel Rodriguez Munˆoz, 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.

8. Lenihan DJ, Kowey PR. Overview and management of cardiac adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors. *Oncologist* 2013;18:900–908
9. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:2231–2247
10. Daher IN, Kim C, Saleh RR, Plana JC, Yusuf SW, Banchs J. Prevalence of abnormal echocardiographic findings in cancer patients: a retrospective evaluation of echocardiography for identifying cardiac abnormalities in cancer patients. *Echocardiography*. 2011;28:1061–7.
11. 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 Echocardiogr*. 2014;27:911–39
12. Sergio Mondillo, Maurizio Galderisi, Donato Mele, Matteo Cameli, MD et al. Speckle-Tracking Echocardiography: A New Technique for Assessing Myocardial Function. *J Ultrasound Med*. 2011; 30:71–8
13. 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
14. Stoodley PW, Richards DA, Boyd A, et al. Altered left ventricular longitudinal diastolic function correlates with reduced systolic function immediately after anthracycline chemotherapy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013 Mar;14(3): 228–34
15. Anita Boyd, Paul Stoodley, David Richards, et al. Anthracyclines induce early changes in left ventricular systolic and diastolic function: A single centre study- *PLoS One*. 2017 Apr 13;12(4):e0175544; 15.
16. 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. Ky B, Putt M, Sawaya H, French B, Januzzi JL Jr, Sebag IA et al (2014) Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol* 63(8):809–816
18. Ciro Santoro¹ 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
19. Paaladinesh Thavendiranathan et al. Cardiac MRI in the Assessment of Cardiac Injury and Toxicity From Cancer Chemotherapy. A Systematic Review. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:1080–1091, DOI:10.1161/CIRCIMAGING.113.000899
20. Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, et al. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA* 2004;291(20):2441–7.
21. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014; 10: 4–12.
22. Pedro Veronese, Denise Tessariol Hachul, Mauricio Ibrahim Scanavacca et al. Effects of anthracycline, cyclophosphamide and taxane chemotherapy on QTc measurements in patients with breast cancer. *PLOS ONE*. 2018; 2-10. doi.org/10.1371/journal.pone.0196763
23. Ranpura V, Pulipati B, Chu D, Zhu X, Whu S. Increase risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2010;23(5):460–8.
24. Feola M, Garrone O, Occelli M et al. Cardiotoxicity after anthracycline chemotherapy in breast carcinoma: effects on left ventricular ejection fraction, troponin I and brain natriuretic peptide. *Int J Cardiol*. 2011;148(2):194–198. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.09.564
25. Чазова И.Е., Тюлядин С.А., Виценя М.В. и др. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Часты. Системные гипертензии. 2017;14(3); 6–20
26. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby Metal. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*. 2002 Mar 1;20 (5):1215–21
27. M.A. Nicolazzi, A. Carnicelli, M. Fuorlo et al. Anthracycline and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2018; 22: 2175–2185

Принята к публикации: 24.07.2018



Avalyan A.A., Saidova M.A., Oshchepkova E.V., Chazova I.Ye.

MODERN APPROACHES TO DETECTING EARLY SUBCLINICAL CARDIOTOXICITY INDUCED BY CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

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

SUMMARY

In recent decades, developed countries of the world have made progress in the treatment of breast cancer, both because of the early detection of cancer and the use of modern methods of treatment (target therapy and chemotherapy, radiation therapy and surgical treatment). Due to this, the time of disease-free course of cancer and the duration of life of patients have increased. However, a number of antitumor drugs have cardiotoxicity [1]. It is shown that cardiovascular diseases are the second leading cause of death among women who have undergone breast cancer [27]. Reduction of systolic function of the heart is the most common manifestation of cardiotoxicity of antitumor therapy [7]. Other manifestations of cardiotoxicity include arterial hypertension (AH), acute coronary syndrome, arrhythmias and thromboses.

In recent years, methods such as electrocardiography (ECG); echocardiography (EchoCG) with the classical definition of the left ventricular ejection fraction (LVEF) by the method of Simpson's biplane and the global longitudinal strain of the left ventricular (GLS) using data from the 2D Speckle Tracking Imaging; determination of the level of biomarkers of myocardial damage and magnetic resonance imaging (MRI) of the heart have been used to detect the cardiotoxicity of antitumor therapy.

Thus, the early diagnosis and timely detection of cardiotoxic effects of antitumor drugs are among the tasks of cardiooncology – an area in medicine formed in recent years [1].

Key words: *cardiooncology, arterial hypertension, cardiotoxicity, technology speckle tracking, chemotherapy, breast cancer.*

Information about authors:

Chazova Irina Ye.	Director of the Institute of Clinical Cardiology of the National Medical Research center of Cardiology. Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Doctor of Medical Sciences
Saidova Marina A.	The Head of Department of Ultrasound Methods of Diagnostic of the National Medical Research center of Cardiology. Professor, Doctor of Medical Sciences
Oshchepkova Elena V.	The Head of Department of Registers of Cardiovascular Diseases and Coordination and Monitoring of Scientific Programs of the National Medical Research center of Cardiology. Professor, Doctor of Medical Sciences
Corresponding author: Avalyan Ani A.	Postgraduate Student of the Department of Ultrasound Methods of Diagnostic of the National Medical Research center of Cardiology, e-mail: ani_avalian@mail.ru , 121552, Russia, Moscow, 3-rd Cherepkovskaya Street, 15A.

✉ ani_avalian@mail.ru

For citation: Авалян А.А., Саидова М. А., Ощепкова Е. В., Чазова И.Е. Современные подходы к выявлению ранней субклинической кардиотоксичности, индуцированной химиотерапией, у больных раком молочной железы. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Сентябрь 20; 3:50-55 [Trans. into Eng. ed.: Avalyan A.A., Saidova M.A., Oshchepkova 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]

RELEVANCE

In the structure of malignant tumors, breast cancer is the most common cancer in women all over the world [22]. Early diagnosis of cancer and the progress of modern therapy led to a longer remission of the disease and prolongation of life of breast cancer patients. However, some antitumor drugs have cardiotoxicity. Risk factors for cardiotoxicity include [5,7]:

- cumulative dose of chemotherapy;
- the age of the patient (> 65 years and <18 years);
- female;
- cardiovascular diseases;
- type of chemotherapy;
- total dose, regimen and route of chemotherapy administration;
- simultaneous introduction of other cardiotoxic drugs;
- combination of chemotherapy with radiotherapy;
- exposure of the mediastinum in the anamnesis.

Arterial hypertension (AH) being one of the most common cardiovascular disease often accompanies the oncological disease. In the Russian Federation, according to the epidemiological study of ECDR (Epidemiology of Cardiovascular Disease in Regions), AH was detected in 45.4% of men and 41.6% of women [21]. According to the hospital register of malignant oncological diseases, in which 17712 patients were included, AH was the most frequent concomitant disease (38%) in cancer patients [20]. Common risk factors for AH and malignant neoplasms are defined, among them are a sedentary lifestyle, obesity, smoking, alcohol abuse, etc. [20]. The increase in the life duration of people reaching the senile age promotes the growth of cardiovascular and oncological diseases.

In addition to toxic effects on the myocardium, chemotherapy can affect the vascular wall of the arteries. According to Paaladinesh Thavendiranathan, increasing arterial stiffness is one of the earliest manifestations of the vasotoxic effect of chemotherapy, which is the cause of the progression of AH or its development against the background of treatment [19].

In a meta-analysis conducted by Ranpura et al., involving 12656 patients with oncological diseases of various locations treated with bevacizumab, the incidence of induced AH was 23.6%, of which 7.9% corresponded to grade 2 or 3 hypertension [23]. Thus, AH is one of the complications of chemotherapy. At the same time, the presence of initial AH or its development during chemotherapy is one of the risk factors for the development of cardiotoxicity.

The mechanisms of cardiotoxicity, induced by chemotherapy:

- direct toxic effect on cardiomyocytes;
- impact on the coagulation system;
- Arrhythmogenic effect (more often by prolonging the QT interval);
- hypertensive action;
- nonspecific inflammation of the myocardium and / or pericardium [6].

On the damaging effect on the myocardium chemotherapy drugs are divided into two types [4]:

Type I includes drugs with direct toxic effects on the heart, which leads to apoptosis of cardiomyocytes and, as a consequence, to irreversible left ventricular (LV) myocardial dysfunction. This type is characteristic for anthracyclines, in the treatment of which the risk of developing cardiotoxicity depends on the cumulative dose.

Type II include drugs that, when treated, develop cardiotoxicity, which is reversible. For drugs of the type II, unlike the type I, the dependence on the cumulative dose is not characteristic, trastuzumab is one of such chemotherapeutic drugs.

The most cytotoxic effect is possessed by anthracyclines, monoclonal antibodies, tyrosine kinase inhibitors, alkylating drugs and interferon alpha [2-4].

Due to the high effectiveness in the treatment of malignant tumors of different locations, anthracyclines are included in many cancer treatment regimens. With an increase in the dose of anthracyclines, the risk of developing LV dysfunction increases, which determines an unfavorable prognosis for the patient who has had cancer, in terms of the development of symptoms of heart failure (CH). In a number of studies, it was demonstrated that a 5% incidence of HF was associated with a cumulative dose of doxorubicin of 400 mg/m², a CH risk increased to 48% with a cumulative doxorubicin dose of 700 mg/m². There was significant variability in response to treatment with anthracyclines in cancer patients [7].

Timing-wise LV myocardial dysfunction in the treatment of anthracycline-containing antitumor drugs in patients with breast cancer is distinguished between acute and chronic myocardial damage [6,11]. Acute cardiotoxicity usually manifests itself in the form of various supraventricular cardiac arrhythmias, nonspecific changes in the ECG (prolongation of the QT interval and QT corrected) and transient asymptomatic LV dysfunction (reduction of the LV ejection fraction (LVEF)) [6]. It is shown that acute cardiotoxicity develops in less than 1% of cases after the infusion of chemotherapy and is usually reversible. Chronic cardiotoxicity may occur within the first year after the end of antitumor treatment (early cardiotoxicity) or later (late cardiotoxicity) [7].

Period before the development of chronic heart failure during chemotherapy with cardiotoxic drugs may be the one of subclinical lesion of the myocardium of the LV that does not show symptoms of heart failure and is not detected by traditional definition of the LVEF fraction by the method of Simpson's biplane.

Thus, cardiotoxicity in breast cancer patients can vary from subclinical LV myocardial dysfunction to irreversible heart failure with fatal outcome [6]. In connection with this, during chemotherapy, the monitoring of the LV structural and functional status and the level of blood pressure in cancer patients for the detection of subclinical LV myocardium dysfunction and the development of cardioprotection measures is topical.

METHODS FOR DETECTING CARDIOTOXICITY

According to European and Russian recommendations [7,25] (here and after referred to as recommendations), the main methods for diagnosing cardiotoxicity are: electrocardiography (ECG), echocardiography (EchoCG), detection of biomarkers of myocardium damage and magnetic resonance imaging (MRI) of the heart.

Electrocardiography. All patients with oncological diseases are recommended to carry out the ECG before and after treatment with antitumor drugs. Cardiotoxicity of chemotherapy can manifest itself in the form of tachycardia, changes in the ST-T segment, rhythm and conduction disorders, and prolongation of the QT interval [7]. It was shown that of all chemopreparations, prolongation of the QT interval is often observed in the treatment with arsenic trioxide, which is used to treat certain leukemias and myelomas [8]. The prolongation of the QT interval may be caused not only by antitumor drugs, but also by electrolyte disorders, the intake of anti-emetic drugs, antibiotics, etc. [9]

Echocardiography. In the detection of subclinical cardiotoxicity, echocardiography (EchoCG) is the most important. In cancer patients during preparation for chemotherapy, during and after cancer therapy, EchoCG is recommended as one of the most informative methods for diagnosing the structural and functional

state of the heart [9, 10]. In clinical practice for the detection of cardiotoxicity are used, first of all, generally accepted indicators, in particular, LVEF by the method of Simpson's biplane. Various studies have used different threshold values to determine clinically significant reductions in LVEF. Thus, according to the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging, the reduction of LVEF more than 10% of baseline and below 53% is a sign of the development of cardiotoxicity with chemotherapy [11]. According to the guidelines adopted by the European Society of Cardiology [7], a decrease in the LVEF of more than 10% of the baseline and below 50% is a criterion for cardiotoxicity. Some authors defined the cardiotoxicity of antitumor therapy as a reduction of LVEF of $>5\%$ of the baseline in patients with symptoms of heart failure and $\text{LVEF} \geq 10\%$ in patients with no symptoms of heart failure and $\text{LVEF} < 55\%$ [26]. Minimization of errors in the definition of LVEF, which can take place in the practice of a doctor, is leveled by the expert class of the ultrasound apparatus, the qualification of a specialist, the conduct of research by the same doctor [7].

It is shown that LVEF is not sensitive enough to detect early subclinical changes in the contractile function of the myocardium [13]. In connection with this, a lot of attention has recently been paid to new echocardiographic technologies – 2D and 3D SpeckleTracking Imaging [7, 18, 25]. Preliminary data have shown that these methods will allow to identify early changes preceding the reduction of LVEF and the development of symptoms of heart failure [18].

2D SpeckleTracking Imaging is used to evaluate LV deformation parameters. The method is based on the analysis of the movement of black or white speckle on a standard echocardiographic image in a two-dimensional mode (B-mode) during the cardiac cycle with the help of special software. The position of each speckle is determined and traced on consecutive frames. The quality of visualization is provided by a high frame rate (50-100 fps). By frame tracking, the distance to which the speckle moves from frame to frame is determined and, the speed of the speckle movement is determined by the given frame rate. Segments with poor image quality are excluded from analysis by the software. The software provides the construction of strain curves for each segment of the myocardium. Thus, according to the movement of spotted structures, data on the deformation of all parts of the myocardium are obtained, longitudinal, radial and circular deformations of the myocardium are evaluated [12].

The limitation of the method is the impossibility of carrying it out in patients with arrhythmias [12]. It is important to note that for a correct and optimal definition of the borders of the endocardium, good visualization and high quality of two-dimensional images are necessary.

To date, of all LV deformities, the most studied one is the longitudinal global strain (GLS), which is estimated from the three top positions and represents the topography of the 17 segments of the left ventricle as the so-called "bull's eye." Until now, there are no generally accepted standards for this indicator, which depends on the age, sex of patients, the echocardiographic device used [11]. At the same time, a number of researchers in the course of the work performed in healthy individuals defined the average values for the GLS, which are $>-20.0\%$ [11]. According to the guidelines, a diagnostic criterion for the development of subclinical cardiotoxicity is the decrease in GLS from the baseline level of more than 15% [7]. A number of authors believe that the GLS score before chemotherapy and after treatment with antitumor drugs will allow to identify early cardiotoxicity to a marked decrease in LVEF and

the development of symptoms of heart failure [7,10]. In a study by Stoodley et al. a comparative evaluation of LVEF and a parameter of global longitudinal deformation of LV in women with breast cancer before chemotherapy and a week after its completion was made. Statically significant reduction in GLS was shown, while LVEF did not change significantly [14]. Similar results were obtained in a study by A. Boyd et al., which also showed a statistically significant decrease in GLS in chemotherapy, while LVEF decreased, but remained within the normal range [15].

However, a limited number of studies and the lack of convincing evidence of the significance of a decrease in GLS in chemotherapy in cancer patients do not yet provide a basis for interrupting treatment or reducing the dose of a chemotherapy, based only on a decrease in GLS [7].

3D SpeckleTracking Imaging allows simultaneous evaluation of all LV deformation parameters (global longitudinal, circular and radial), which greatly simplifies the procedure for detecting deformation. This technology also defines a new parameter of deformation – Global Area Strain (GAS). It is assumed that the 3D SpeckleTracking Imaging will allow a more complete analysis of the LV function in patients with breast cancer during chemotherapy [18]. In the literature, there are single data on the use of the technology of 3D SpeckleTracking Imaging in patients with breast cancer. In a study by Ciro Santoro et al. the deformation properties of LV myocardium were studied according to the data of 2 D and 3D SpeckleTracking Imaging in 100 women with breast cancer receiving anthracycline containing chemotherapy. The authors noted a reduction in all strain parameters from 2D and 3D SpeckleTracking Imaging, but the most significant decrease was in the GLS and GAS values from the 3D SpeckleTracking Imaging. Thus, the advantage of the technology of the SpeckleTracking Imaging in revealing subclinical cardiotoxicity in comparison with the 2D SpeckleTracking Imaging was shown [18].

The National medical research center of cardiology of the Ministry of healthcare of the Russian Federation is conducting a study whose objective is to identify early subclinical cardiotoxicity in breast cancer patients with anthracycline-containing chemotherapy. The deformation properties of the myocardium of the LV are studied by the EchoCG method using the technology 2D and 3D SpeckleTracking Imaging in comparison with the traditional definition of EF LV. Preliminary results in individual breast cancer patients before and after treatment with anthracycline-containing chemotherapy show the advantage of the 3D SpeckleTracking Imaging technique in assessing the deterioration of the deformation of the LV.

Figure 1 shows the clinical case of a patient A., 40 years old, with an established diagnosis of malignant neoplasm of breast tissue, cancer of the right breast. At the initial examination by a cardiologist (before chemotherapy), blood pressure, heart rate, ECG, echocardiogram – within the limits of the normal values.

Treatment of breast cancer was carried out for 2 months by anthracycline-containing chemotherapy drugs, including doxorubicin, as well as cisplatin and paclitaxel. LVEF by the method of Simpson's biplane was initially 68%, after chemotherapy – 62%. In the 2D SpeckleTracking Imaging, GLS was initially within the normal range (-21.5%), after chemotherapy it was -18.8% , thus, its decrease was noted, which did not reach the diagnostic criterion of subclinical cardiotoxicity. The study in the 3D SpeckleTracking Imaging showed a more pronounced decrease in all parameters of deformation on the background of chemotherapy: the GLS index decreased by 60.0%, the GCS index by 41.0%, the GRS index by 50.0% and the GAS by 48.0%. Thus, in this patient,

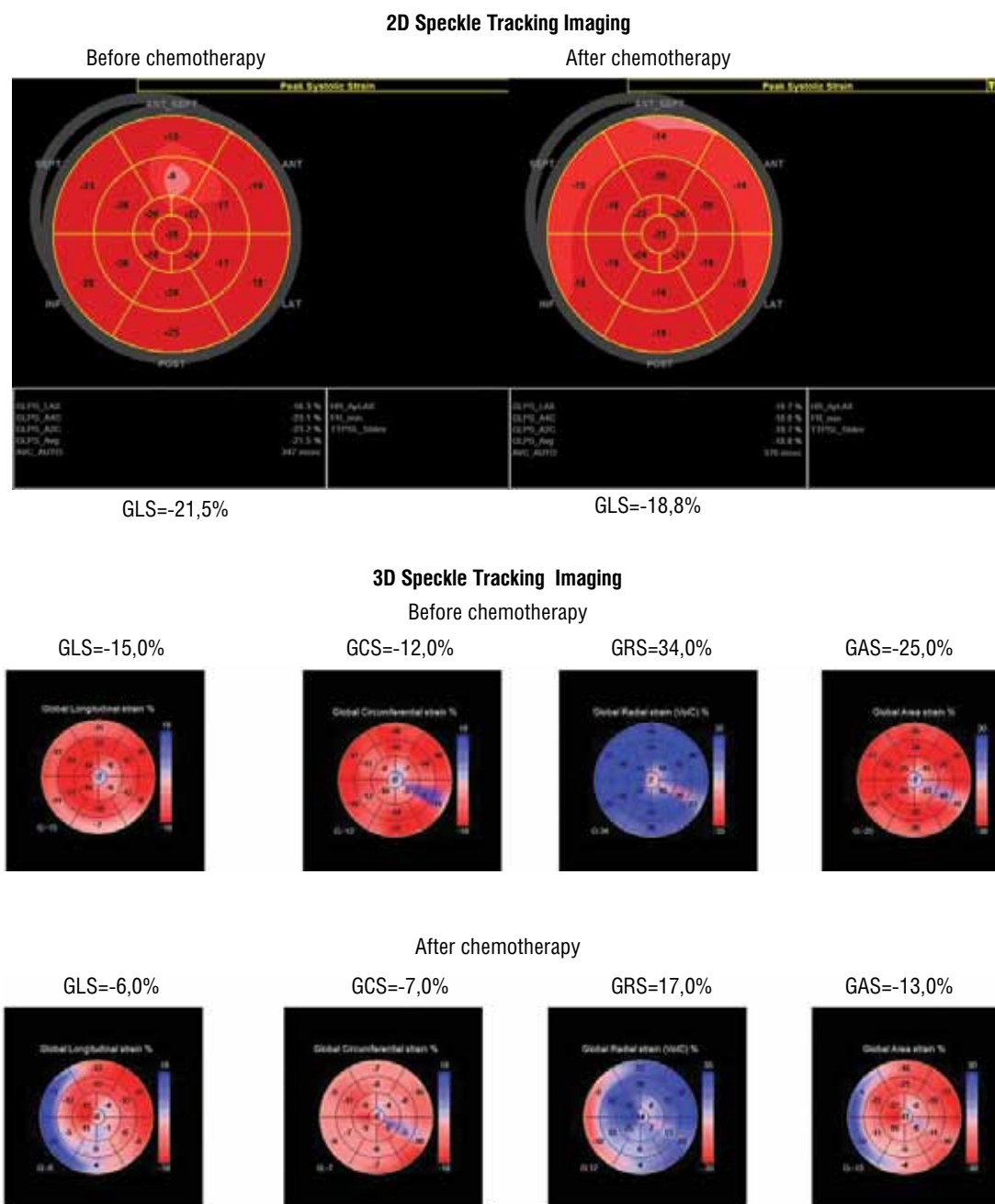


Figure 1. 2D and 3D Speckle Tracking Imaging initially and after 8 courses of chemotherapy

the 3D SpeckleTracking Imaging was more effective in detecting subclinical cardiotoxicity during chemotherapy.

Biomarkers of myocardial damage. In recent years in cardiooncology, cardiac biomarkers (high-sensitivity troponins and natriuretic peptides) have been used to assess the risk of developing cardiotoxicity against the backdrop of antitumor therapy.

In the diagnosis of myocardial infarction, cardiac troponins such as troponin T (TnT) and troponin I (TnI) are widely used as sensitive and specific diagnostic markers. These biomarkers have also been used to detect cardiotoxicity induced by chemotherapy. In the literature, there are data on the sensitivity of troponins depending on the applied dose of the chemotherapeutic agent. It is shown that the increase of troponins in the treatment of malignant neoplasms is associated with the treatment with high doses of anthracyclines [16].

However, in a study by Sawaya and Ky et al. it has been shown that cardiac troponins have predictive value in terms of

the risk of developing cardiotoxicity in breast cancer patients receiving moderate doses of anthracyclines in combination with trastuzumab. Elevation of troponins was associated with a delayed development of symptoms of heart failure [17]. To date, the level of diagnostically significant increase in highly sensitive troponins as markers of the risk of cardiotoxicity during and after chemotherapy has not been determined.

In chemotherapy, natriuretic peptides (atrial natriuretic peptide (ANP), brain natriuretic peptide (BNP) and peptide-prodrug (pro-BNP)) are also used as a marker of cardiotoxicity. Natriuretic peptides are peptide hormones that stimulate natriuresis in response to excessive mechanical stress or overload with a volume of heart cavities [16]. In the study, Feola et al. found an increase in the level of NT-pro BNP for two years after treatment with anthracycline-containing chemotherapy drugs. The increase in natriuretic peptides is attributed to a decrease in LVEF of $\geq 10\%$ [24].

At the same time, an increase in the concentration of biomarkers indicates an increased risk of cardiotoxicity. At present, there is

no evidence for the interruption or cancellation of chemotherapy, based solely on an increase in the level of cardiac biomarkers during treatment [7].

Patients with asymptomatic reduction of LVEF, corresponding to the definition of cardiotoxicity, especially with the concomitant increase in natriuretic peptides, according to the guidelines (2016), can be considered as patients with structural heart disease with preserved LVEF, that require monitoring of LV structural myocardial function [7].

MRI is one of the modern, informative methods for assessing the structural and functional state of the heart. The method allows to estimate the volume of the heart cavities, myocardial contractile function, wall thickness, etc. In connection with this, this method is promising in the evaluation of subclinical cardiotoxicity. There are single studies in the literature showing that chemotherapy in cardiomyocytes develops signs of inflammation, which, as the authors suggest, are subclinical signs of cardiotoxicity [19]. According to the recommendations, the sites of scarring and fibrosis of the myocardium, obtained with the accumulation of gadolinium in the late phase, may also have prognostic value in the development of cardiotoxicity [7].

To date, the role of MRI in the diagnosis of cardiotoxicity of antitumor treatment is poorly understood and requires further research.

CONCLUSION

In the detection of subclinical cardiotoxicity, classical methods for determining the systolic function of the heart are not sensitive enough. To date, new echocardiograms of the technology of the 2D and 3D Speckle Tracking Imaging with the determination of deformation of the LV; MRI, as well as determining the level of biomarkers of myocardial damage (high-sensitivity troponins and natriuretic peptides) are the promising methods.

Preliminary data have shown that these methods are more sensitive in detecting early subclinical cardiotoxicity, and, consequently, in carrying out measures for timely cardioprotection in order to improve the prognosis and quality of life of breast cancer patients.

Conflict of interest: all authors claim no conflict of interest.

REFERENCES

1. Yuand Jones. Breast cancer treatment-associated cardiovascular toxicity and effects of exercise countermeasures. *Cardio-Oncology*. 2016;2:1 DOI 10.1186/s40959-016-0011-5
2. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Канторова А.Ю. – Коморбидность сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний: проблемы диагностики кардиотоксических эффектов химио- и лучевой терапии. *Терапевтический архив*. 2015;87(9): 4-10. doi: 10.17116/terarkh20158794-10 / Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Kantorova A.Yu. Comorbidity of cardiovascular diseases and cancers: Problems in the diagnosis of cardiotoxic effects of chemo- and radiation therapy. *Terarkh*. 2015;87(9): 4-10. doi: 10.17116/terarkh20158794-10 [in Russian]
3. А.А. Авалян, М.Ю. Кириллова, В.Н. Шитов, Е.В. Ощепкова, М.А. Саидова, М.Б. Стенина, И.Е. Чазова. 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., Oshchepkova Ye.V., Saidova M.A., Stenina M.B., Chazova I.Ye. 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]
4. Fausto Pizzino, Giampiero Vizzari, Charles A. Bomzer et al. *Diagnosis of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity. Journal of Patient-Centered Research and Reviews* 8-13-2014: 121-127
5. D. Bovelli, G. Plataniotis, F. Roila. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 21 (Supplement 5): 277–282, 2010
6. Maria Florescu et al. Chemotherapy-induced Cardiotoxicity. *A Journal of Clinical Medicine* 2013; 8(1): 59-67
7. 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.
8. Lenihan DJ, Kowey PR. Overview and management of cardiac adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors. *Oncologist* 2013;18:900–908
9. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:2231–2247
10. Daher IN, Kim C, Saleh RR, Plana JC, Yusuf SW, Banchs J. Prevalence of abnormal echocardiographic findings in cancer patients: a retrospective evaluation of echocardiography for identifying cardiac abnormalities in cancer patients. *Echocardiography*. 2011;28:1061-7.
11. 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 Echocardiogr*. 2014;27:911-39
12. Sergio Mondillo, Maurizio Galderisi, Donato Mele, Matteo Cameli, MD et al. Speckle-Tracking Echocardiography: A New Technique for Assessing Myocardial Function. *J Ultrasound Med*. 2011; 30:71–8
13. 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
14. Stoodley PW, Richards DA, Boyd A, et al. Altered left ventricular longitudinal diastolic function correlates with reduced systolic function immediately after anthracycline chemotherapy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013 Mar;14(3): 228-34
15. Anita Boyd, Paul Stoodley, David Richards, et al. Anthracyclines induce early changes in left ventricular systolic and diastolic function: A single centre study- PLoS One. 2017 Apr 13;12(4):e0175544; 15.
16. 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. Ky B, Putt M, Sawaya H, French B, Januzzi JL Jr, Sebag IA et al (2014) Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol* 63(8):809–816
18. 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
19. Paaladinesh Thavendiranathan et al. Cardiac MRI in the Assessment of Cardiac Injury and Toxicity From Cancer Chemotherapy. A Systematic Review. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:1080-1091, DOI:10.1161/CIRCIMAGING.113.000899
 20. Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, et al. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA* 2004;291(20):2441-7.
 21. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *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]
 22. Pedro Veronese, Denise Tessariol Hachul, Mauricio Ibrahim Scanavacca et al. Effects of anthracycline, cyclophosphamide and taxane chemotherapy on QTc measurements in patients with breast cancer. *PLOS ONE*. 2018; 2-10. doi.org/10.1371/journal.pone.0196763
 23. Ranpura V, Pulipati B, Chu D, Zhu X, Whu S. Increase risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2010;23(5):460-8.
 24. Feola M, Garrone O, Occelli M et al. Cardiotoxicity after anthracycline chemotherapy in breast carcinoma: effects on left ventricular ejection fraction, troponin I and brain natriuretic peptide. *Int J Cardiol*. 2011;148(2):194–198. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.09.564
 25. Чазова И.Е., Тюляндин С.А., Виценя М.В. и др. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Часть I. Системные гипертензии. 2017;14(3); 6-20 / Chazova I.Ye. Tyulyandin S.A., Vitsenya M.V. et al. A guide to the diagnosis, prevention and treatment of cardiovascular complications of antitumor therapy. Part I. Systemic hypertension. 2017; 14 (3); 6-20 [in Russian]
 26. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby Metal. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*. 2002 Mar 1;20 (5):1215–21
 27. M.A. Nicolazzi, A. Carnicelli, M. Fuorlo et al. Anthracycline and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2018; 22: 2175-2185

Accepted for publication: 24.07.2018



Гиляревский С.Р.

ВРЕМЕННЫЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СТАТИНОВ: НАУЧНЫЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования Минздрава России,
г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье рассматриваются современные подходы к анализу эффективности вмешательств в зависимости от времени, т.е. от продолжительности периода после начала их применения. Обсуждается роль анализа кривых Каплана-Мейера для оценки эффектов сравниваемых вмешательств в зависимости от времени. Рассматриваются различные варианты взаимного расположения кривых Каплана-Мейера в ходе выполнения исследования. Приводятся результаты недавно выполненного анализа, посвященного оценке продолжительности периода между началом приема статинов и развитием клинических преимуществ терапии. В том числе обсуждается возможность использования показателя продолжительности периода до развития преимуществ (ППРП) вмешательства и показателя продолжительности периода до развития вреда (ППРВ), обусловленного вмешательством, при принятии клинического решения об обоснованности выбора определенного метода лечения, в частности показателя ЧБНЛ. Приводятся мнения,

подчеркивающие важность оценки эффективности вмешательства с помощью абсолютного, а не относительного риска развития неблагоприятных клинических исходов. Рассматриваются клинические ситуации, в которых имеет особое значение продолжительность периода до развития клинического эффекта, в частности у больных с очень высоким риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (например, после острого коронарного синдрома) и у больных, у которых в большинстве случаев ограничена продолжительность жизни. Подчеркивается роль применения atorvastatina в клинических ситуациях, при которых имеет значение более раннее достижение клинических преимуществ гиплипидемической терапии. Приводятся данные о роли применения статинов, в частности atorvastatina, в ранние сроки после развития острого коронарного синдрома.

Ключевые слова: временные факторы, кривые Каплана-Мейера, atorvastatin, сердечно-сосудистые заболевания.

Сведения об авторах:

Гиляревский
Сергей Руджерович

д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России, E-mail: sgilarevsky@rambler.ru, тел. +7(495)945-70-90

✉ sgilarevsky@rambler.ru

Для цитирования: Гиляревский С.Р. Временные факторы, влияющие на эффективность и переносимость применения статинов: научные и практические аспекты. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Сентябрь 20; 3:62-68 [Trans. into Eng. ed.: Giliarevskii S.R. Time-dependent factors of effectiveness and tolerability of statins: scientific and practical aspects. Eurasian cardiological journal. 2018, September 20; 3:70-75]

Анализ кривых Каплана-Мейера как подход к оценке эффективности терапии

Современная эффективная клиническая практика во многом зависит не только от клинического опыта врача, но и от навыков поиска и оценки доказательной информации, позволяющей выбрать оптимальную тактику лечения. Такая тактика может быть определена только в ходе выполнения достаточно крупных и хорошо спланированных рандомизированных клинических исследований (РКИ). Анализ кривых выживаемости, построенных с использованием метода Каплана-Мейера, стал одним из основных подходов к оценке

частоты развития неблагоприятных исходов в современных клинических исследованиях.

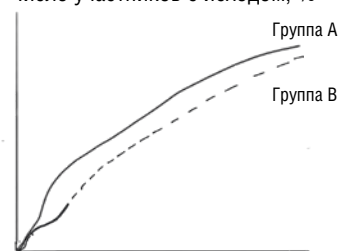
Может быть несколько вариантов «поведения» таких кривых [1]. Такие кривые могут не расходиться в течение всего периода исследования (рисунок 1А), что будет свидетельствовать об отсутствии различий между эффективностью и/или безопасностью сравниваемых вмешательств. Такие кривые могут расходиться, что будет указывать на различие между группами по эффективности и/или безопасности. Причем в таких случаях может быть несколько вариантов. После раннего расхождения такие кривые могут продолжать расходиться (рисунок 1Б) или могут идти параллельно (рисунок 1В). Если вмешательство со-

Рисунок 1А
Число участников с исходом, %



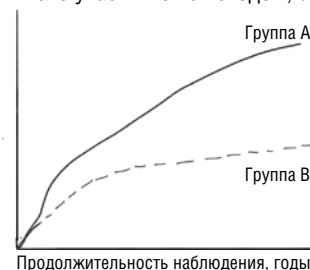
Продолжительность наблюдения, годы

Рисунок 1В
Число участников с исходом, %



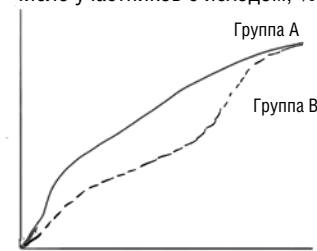
Продолжительность наблюдения, годы

Рисунок 1Б
Число участников с исходом, %



Продолжительность наблюдения, годы

Рисунок 1Г
Число участников с исходом, %



Продолжительность наблюдения, годы

Рисунок 1. Варианты взаимного расположения кривых Каплана—Мейера в ходе выполнения клинического исследования

проводится увеличением риска развития неблагоприятных исходов в ранние сроки после вмешательства (например, увеличение риска развития инсульта в ранние сроки после коронарного шунтирования), то в последующем, после раннего расхождения кривых, они будут сходиться. Такая ситуация может быть и при наличии преимуществ вмешательства, которое со временем утрачивается (рисунок 1Г). Например, при включении в исследование очень тяжелых больных, на каком-то этапе наблюдения такое схождение кривых выживаемости становится практически неизбежным [2].

Напомним, что в 1958 г. Эдвард Каплан и Пауль Мейер опубликовали статью [3], в которой рассматривался подход к анализу незавершенных наблюдений. В последующем кривые Каплана-Мейера и расчет данных о выживаемости стал стандартным подходом к оценке различий по продолжительности периода до развития определенного клинического исхода (times-to-event), особенно в тех случаях, когда не все участники исследования продолжают наблюдаться до окончания исследования. Кривые «выживаемости» не оценивают актуальную выживаемость (т.е. частоту развития смертельных исходов в целом), но отражают продолжительность периода до развития любого изучаемого клинического исхода (не только

смерти от всех или определенных причин, но и таких исходов, как, например, инфаркта миокарда или инсульта).

При анализе кривых Каплана-Мейера особый интерес представляет момент, когда кривые начинают расходиться. Считается, что продолжительность периода от начала наблюдения до этого момента соответствует продолжительности периода до развития преимуществ (ППРП) изучаемого вмешательства по сравнению с контролем. В литературе, опубликованной на английском языке, такой термин обозначают, как «time to benefit» (ТТВ). Точнее под термином ППРП понимают продолжительность периода до выявления преимуществ изучаемого вмешательства по сравнению с контролем [4]. Сходно для момента, с которого начинают выявляться вредные последствия изучаемого вмешательства по сравнению с контролем, носит название продолжительность периода до развития вреда — ППРВ («time to harm» — ТТН) в группе изучаемого вмешательства по сравнению с контролем [4].

Эксперты выделяют 3 причины, по которым оценка таких временных показателей (ППРП и/или ППРВ) может быть полезной [5]. Во-первых, такие показатели могут предоставлять информацию о наиболее вероятных механизмах действия определенного метода лечения. Например, если применение гиполипидемического препарата, применяемого для снижения концентрации холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), приводит к снижению риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) до выявления статистически значимого снижения концентрации ХС ЛПНП, можно предположить, что механизм действия препарата обусловлен не только снижением уровня липидов в крови, но и другими, так называемыми плейотропными, эффектами [6].

Во-вторых, показатель ППРП может быть важным ориентиром при решении вопроса об обоснованности и сроках прекращения клинического исследования в связи невозможностью выявить различия между эффективностью сравниваемых вмешательств [7]. Следует напомнить, что в ходе выполнения 3 крупных РКИ по сравнительной оценке гиполипидемических препаратов по сравнению с плацебо (правастатина по 40 мг в исследовании CARE — Cholesterol and Recurrent Events [8]; гемфиброзила по 1200 мг в сутки в исследовании VA-HIT — Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial [9] и исследования HOPE-3 — Heart Outcomes Prevention Evaluation 3 [10]) кривые Каплана-Мейера, отражающие выживаемость без изучаемых клинических исходов, не расходились в течение 2-3 лет, но в целом в ходе дальнейшего наблюдения были отмечены статистически значимые положительные эффекты приема таких гиполипидемических средств по сравнению с плацебо. Так что иногда требуется терпение для того, чтобы дождаться клинического эффекта исследуемого препарата.

В-третьих, считается, что показатель ППРП и/или ППРВ и их соотношение можно учитывать при решении вопроса о применении определенного вмешательства у больных пожилого возраста, у которых имеется много сопутствующих заболеваний и ограниченная продолжительность жизни [4]. В таких случаях лечение будет бесполезно, если ППРП будет превышать предполагаемую продолжительность жизни больного. Например, профилактика развития осложнений ССЗ за счет приема аспирина начинается в течение первых 5 лет после начала применения и сохраняется в течение всего периода терапии [11]. В то же время профилактика развития рака прямой и толстой кишки достигается через 5-10 лет

Число участников с исходом, %



Рисунок 2. Пример построения суммарной кривой для определения момента начала эффекта вмешательства (с помощью вычитания из данных группы сравнения данных для группы вмешательства)

после начала ежедневного приема, но, учитывая длительный латентный период, для выявления преимуществ может потребоваться 10-20 лет. В таких случаях у лиц пожилого возраста с относительно небольшой предполагаемой продолжительностью жизни преимущества приема аспирина могут быть недостаточными вследствие большой ППРП. В то же время, ППРВ вследствие увеличения риска кровотечений может быть небольшой. Предлагалось использовать ППРП для определения приоритетов при назначении лекарственной терапии у лиц пожилого возраста с большим числом сопутствующих заболеваний, у которых часто имеется полифармакотерапия [12-14].

Показатель продолжительности периода до развития преимуществ в структуре подходов к оценке эффективности вмешательств

Современные методологические подходы к оценке эффектов терапии стали широко применяться с 60-х годы XX века. Были усовершенствованы и приняты статистические методы, которые позволяли выявлять преимущества и/или недостатки применения препаратов для лечения и профилактики ССЗ, которые были установлены в ходе выполнения крупных РКИ. Стандартными подходами к подтверждению преимуществ применения определенных вмешательств стали снижение относительного риска (СОР) и статистическая значимость [15]. Позднее при выполнении анализа данных, полученных в контролируемых исследованиях лекарственных препаратов, стали включать данные о размере наблюдаемого эффекта, т.е. указание в первую очередь снижения абсолютного риска (САР), а не СОР, а также рекомендовали рассчитывать показатель ЧБНЛ (числа больных, которых необходимо лечить определенным препаратом в течение определенного периода для предотвращения 1 неблагоприятного исхода). В литературе, опубликованной на английском языке, такой показатель обозначают как NNT («number needed to treat»). Показатель ЧБНЛ реципрокно отражает САР [16]. Показатель ЧБНЛ должен быть указан для определенного периода, но основное внимание обращают на выраженность эффекта, а не на продолжительность периода, в течение которого был такой эффект. Показатель ППРП связан с показателем ЧБНЛ, но в большей степени отражает вероятность реализации установленных, статистически значимых и клинически значимых положительных (или отрицательных) эффектов в течение периода, который можно соотнести с оставшейся продолжительностью жизни больного.

Очевидно, что показатель ППРП может иметь значение при оценке эффективности вмешательства у пациентов 2 групп: 1) у лиц с очень высоким риском развития осложнений ССЗ, обусловленных атеросклерозом, включая больных с острым коронарным синдромом (ОКС) и/или лиц, имеющих 10-летний расчетный риск развития инфаркта миокарда или инсульта более 20%; 2) у лиц очень пожилого возраста, у которых имеется ограниченная продолжительность жизни.

Что касается лиц очень пожилого возраста, то необходимость оценки показателя ППРП касается случаев назначения статинов с целью первичной профилактики, так как с целью вторичной профилактики статины применяют независимо от возраста и предполагаемой продолжительности жизни. Учитывая противоречивые мнения по поводу применения статинов в такой ситуации, остановимся несколько подробнее на проблеме использования статинов у лиц такой возрастной категории с целью первичной профилактики.

Применение статинов с целью первичной профилактики у лиц пожилого и очень пожилого возраста

В целом в мире существенно увеличивается доля лиц старше 65 лет [17]. У лиц 65 лет предполагаемая продолжительность жизни в экономически развитых странах составляет >20 лет у женщин и >17 лет у мужчин [18]. Распространенность КБС в США к 2030 г. увеличится на 40% (≈5 млн. человек) только за счет изменения демографии. Это приведет к увеличению прямых затрат на 198% (≈\$70 млрд.). Такие данные должны служить основанием для увеличения доли здоровых лиц пожилого возраста [19, 20]. В настоящее время клинические рекомендации по применению статинов с целью первичной профилактики в целом не основаны на строгих научных доказательствах, но в большинстве из них с классом рекомендаций I или IIa считается обоснованным использование препаратов, относящихся к такому классу, у большинства лиц 65 лет [21-25]. Следует отметить, что клинические рекомендации существенно варьируют по предоставлению тактики оценки риска развития осложнений ССЗ у лиц старше 65 лет, результаты которой могут стать основанием для применения статинов с целью первичной профилактики. Так, в европейских рекомендациях возможность оценки риска ограничена возрастом 65 лет, в американских — 75 годами и в рекомендациях, принятых в Соединенном Королевстве — 85 годами.

Более определенный ответ на вопрос о тактике применения статинов с целью первичной профилактики у лиц пожилого возраста может быть получен в ходе выполнения крупного (n=18 000) РКИ STAREE (STAtin Therapy for Reducing Events in the Elderly). Цель данного исследования состоит в проверке гипотезы о том, приведет ли прием статина по сравнению с плацебо к увеличению выживаемости в целом и выживаемости без инвалидности у здоровых лиц пожилого возраста (70 лет и старше). Окончание исследования предполагается в декабре 2022 г. В любом случае, в целом большинство экспертов согласны в необходимости использования статинов с целью первичной профилактики у многих очень пожилых лиц. И в такой ситуации данные о ППРП могут играть роль в выборе статина в связи с необходимостью более быстрого достижения эффекта в таких случаях из-за ограниченной продолжительности жизни у очень пожилых лиц.

Продолжительность периода до развития преимуществ в исследованиях гиполипидемических препаратов

К настоящему моменту выполнено более 20 крупных рандомизированных контролируемых двойных слепых исследований по оценке эффективности применения статинов; причем в большинстве из них отмечена статистически значимая эффективность, оцениваемая по основному показателю частоты развития неблагоприятных исходов. В некоторых из таких РКИ эффекты приема статина сравнивали с плацебо [8, 26-38], а в других сравнивали эффективность применения разных статинов или разных доз статинов одного и того же статина [39-41]. Кроме того, были выполнены исследования, подтверждающие эффективность применения гиполипидемических препаратов, которые относятся к другим классам (холестирамин, гемфиброзил, эзетимиб, эволокумаб алирокумаб и анацетрапид) [9, 42-47].

В ходе выполнения анализа, результаты которого недавно были опубликованы, показатель ППРП оценивали при визуальной оценке кривых Каплана-Мейера, отражающих частоту развития неблагоприятных исходов, включенных в основные

показатели, которые были получены в РКИ гиполипидемических препаратов [5]. В целом в 24 РКИ ППРП варьировала между 1 и 36 мес. (в среднем 13,1 мес.); причем в РКИ по сравнительной оценке статинов с плацебо ($n=14$) средняя ППРП составляла 11,1 мес., а во всех РКИ статинов в целом ($n=17$) 10,3 мес. В РКИ по оценке эффектов других гиполипидемических препаратов средняя ППРП достигала 20 мес. ($n=7$). Следует отметить, что в обоих исследованиях (EINSTEIN и ODYSSEY) по оценке эффектов применения ингибиторов фермента пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа (proprotein convertase subtilisin/kexin 9 — PCSK9) ППРП составляло 12 мес. [45, 46].

В ходе выполнения анализа кривых Каплана-Мейера для основного показателя для каждого РКИ строили суммарную кривую с помощью вычитания из данных группы сравнения данных для группы вмешательства (рис. 2). Точка пересечения суммарной кривой с осью X (осью абсцисс), отражающей продолжительность периода наблюдения в ходе исследований, соответствовала точке достижения ППРП для каждого РКИ. Естественно, что такой анализ позволял рассчитать лишь приближение к ППРП, так как в него включали кривые Каплана-Мейера, построенные для отдельных исследований в целом, но не индивидуальные данные об участниках исследований. С целью уменьшения искажений в анализ было включено только 15 из 24 РКИ.

По мнению авторов анализа [5], на выявленные различия по ППРП могло повлиять несколько факторов, включая такие как: 1) число развившихся неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель, которое зависит как от объема выборки, так и от частоты развития неблагоприятных исходов; 2) исходная концентрация ХС ЛПНП; 3) выраженность снижения ХС ЛПНП; 4) показания к применению статинов (например, такие, как первичная профилактика ССЗ, коронарная болезнь сердца (КБС) со стабильным течением; вторичная профилактика после перенесенного ОКС); 5) особенность применяемого препарата (статины или гиполипидемические средства, отличные от статинов).

Очевидно, что преимущества в группе лечения не проявятся до тех пор, пока не разовьется хотя бы несколько неблагоприятных исходов. Число неблагоприятных исходов зависит от числа больных, у которых имеется риск развития изучаемого исхода (объем выборки) и частоты развития такого исхода. Например, в ходе выполнения исследования, в котором разовьется 200 исходов в течение первых 6 мес., имеется более высокая вероятность раннего выявления преимуществ по сравнению с исследованием, в котором за такой же период разовьется только 20 исходов.

С другой стороны, можно предполагать, что имеется связь между выраженностью снижения концентрации ХС ЛПНП и степенью снижения риска развития осложнений ССЗ. В ходе выполнения анализа результатов РКИ статинов было установлено, что снижение уровня ХС ЛПНП в крови на каждый 1 ммоль/л соответствует СОР развития осложнений ССЗ на 22% [48]. В ходе выполнения исследований статинов по сравнению с исследованиями гиполипидемических препаратов, не относящихся к классу статинов, при снижении концентрации ХС ЛПНП на каждый 1 ммоль/л в течение первого года СОР осложнений ССЗ составляло 9%, а в последующие годы — на 22-28% [48]. В целом можно предполагать, что чем более выражено снижение числа неблагоприятных исходов, тем меньше будет ППРП. Однако результаты анализа графиков свидетельствовали о слабой связи между такими

показателями [5].

Исходную концентрацию ХС ЛПНП также теоретически можно рассматривать как фактор, влияющий на ППРП. Для каждого определенного относительного снижения концентрации ХС ЛПНП в процентах абсолютное снижение уровня ХС ЛПНП будет увеличиваться с увеличением исходной концентрации ХС ЛПНП, т.е. более высокий исходный уровень ХС ЛПНП будет сопровождаться более выраженным его абсолютным снижением. Очень высокий исходный уровень ХС ЛПНП отмечался в исследовании LRC-CPPT (Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial) [42] и исследовании 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) [26]. Однако ни в одном из них ППРП не был особенно коротким. После получения результатов исследования 4S по этическим соображениям стали считать нецелесообразным оставлять без лечения больных с таким высоким уровнем ХС ЛПНП. Учитывая, что оба указанных исследования завершились с положительным результатом, можно считать, что ППРП не связан с исходным ХС ЛПНП.

Характеристики участников исследования, вероятно, могут влиять на ППРП. В когорте больных с ОКС частота развития неблагоприятных исходов существенно выше по сравнению с когортой больных со стабильным течением КБС. Более высокая частота таких исходов в ранние сроки после рандомизации могла бы быть прогностическим фактором меньшей ППРП.

Применение статинов может оказывать положительные эффекты в ранние сроки после начала их приема за счет положительного влияния на несколько патофизиологических звеньев заболевания у больных с ОКС, включая такие, как дисфункция эндотелия, воспаление, реактивность тромбоцитов и повышенная свертываемость крови [6, 49]. Распространено мнение о том, что прием статинов у таких больных оказывает положительное влияние на риск развития осложнений ССЗ в ранние сроки после начала их применения именно за счет таких механизмов. В связи с этим следует напомнить, что в ходе выполнения крупного РКИ IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) [44] по оценке эффективности добавления эзетимиба по сравнению с плацебо к симвастатину у больных, недавно перенесших ОКС, ППРП не была короткой, т.е. применение гиполипидемического препарата, не относящегося к классу статинов, не сопровождалось более ранним началом клинического эффекта. Известно, что в отсутствие ОКС ППРП была сходной у лиц без установленного диагноза КБС и у больных со стабильным течением КБС. В ходе выполнения исследований статинов с целью первичной профилактики ППРП варьировало в очень широком диапазоне от 1 до 30 мес. [33, 35].

Ну и наконец, наиболее сложный и важный вопрос: зависит ли ППРП от того, какой конкретно препарат применяется для снижения концентрации ХС ЛПНП? Имеющиеся доказательные данные позволяют предположить о правомочности гипотезы о влиянии приема конкретного статина на ППРП.

Результаты анализа, выполненного R.J. Barter и D.D. Waters [5], свидетельствуют о том, что в целом в 17 РКИ статинов ППРП в среднем составляла 10,3 мес., в то время как в 7 РКИ гиполипидемических препаратов, относящихся к другим классам, она в среднем достигала 20 мес. Результаты отдельного анализа РКИ, в которых изучались разные статины, указывали на то, что при применении аторвастатина ППРП была меньше по сравнению с использованием других статинов. В ходе выполнения 6 РКИ по оценке эффективности применения аторвастатина ППРП в среднем составляла

лишь 4,75 мес., в то время как в 11 РКИ по оценке эффекта других статинов ППРП достигала в среднем 13,4 мес.

Почему прием аторвастатина мог сопровождаться меньшей ППРП? Ранее возможные факторы, определяющие снижение ППРП, указывались в данной статье. Имеются данные о том, что при метаболизме аторвастатина образуются активные метаболиты, которые действуют как антиоксиданты и оказывают благоприятное влияние на липопротеины [50–52]. Наличие сопоставимых по таким эффектам метаболитов не отмечено [5]. В частности имеются данные экспериментальных исследований, свидетельствующие о том, что только активные метаболиты аторвастатина специфически подавляют окисление мелких плотных частиц ХС ЛПНП [51].

Следует отметить, что обсуждаемый анализ имеет ряд ограничений. В частности в момент расхождения кривых Капана-Мейера различия между группами в большинстве случаев не достигали уровня статистической значимости и, за одним исключением [6], авторы включенных в анализ РКИ не рассматривали, в какой момент различия между группами становились статистически значимыми. Причем нужно помнить о том, что при выявлении статистической значимости различий между группами исследование могло прекращаться досрочно [30, 33]. Кроме того, определение точки расхождения могло, по крайней мере, отчасти определяться субъективными факторами и изменяться в зависимости от графического представления результатов РКИ. В частности, при представлении на графике преимущественно интересующей области возможного расхождения кривых изменялись результаты установления точки расхождения кривых [44].

Следует также отметить, что показатель ППРП нельзя считать единственным показателем эффективности исследуемого препарата, так как большое значение имеет и продолжительность сохранения достигнутого эффекта. Установлено, что применение статинов сопровождается продолжением увеличения эффекта даже после прекращения исследования, которое отмечалось даже спустя 20 лет после рандомизации [53]. Однако такая закономерность отмечается не для всех препаратов, применяемых для лечения ССЗ. Например, преимущества применения β -блокаторов после перенесенного инфаркта миокарда в отсутствие сердечной недостаточности представляется сомнительной [54].

Доказательные данные, свидетельствующие о важности достижения раннего эффекта статинов у больных с острым коронарным синдромом

Необходимость достижения быстрого эффекта статинов у больных с ОКС можно проиллюстрировать данными, полученными в ходе выполнения исследований, результаты которых подтверждают быструю стабилизацию атеросклеротической бляшки после применения интенсивных режимов приема статинов. К таким исследованиям можно отнести РКИ EASY-FIT [55] и ESCORT [56]. В ходе выполнения данных исследований с помощью оптической когерентной томографии было установлено, что применение более интенсивного режима приема статина по сравнению с менее интенсивным у больных с нестабильной стенокардией приводит к увеличению толщины покрышки атеросклеротической бляшки, что указывает на более выраженную ее стабилизацию.

Очевидно, что наиболее изученным статином у больных с ОКС остается аторвастатин, эффективность которого была подтверждена в ходе выполнения исследования MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Acute Cholesterol Lowering)

[28] и особенно исследования PROVE IT–TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) [39]. Применение аторвастатина по 80 мг в сутки у больных с ОКС по этой причине остается «золотым стандартом» гиполипидемической терапии в такой ситуации.

Нельзя точно ответить на вопрос, могут ли более выраженные плейотропные эффекты аторвастатина обуславливать, по крайней мере, отчасти меньшую по сравнению с приемом других статинов ППРП в ходе выполнения РКИ. Однако можно предполагать, что именно плейотропные эффекты связаны с более ранним влиянием на прогноз. Установлено, что у больных, недавно перенесших ОКС, отмечается более высокая экспрессия матриксной металлопротеиназы (ММП) 1-го типа мембран, которая считается важным фактором дестабилизации АБ [57, 58].

В ходе выполнения небольшого РКИ, включавшего 83 больных с ОКС, были получены данные о том, что прием аторвастатина по сравнению с розувастатином приводил к статистически значимому снижению ММП мембран 1-го типа и ММП 9-го типа, несмотря на одинаковое снижение концентрации ХС ЛПНП [59]. Результаты такого исследования позволяют предполагать, что аторвастатин оказывает дополнительное действие, направленное на стабилизацию АБ, которое зависит не только от влияния на уровень ХС ЛПНП в крови, а также, что статины могут различаться по выраженности плейотропных эффектов. Учитывая результаты достаточно крупного недавно завершившегося исследования SECURE-PCI (Statins Evaluation in Coronary Procedures and Revascularization), можно предполагать, что для клинической реализации эффектов раннего начала использования высокой дозы аторвастатина при ОКС требуется более 30 дней [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, недавно выполненный анализ позволил получить данные о том, что ППРП при применении статинов, по данным РКИ, варьирует в достаточно широком диапазоне. В то же время можно предполагать отсутствие статистически значимой связи между ППРП и исходной концентрацией ХС ЛПНП или выраженностью ее снижения за счет приема статинов. Кроме того, в исследованиях, включавших больных с ОКС, отмечалось раннее развитие клинического эффекта вследствие преимуществ приема статинов, не связанных только с влиянием на уровень ХС ЛПНП в крови. В целом ППРП при использовании статинов была меньше, чем при применении гиполипидемических препаратов, не относящихся к классу статинов. Причем ППРП была меньше при приеме аторвастатина (препарат Липримар, производимый компанией Пфайзер) по сравнению с применением других статинов. В то же время в ходе выполнения РКИ новых гиполипидемических препаратов преимущества терапии могут начать выявляться раньше, чем через 1–2 года после начала терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Malkin C.J., Channer K.S. Life-saving or life-prolonging? Interpreting trial data and survival curves for patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:143–148.
2. Swedberg K., Kjeksus J., Snapinn S. Long-term survival in severe heart failure in patients treated with enalapril. Ten year follow-up of CONSENSUS I. *Eur Heart J* 1999;20:136–139.
3. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from

- incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association*. 1958;53:457—481.
4. Holmes H.M., Min L.C., Yee M., et al. Rationalizing prescribing for older patients with multimorbidity: considering time to benefit. *Drugs Aging* 2013;30:655—666. doi: 10.1007/s40266-013-0095-7.
5. Barter P.J., Waters D.D. Variations in time to benefit among clinical trials of cholesterol-lowering drugs. *J Clin Lipidol* 2018 Apr 21. doi: 10.1016/j.jacl.2018.04.006. [Epub ahead of print]
6. Ray K.K., Cannon C.P., McCabe C.H., et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1405—1410.
7. Hart R.G., Sharma M., Mundl H., et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med* 2018;378:2191—2201. doi: 10.1056/NEJMoa1802686].
8. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moya L.A., et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001—1009.
9. Rubins H.B., Robins S.J., Collins D., et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;341:410—418.
10. Yusuf S., Lonn E., Pais P., et al. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016;374:2032—2043. doi: 10.1056/NEJMoa1600177.
11. Bibbins-Domingo K.; U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2016;164:836—845. doi: 10.7326/M16-0577.
12. Holmes H.M., Hayley D.C., Alexander G.C., Sachs G.A. Reconsidering medication appropriateness for patients late in life. *Archives of internal medicine*. 2006;166:605—609.
13. Scott I.A., Gray L.C., Martin J.H., Mitchell C.A. Minimizing inappropriate medications in older populations: a 10-step conceptual framework. *Am J Medicine* 2012;125:529—537. e4.
14. Stevenson J., Abernethy A.P., Miller C., Currow D.C. Managing comorbidities in patients at the end of life. *BMJ (Clinical research ed)* 2004;329:909—912.
15. A proposal for structured reporting of randomized controlled trials. The Standards of Reporting Trials Group. *JAMA* 1994;272:1926—1931.
16. Schulz K.F., Altman D.G., Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Annals of Internal Medicine* 2010;152:726—732.
17. Fuster V. Changing demographics: a new approach to global health care due to the aging population. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:3002—3005.
18. Kontis V., Bennett J.E., Mathers C.D., et al. Future life expectancy in 35 industrialised countries: projections with a Bayesian model ensemble. *Lancet* 2017;389:1323—1335.
19. Odden M.C., Coxson P.G., Moran A., et al. The impact of the aging population on coronary heart disease in the United States. *Am J Med* 2011;124:827—833. e5.
20. Heidenreich P.A., Trogdon J.G., Khavjou O.A., et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:933—944.
21. Stone N.J., Robinson J.G., Lichtenstein A.H., et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2889—2934.
22. National Clinical Guideline Centre. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) July 2014.
23. Anderson T.J., Gre goire J., Pearson G.J., et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Can J Cardiol* 2016;32:1263—1282.
24. Bibbins-Domingo K., Grossman D.C., Curry S.J., et al. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2016; 316:1997—2007.
25. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999—3058.
26. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383—1389.
27. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A.H., et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195—2207.
28. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D., et al. Effect of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711—1718.
29. Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I., et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1711—1718.
30. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N., et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicenter randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685—696.
31. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7—22.
32. Downs J.R., Clearfield M., Weiss S., et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998;279:1615—1622.
33. Sever P.S., Dalho f B., Poulter N.R., et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149—1158.
34. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Heart Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349—1357.
35. Yusuf S., Bosch J., Dagenais G., et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374:2021—2031.
36. Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B., et al. Pravastatin in

- elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623—1630.
37. Nakamura H., Arakawa K., Itakura H., et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1155—1163.
 38. Baigent C., Landray M.J., Reith C., et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181—2192.
 39. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H., et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495—1504.
 40. LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D., et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425—1435.
 41. Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J.P., et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437—2445.
 42. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. *JAMA* 1984;251:35—64.
 43. Frick M.H., Elo O., Haapa K., et al. Helsinki Heart Study: Primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med* 1987;317:1237—1245.
 44. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P., et al. Ezetimibe added to statin therapy for acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387—2397.
 45. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713—1722.
 46. Steg P.G. ODYSSEY Outcomes trial, presented March 10, 2018, at the American College of Cardiology Annual Scientific Sessions, <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2018/03/05/15/53/sat-9am-odyssey-outcomes-cv-outcomes-with-alirocumab-after-acsc-acc-2018>, accessed April 6, 2018.
 47. The HPS3/TIMI55—REVEAL Collaborative Group. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1217—1227.
 48. Collins R., Reith C., Emberson J., et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016;388:2532—2561.
 49. Waters D.D. Cholesterol lowering: should it continue to be the last thing we do? *Circulation* 1999;99:3215—3217.
 50. Mason R.P., Walter M.F., Day C.A., et al. Active metabolite of atorvastatin inhibits membrane cholesterol domain formation by an antioxidant mechanism. *J Biol Chem* 2006;281:9337—9345.
 51. Jacob R.F., Walter M.F., Self-Medlin Y., et al. Atorvastatin active metabolite inhibits oxidative modification of small dense low-density lipoprotein. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013;62:160—166.
 52. Mason R.P., Sherratt S.C.R., Jacob R.F. Eicosapentaenoic acid inhibits oxidation of apoB-containing lipoprotein particles of different size in vitro when administered alone or in combination with atorvastatin active metabolite compared with other triglyceride-lowering agents. *J Cardiovasc Pharmacol* 2016;68:33—40.
 53. Ford I., Murray H., McCowan C., Packard C.J. Long-term safety and efficacy of lowering low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy. 20-year follow-up of West of Scotland coronary prevention study. *Circulation* 2016;133:1073—1080.
 54. Waters D.D., Bangalore S. The evolution of myocardial infarction: when the truths we hold to be self-evident no longer have evidence. *Can J Cardiol* 2017;33:1209—1211.
 55. Komukai K., Kubo T., Kitabata H., et al. Effect of atorvastatin therapy on fibrous cap thickness in coronary atherosclerotic plaque as assessed by optical coherence tomography: the EASY-FIT study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2207—2217. doi: 10.1016/j.jacc.2014.08.045.
 56. Nishiguchi T., Kubo T., Tanimoto T., et al. Effect of Early Pitavastatin Therapy on Coronary Fibrous-Cap Thickness Assessed by Optical Coherence Tomography in Patients With Acute Coronary Syndrome: The ESCORT Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:829—838. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.07.011.
 57. Ogita M., Miyauchi K., Morimoto T., et al. Association between circulating matrix metalloproteinase levels and coronary plaque regression after acute coronary syndrome—subanalysis of the JAPAN-ACS study. *Atherosclerosis* 2013;226:275—280. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.063.
 58. Ylä-Herttuala S., Bentzon J.F., Daemen M., et al. Stabilisation of atherosclerotic plaques. Position paper of the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on atherosclerosis and vascular biology. *Thromb Haemost* 2011;106:1—19. doi: 10.1160/TH10-12-0784.
 59. Uzui H., Nakano A., Mitsuke Y., et al. Comparison of lipophilic and hydrophilic statins on atheroma stabilizing effects in hypercholesterolemic patients. Presented at: European Society of Cardiology Congress 2010. August 28—September 1, 2010; Stockholm, Sweden. Abstract P5565.
 60. Berwanger O., Santucci E.V., de Barros e Silva P.G.M., et al. Effect of Loading Dose of Atorvastatin Prior to Planned Percutaneous Coronary Intervention on Major Adverse Cardiovascular Events in Acute Coronary Syndrome: The SECURE-PCI Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;319:1331—1340. doi: 10.1001/jama.2018.2444.

Конфликт интересов. Статья подготовлена при финансовой поддержке компании Пфайзер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение автора.

Принята к публикации: 25.08.2018



Giliarevskii S.R.

TIME-DEPENDENT FACTORS OF EFFECTIVENESS AND TOLERABILITY OF STATINS: SCIENTIFIC AND PRACTICAL ASPECTS

Federal state-funded educational institution of Additional Professional Education Russian medical academy of continuous professional education Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

SUMMARY

The article considers modern approaches to analyzing the effectiveness of interventions in relation to time, that is, the length of the period after the beginning of their application. The role of the analysis of the Kaplan-Meier curves for the evaluation of the effects of compared interventions depending on the time is discussed. Various options of the relative layout of the Kaplan-Meier curves in the course of the study are examined. The results of a recent analysis of the duration of the period between the onset of statin use and the development of clinical benefits of therapy are presented. In particular, the possibility of using the TTB indicator of intervention and TTH indicator, caused by the intervention, is discussed in making a clinical decision about the validity of the choice of a particular treatment method, in particular the indicator of number of patients

who need to be treated with a particular drug. Opinions that emphasize the importance of evaluating the effectiveness of interventions with absolute rather than relative risk of adverse clinical outcomes are mentioned. Clinical situations in which the duration of the TTB is of particular importance, in particular, in patients with a very high risk of developing complications of cardiovascular diseases (for example, after an acute coronary syndrome) and in patients who in most cases have limited life expectancy are considered. The role of atorvastatin in clinical situations is emphasized, in which the earlier achievement of the clinical advantages of lipid-lowering therapy is important. Data on the role of statins, in particular atorvastatin, are given in the early stages after the development of acute coronary syndrome.

Key words: *time factors, Kaplan-Meier curves, atorvastatin, cardiovascular diseases.*

Information about authors:

Giliarevskii S.R.

MD, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Federal state-funded educational institution of Additional Professional Education Russian medical academy of continuous professional education Ministry of Health of Russia Legal address: Barrikadnaya Str., 2/1, Building 1, Moscow, Russia, 123242; E-mail: sgilarevsky@rambler.ru, Tel. +7(495)945-70-90

✉ sgilarevsky@rambler.ru

For citation: Гиляревский С.Р. Временные факторы, влияющие на эффективность и переносимость применения статинов: научные и практические аспекты. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Сентябрь 20; 3:62-68 [Trans. into Eng. ed.: Giliarevskii S.R. Time-dependent factors of effectiveness and tolerability of statins: scientific and practical aspects. Eurasian cardiological journal. 2018, September 20; 3:70-75]

Analysis of the Kaplan-Meier curves as an approach to assessing the effectiveness of therapy

Modern effective clinical practice largely depends not only on the clinical experience of the physician, but also on the skills of searching and evaluating the evidence-based information that allows to choose the optimal treatment strategy. Such tactics can be determined only in the course of large and well-planned randomized clinical trials (RCTs). Analysis of the survival curves constructed using the Kaplan-Meier method has become one of the main approaches to assessing the incidence of adverse outcomes in modern clinical trials.

There may be several variants of the "behavior" of such curves [1]. Such curves may not diverge throughout the study period (Figure 1A), indicating that there is no difference between the efficacy and / or safety of the interventions compared. Such curves may diverge, which will indicate a difference between the

groups for effectiveness and / or safety. Moreover, in such cases there may be several options. After an early discrepancy, such curves may continue to diverge (Figure 1B) or may go in parallel (Figure 1C). If the intervention is accompanied by an increased risk of developing adverse outcomes at an earlier stage after the intervention (for example, an increased risk of stroke in the early period after coronary bypass surgery), then in the future, after the early divergence of the curves, they will converge. Such situation can be also with the advantages of intervention, which eventually loses (Figure 1D). For example, when very serious patients are included in the study at some stage of the observation, this convergence of the survival curves becomes almost inevitable [2].

Recall that in 1958 Edward Kaplan and Paul Meyer published an article [3], which considered the approach to the analysis of incomplete observations. Subsequently, the Kaplan-Meier curves and the calculation of survival data became the standard approach to assessing differences in the duration of the period before

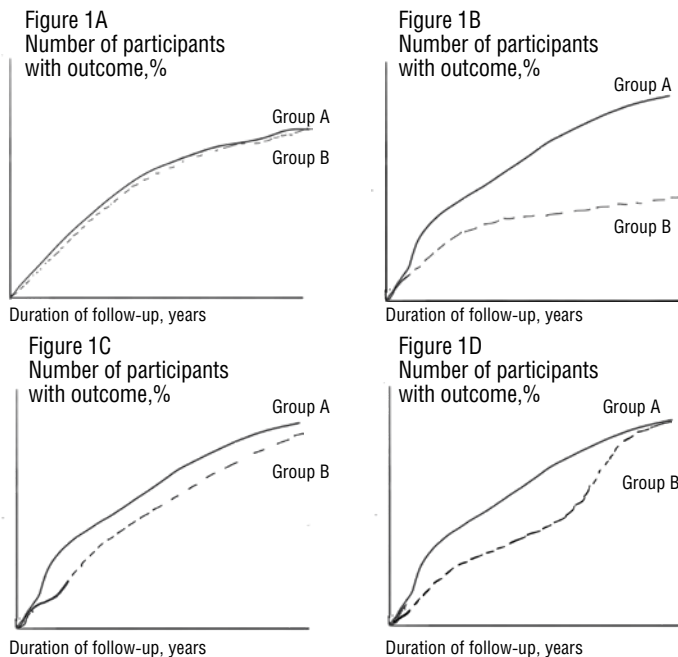


Figure 1. Embodiments mutual arrangement Kaplan-Meier curves in the course of clinical studies

the development of a certain clinical outcome (times-to-event), especially in cases where not all participants in the study continue to be observed until the end of the study. Survival curves do not evaluate actuarial survival (the incidence of fatal outcome in general), but reflect the length of the period before the development of any clinical outcome studied (not only death from all or certain causes, but also outcomes such as, for example, myocardial infarction or stroke).

When analyzing the Kaplan-Meier curves, the moment when the curves begin to diverge is of special interest. It is believed that the duration of the period from the beginning of the observation to this point corresponds to the duration of the period before the development of the benefits of the intervention being studied in comparison with the control. In the literature published in English, such a term is referred to as "time to benefit" (TTB). More precisely, the term duration of the period before the development of benefits is understood as the duration of the period until the advantages of the intervention studied are revealed in comparison with the control [4]. Similarly, for the time from which the harmful effects of the intervention studied begin to be detected compared to the control, it is called the time to harm (TTH), in the intervention group compared to the control [4].

Experts identify three reasons why the assessment of such time-scores (TTB and / or TTH) can be useful [5]. First, such indicators

can provide information on the most likely mechanisms of action of a particular treatment method. For example, if the use of a hypolipidemic drug used to lower the concentration of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol (CS) leads to a reduction in the risk of cardiovascular disease complications before a statistically significant decrease in LDL cholesterol levels is detected, it can be assumed that the mechanism of action of the drug is due not only to a decrease in the level lipids in the blood, but also by other so-called pleiotropic effects [6].

Secondly, the PPRP indicator can be an important reference point in deciding the validity and timing of the termination of the clinical trial in connection with the impossibility of identifying differences between the effectiveness of the interventions being compared [7]. It should be noted that during implementation of three large randomized clinical trials for comparative evaluation of lipid-lowering drugs compared with placebo (pravastatin 40 mg in the study CARE Cholesterol and Recurrent Events [8]; gemfibrozil 1200 mg per day in the VA-HIT study - Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial [9] and the HOPE-3 study - Heart Outcomes Prevention Evaluation 3 [10]) Kaplan-Meier curves reflecting survival without the studied clinical outcomes did not diverge within 2-3 years, but on the whole, in the course of further observation, statistically significant positive effects of taking such lipid-lowering drugs were compared with placebo. So, sometimes it takes patience to wait for the clinical effect of the tested drug.

Thirdly, it is believed that the TTB and / or TTH and their ratio can be taken into account when deciding on the use of certain interventions in elderly patients who have many concomitant diseases and limited life expectancy [4]. In such cases, treatment will be useless if the TTB will exceed the estimated life expectancy of the patient. For example, the prevention of the development of cardiovascular complications by taking aspirin begins within the first 5 years after the and persists throughout the period of therapy [11]. At the same time, the prevention of the development of cancer of the rectum and large intestine is achieved 5-10 years after the start of the daily drug intake, but, given the long latency period, it may take 10-20 years to identify the benefits. In such cases, in elderly patients with a relatively small expected life expectancy, the benefits of taking aspirin may be inadequate due to large TTB. At the same time, TTH due to an increased risk of bleeding may be small. It was suggested to use TTB to determine the priorities for prescribing drug therapy in elderly patients with a large number of concomitant diseases, which often have polypharmacotherapy [12-14].

The indicator of the duration of the period before the development of advantages in the structure of approaches to assessing the effectiveness of interventions

Modern methodological approaches to assessing the effects of therapy have become widely used since the 60s of the twentieth century. Statistical methods were improved and adopted that allowed to identify the advantages and / or disadvantages of the use of drugs for the treatment and prevention of CVD that were established during the implementation of large randomized clinical trials. Standard approaches to confirming the benefits of using certain interventions have become relative risk reduction and statistical significance [15]. Later, when analyzing the data obtained in controlled drug studies, data on the observed effect proportion also began to be included, that is, the first indication of absolute risk reduction, rather than a relative risk reduction, and it is also recommended to calculate the indicator of the number of patients who need to be treated with

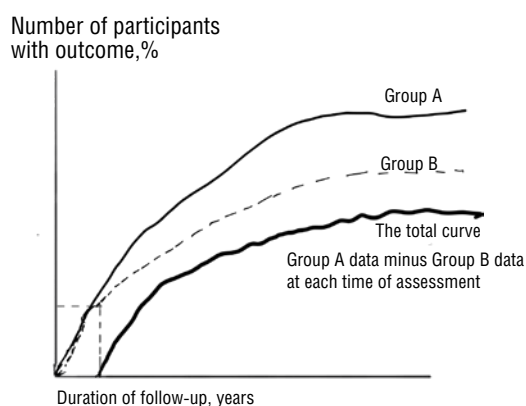


Figure 2. An example of constructing a summary curve for determining the moment of the beginning of the interference effect (by subtraction from the data of the comparison group for the intervention group)

certain drugs for a certain period to prevent 1 adverse outcome. In the literature published in English, such indicator is called NNT ("number needed to treat"). The indicator of the number of patients who need to be treated with certain drugs for a certain period to prevent 1 adverse outcome reciprocally reflects a decrease in absolute risk [16]. The indicator of the number of patients who need to be treated with certain drugs for a certain period to prevent 1 adverse outcome should be indicated for a specific period, but focus on the severity of the effect, rather than on the length of the period during which such an effect was. TTB is associated with the indicator of the number of patients who need to be treated with certain drugs for a certain period to prevent 1 adverse outcome, but more reflect the likelihood of achieving established, statistically and clinically significant positive (or negative) effects over a period that can be correlated with the remaining life expectancy of the patient.

Obviously, the TTB indicator can be significant in assessing the effectiveness of intervention in patients in 2 groups: 1) in persons with a very high risk of CVD complications due to atherosclerosis, including patients with acute coronary syndrome (ACS) and/or those with a 10-year calculated risk of developing a myocardial infarction or stroke of more than 20%; 2) in very elderly people, who have a limited life expectancy.

For very elderly people, the need to evaluate the TTB index relates to cases of statin administration for primary prevention, since for the purpose of secondary prevention, statins are used regardless of age and expected life expectancy. Given the conflicting views on the use of statins in such situation, let us dwell a little more on the problem of using statins in people of this age category for the purpose of primary prevention.

The use of statins for primary prevention in elderly and very elderly people

In general, the proportion of people older than 65 is significantly increasing in the world [17]. The estimated life expectancy in economically developed countries in 65 y.o. people is >20 years for women and >17 years for men [18]. The prevalence of coronary heart disease in the US by 2030 will increase by 40% (≈5 million people) only due to a change in demography. This will increase the direct costs by 198% (≈\$ 70 billion). Such data should serve as a basis for increasing the proportion of healthy elderly people [19, 20]. Currently, clinical recommendations for the use of statins for primary prevention in general are not based on scientific evidence, but in most of them, with the class of recommendations I or IIa, it is considered reasonable to use drugs belonging to this class in the majority of individuals of 65 y.o. [21-25]. It should be noted that clinical recommendations vary significantly in providing tactics for assessing the risk of complications of CVD in individuals over 65 y.o., the results of such tactic can be the basis for the use of statins for primary prevention. So in the European recommendations, the risk assessment option is limited to 65 y.o., in the American – to 75 y.o. and in the recommendations adopted in the United Kingdom – 85 y.o.

A more definitive answer to the question of the tactics of using statins for the purpose of primary prevention in elderly individuals can be obtained by performing a large $n = 18\,000$ randomized clinical trial STAREE (STAtin Therapy for Reducing Events in the Elderly). The purpose of this study is to test the hypothesis of whether taking a statin will lead to an increase in overall survival and survival without disability in healthy elderly compared with placebo (70 years and older). The end of the study is expected in December 2022. In any case, in general, most experts agree that statins should be used for primary prevention in elderly people. And in such situation, data on TTB can play a role in the choice of statin due to the need to achieve

a faster effect in such cases because of the limited life expectancy of very elderly people.

The duration of the period before the development of benefits in studies of hypocholesterolemic drugs

At present time, more than 20 large randomized controlled double-blind studies have been performed to evaluate the effectiveness of statin use; and in most of them a statistically significant efficiency was noted, assessing by the main indicator of the incidence of adverse outcomes. In some of these randomized clinical trials, the effects of taking statin were compared with placebo [8, 26-38], while in others, the effectiveness of using different statins or different doses of statins of the same type was compared [39-41]. In addition, studies were performed to confirm the effectiveness of the use of hypocholesterolemic drugs, which belong to other classes (cholestyramine, gemfibrozil, ezetimibe, evolocumab alirocucumab and anacetrapptide) [9, 42-47].

In the course of the analysis, the results of which were recently published, the TTB indicator was evaluated by visual assessment of Kaplan-Meier curves reflecting the frequency of adverse outcomes included in the main indicators that were obtained in the randomized clinical studies of lipid-lowering drugs [5]. In general, in 24 randomized clinical trials, TTB varied between 1 and 36 months (mean 13.1 months); in randomized clinical trials comparing placebo with statins ($n = 14$), the mean TTB was 11.1 months, and in all randomized clinical trials of statins as a whole ($n = 17$) – 10.3 months. In randomized clinical trials evaluating the effects of other hypocholesterolemic medications, mean TTB reached 20 months ($n = 7$). It should be noted that in both studies (EINSTEIN and ODYSSEY) in assessing the effects of using proprotein convertase subtilisin / kexin 9-PCSK9 enzyme inhibitors, the TTB was 12 months [45, 46].

During the analysis of the Kaplan-Meier curves for the main indicator, a summary curve was constructed for each randomized clinical trial by subtraction from the comparison group data the intervention group data (Figure 2). The point of intersection of the total curve with the X axis (the abscissa axis), reflecting the duration of the observation period during the studies, corresponded to the point of achievement of TTB for each randomized clinical trial. Such an analysis allowed to calculate only the approximation to the TTB, since it included the Kaplan-Meier curves constructed for individual studies as a whole, but not individual data on the participants in the studies. To reduce distortion, only 15 out of 24 randomized clinical trial were included in the analysis.

According to the authors of the analysis [5], the identified differences in the TTB could be affected by several factors, including such as: 1) the number of developed adverse outcomes included in the main indicator, which depends both on the size of the sample and the frequency of development of adverse outcomes; 2) the initial concentration of LDL cholesterol; 3) the severity of the decrease in LDL cholesterol; 4) indications for the use of statins (for example, such as primary prevention of CVD, coronary heart disease with a stable course, secondary prevention after acute coronary syndrome; 5) features of the drug used (statins or lipid-lowering drugs, different from statins).

Obviously, the benefits in the treatment group will not appear until at least several unfavorable outcomes develop. The number of adverse outcomes depends on the number of patients who have a risk of developing the outcome (sample size) and the frequency of development of such an outcome. For example, in the course of a study that will develop 200 outcomes during the first 6 months, there is a higher probability of early detection of benefits compared to a

study in which only 20 outcomes will develop over the same period.

On the other hand, it can be assumed that there is a correlation between the severity of LDL cholesterol lowering and the degree of risk reduction of CVD complications. During the analysis of the results of a randomized clinical study of statins, it was found that a decrease in the level of LDL cholesterol in the blood for every 1 mmol/l corresponds to a decrease in the relative risk of CVD complications by 22% [48]. In the course of performing statin studies, compared with studies of non-statin lipid-lowering drugs, with a decrease in LDL cholesterol concentration for every 1 mmol / L during the first year of reducing the relative risk, CVD complications were 9%, and in subsequent years by 22-28% [48]. In general, it can be assumed that the more pronounced the decrease in the number of unfavorable outcomes, the smaller will be the TTB. However, the results of the analysis of the diagram indicated a weak connection between such indicators [5].

The initial concentration of LDL cholesterol is also theoretically possible to be considered as a factor that influences on TTB. For each specific decrease in the concentration of LDL cholesterol in percentages, the absolute decrease in LDL cholesterol level will increase with an increase in the initial LDL cholesterol concentration, that is, a higher baseline LDL-C is accompanied by a more pronounced absolute LDL decrease. A very high baseline level of LDL cholesterol was noted in the LRC-CPPT trial (Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial) [42] and in the 4S study (Scandinavian Simvastatin Survival Study) [26]. However, in none of them TTB was particularly short. After receiving the results of the 4S study for ethical reasons, it was considered inappropriate to leave untreated patients with such a high level of LDL cholesterol. Given that both of these studies completed with a positive result, we can consider that TTB is not associated with the initial LDL cholesterol.

The characteristics of the study participants are likely to affect the TTB. In a cohort of patients with acute coronary syndrome, the incidence of adverse outcomes is significantly higher than in a cohort of patients with a stable course of coronary heart disease. A higher frequency of such outcomes at an earlier stage after randomization could be a predictor of a smaller TTB.

The use of statins can have positive effects at an early stage after the beginning of their administration due to a positive effect on several pathophysiological links of the disease in patients with acute coronary syndrome, including such as endothelial dysfunction, inflammation, platelet reactivity, and increased blood coagulability [6, 49]. It is widely believed that the use of statins in such patients has a positive effect on the risk of developing of CVD complications in the early stage after the beginning of their use precisely because of such mechanisms. In this regard, it should be recalled that in the implementation of a large randomized clinical trial IMPROVE-IT (44) on the evaluation of the efficacy of the addition of ezetimibe compared with placebo to simvastatin in patients newly diagnosed with acute coronary syndrome, TTB was not short, that is, the use of a hypolipidemic drug not from statins class, was not accompanied by an earlier onset of the clinical effect. It is known that in the absence of acute coronary syndrome, TTB was similar in persons without an established diagnosis of coronary heart disease and in patients with a stable course of coronary heart disease. In the course of performing statin studies for primary prevention, TTB varied over a very wide range from 1 to 30 months [33, 35].

And finally, the most difficult and important question is: does the TTB depend on which particular drug is used to reduce the LDL cholesterol concentration? The available evidence data supports the hypothesis that taking particular statin effects the TTB.

The results of the analysis performed by P.J. Barter and D.D.

Waters [5] indicate that, overall, in 17 randomized clinical trials of statins, TTB was on average 10.3 months, while in 7 randomized clinical trials of lipid-lowering drugs belonging to other classes it was on the average 20 months. The results of a separate analysis of a randomized clinical trial in which different statins were studied indicated that, with atorvastatin, TTB was less compared with the use of other statins. In the course of 6 randomized clinical trials evaluating the efficacy of atorvastatin, TTB was an average of only 4.75 months, while 11 randomized clinical trials evaluating the effect of other statins had on average 13.4 months of TTB.

Why the administration of atorvastatin leads to smaller TTB? Previously, the possible factors that determine the decrease in TTB, were specified in this article. There is data that active metabolites are formed during the metabolism of atorvastatin, which act as antioxidants, and have a beneficial effect on lipoproteins [50-52]. The presence of comparable metabolites for such effects was not observed [5]. In particular, there are experimental studies showing that only active metabolites of atorvastatin specifically inhibit the oxidation of small dense particles of LDL cholesterol [51].

It should be noted that this analysis has a number of limitations. In particular, at the time of the divergence of the Kaplan-Meier curves, the differences between the groups in most cases did not reach the level of statistical significance and, with one exception [6], the authors of the randomized clinical trials included in the analysis did not calculate at what time the differences between the groups became statistically significant. And it is important to remember that when the statistical significance of differences between groups was revealed, the study could be terminated early [30, 33]. In addition, the definition of the point of divergence could, at least in part, be determined by subjective factors and varied depending on the graphical representation of the results of a randomized clinical trial. In particular, when diagram of possible area of divergence of the curves was presented, the results of establishing the point of divergence of the curves changed [44].

It should also be noted that the index of TTB can't be considered the only indicator of the effectiveness of the drug under study, since the duration of the preservation of the achieved effect is of great importance. It has been established that the use of statins is accompanied by a continuation of the effect even after the study was terminated, which was noted even 20 years after randomization [53]. However, this rule does not apply to all drugs used to treat CVD. For example, the benefits of using β -blockers after myocardial infarction in the absence of heart failure seems questionable [54].

Evidence that demonstrates the importance of achieving an early statin effect in patients with acute coronary syndrome

The need to achieve a rapid effect of statins in patients with acute coronary syndrome can be illustrated by data obtained during the research, the results of which confirm the rapid stabilization of atherosclerotic plaque after the use of intensive regimes of statin intake. Such studies include randomized clinical trials EASY-FIT [55] and ESCORT [56]. In the course of performing these studies using optical coherence tomography, it was found that the use of a more intensive mode of statin intake compared to less intense in patients with unstable angina leads to an increase in the thickness of the atherosclerotic plaque, indicating a more pronounced stabilization.

It is obvious that atorvastatin remains the most studied statin in patients with acute coronary syndrome, the effectiveness of which has been confirmed in the course of the MIRACL study [28] and especially PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) study [39]. The use of atorvastatin 80 mg per day in patients with acute

coronary syndrome for this reason remains the "gold standard" of lipid-lowering therapy in this situation.

We don't know for sure whether the more pronounced pleiotropic effects of atorvastatin can be attributed, at least in part, to a decrease in the proportion of patients receiving other TTB statins during the randomized clinical trial. However, it can be assumed that it is the pleiotropic effects that are associated with an earlier influence on the prognosis. It has been established that in patients who have recently undergone acute coronary syndrome there is a higher expression of matrix metalloproteinase (MMP) of the first type of membranes, which is considered to be an important factor of destabilization of antibodies [57, 58].

In a small randomized clinical trial involving 83 patients with acute coronary syndrome, data were obtained that the use of atorvastatin in comparison with rosuvastatin resulted in a statistically significant decrease in MMP of type 1 membranes and MMP of type 9, despite the same decrease in LDL cholesterol concentration [59]. The results of such a study suggest that atorvastatin has an additional effect on the stabilization of atherosclerotic plaques, which depends not only on the effect on the level of LDL-C in the blood and also statins may vary in the severity of pleiotropic effects. Considering the results of a fairly recent recent SECURE-PCI study (Statins Evaluation in Coronary Procedures and Revascularization), it can be assumed that for the clinical implementation of the effects of early use of a high dose of atorvastatin in acute coronary syndrome, it takes more than 30 days [60].

CONCLUSION

Thus, a recent analysis made it possible to obtain data on the fact that TTB when using statins, according to a randomized clinical trial, varies in a fairly wide range. At the same time, it can be assumed that there is no statistically significant association between TTB and the initial concentration of LDL cholesterol or the severity of its decrease by taking statins. In addition, studies that included patients with acute coronary syndrome noted an early development of the clinical effect due to the benefits of taking statins, not only related to the effect on LDL cholesterol level in the blood. In general, TTB when using statins was smaller than with the use of lipid-lowering drugs, not belonging to the class of statins. Besides, TTB was less when taking atorvastatin (Liprimar drug produced by Pfizer) compared with the use of other statins. At the same time, during randomized clinical trials of new lipid-lowering drugs, the benefits of therapy can begin to be detected only not earlier than 1-2 years after the initiation of therapy.

REFERENCES

1. Malkin C.J., Channer K.S. Life-saving or life-prolonging? Interpreting trial data and survival curves for patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:143—148.
2. Swedberg K., Kjeksus J., Snapinn S. Long-term survival in severe heart failure in patients treated with enalapril. Ten year follow-up of CONSENSUS I. *Eur Heart J* 1999;20:136—139.
3. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association*. 1958;53:457—481.
4. Holmes H.M., Min L.C., Yee M., et al. Rationalizing prescribing for older patients with multimorbidity: considering time to benefit. *Drugs Aging* 2013;30:655—666. doi: 10.1007/s40266-013-0095-7.
5. Barter P.J., Waters D.D. Variations in time to benefit among clinical trials of cholesterol-lowering drugs. *J Clin Lipidol* 2018 Apr 21. doi: 10.1016/j.jacl.2018.04.006. [Epub ahead of print]
6. Ray K.K., Cannon C.P., McCabe C.H., et al. Early and late

- benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1405—1410.
7. Hart R.G., Sharma M., Mundl H., et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med* 2018;378:2191—2201. doi: 10.1056/NEJMoa1802686.
8. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moya L.A., et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001—1009.
9. Rubins H.B., Robins S.J., Collins D., et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;341:410—418.
10. Yusuf S., Lonn E., Pais P., et al. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016;374:2032—2043. doi: 10.1056/NEJMoa1600177.
11. Bibbins-Domingo K.; U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2016;164:836—845. doi: 10.7326/M16-0577.
12. Holmes H.M., Hayley D.C., Alexander G.C., Sachs G.A. Reconsidering medication appropriateness for patients late in life. *Archives of internal medicine*. 2006;166:605—609.
13. Scott I.A., Gray L.C., Martin J.H., Mitchell C.A. Minimizing inappropriate medications in older populations: a 10-step conceptual framework. *Am J Medicine* 2012;125:529—537.e4.
14. Stevenson J., Abernethy A.P., Miller C., Currow D.C. Managing comorbidities in patients at the end of life. *BMJ (Clinical research ed)* 2004;329:909—912.
15. A proposal for structured reporting of randomized controlled trials. The Standards of Reporting Trials Group. *JAMA* 1994;272:1926—1931.
16. Schulz K.F., Altman D.G., Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Annals of Internal Medicine* 2010;152:726—732.
17. Fuster V. Changing demographics: a new approach to global health care due to the aging population. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:3002—3005.
18. Kontis V., Bennett J.E., Mathers C.D., et al. Future life expectancy in 35 industrialised countries: projections with a Bayesian model ensemble. *Lancet* 2017;389:1323—1335.
19. Odden M.C., Coxson P.G., Moran A., et al. The impact of the aging population on coronary heart disease in the United States. *Am J Med* 2011;124:827—833.e5.
20. Heidenreich P.A., Trogdon J.G., Khavjou O.A., et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:933—944.
21. Stone N.J., Robinson J.G., Lichtenstein A.H., et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2889—2934.
22. National Clinical Guideline Centre. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) July 2014.
23. Anderson T.J., Grégoire J., Pearson G.J., et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Can J Cardiol* 2016;32:1263—1282.
24. Bibbins-Domingo K., Grossman D.C., Curry S.J., et al. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2016; 316:1997—2007.
25. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999—3058.
26. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study

- (4S). *Lancet* 1994;344:1383—1389.
27. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A.H., et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195—2207.
28. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D., et al. Effect of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711—1718.
29. Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I., et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1711—1718.
30. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N., et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicenter randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685—696.
31. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7—22.
32. Downs J.R., Clearfield M., Weiss S., et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998;279:1615—1622.
33. Sever P.S., Dalhoff B., Poulter N.R., et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149—1158.
34. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Heart Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349—1357.
35. Yusuf S., Bosch J., Dagenais G., et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374:2021—2031.
36. Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B., et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623—1630.
37. Nakamura H., Arakawa K., Itakura H., et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1155—1163.
38. Baigent C., Landray M.J., Reith C., et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181—2192.
39. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H., et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495—1504.
40. LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D., et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425—1435.
41. Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J.P., et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437—2445.
42. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. *JAMA* 1984;251:35—64.
43. Frick M.H., Elo O., Haapa K., et al. Helsinki Heart Study: Primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med* 1987;317:1237—1245.
44. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P., et al. Ezetimibe added to statin therapy for acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387—2397.
45. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713—1722.
46. Steg P.G. ODYSSEY Outcomes trial, presented March 10, 2018, at the American College of Cardiology Annual Scientific Sessions, <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2018/03/05/15/53/sat-9am-odyssey-outcomes-cv-outcomes-with-alirocumab-after-acs-acc-2018>, accessed April 6, 2018.
47. The HPS3/TIMI55—REVEAL Collaborative Group. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1217—1227.
48. Collins R., Reith C., Emberson J., et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016;388:2532—2561.
49. Waters D.D. Cholesterol lowering: should it continue to be the last thing we do? *Circulation* 1999;99:3215—3217.
50. Mason R.P., Walter M.F., Day C.A., et al. Active metabolite of atorvastatin inhibits membrane cholesterol domain formation by an antioxidant mechanism. *J Biol Chem* 2006;281:9337—9345.
51. Jacob R.F., Walter M.F., Self-Medlin Y., et al. Atorvastatin active metabolite inhibits oxidative modification of small dense low-density lipoprotein. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013;62:160—166.
52. Mason R.P., Sherratt S.C.R., Jacob R.F. Eicosapentaenoic acid inhibits oxidation of apoB-containing lipoprotein particles of different size in vitro when administered alone or in combination with atorvastatin active metabolite compared with other triglyceride-lowering agents. *J Cardiovasc Pharmacol* 2016;68:33—40.
53. Ford I., Murray H., McCowan C., Packard C.J. Long-term safety and efficacy of lowering low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy. 20-year follow-up of West of Scotland coronary prevention study. *Circulation* 2016;133:1073—1080.
54. Waters D.D., Bangalore S. The evolution of myocardial infarction: when the truths we hold to be self-evident no longer have evidence. *Can J Cardiol* 2017;33:1209—1211.
55. Komukai K., Kubo T., Kitabata H., et al. Effect of atorvastatin therapy on fibrous cap thickness in coronary atherosclerotic plaque as assessed by optical coherence tomography: the EASY-FIT study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2207—2217. doi: 10.1016/j.jacc.2014.08.045.
56. Nishiguchi T., Kubo T., Tanimoto T., et al. Effect of Early Pitavastatin Therapy on Coronary Fibrous-Cap Thickness Assessed by Optical Coherence Tomography in Patients With Acute Coronary Syndrome: The ESCORT Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:829—838. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.07.011.
57. Ogita M., Miyauchi K., Morimoto T., et al. Association between circulating matrix metalloproteinase levels and coronary plaque regression after acute coronary syndrome—subanalysis of the JAPAN-ACS study. *Atherosclerosis* 2013;226:275—280. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.063.
58. Ylä-Herttuala S., Bentzon J.F., Daemen M., et al. Stabilisation of atherosclerotic plaques. Position paper of the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on atherosclerosis and vascular biology. *Thromb Haemost* 2011;106:1—19. doi: 10.1160/TH10-12-0784.
59. Uzu H., Nakano A., Mitsuke Y., et al. Comparison of lipophilic and hydrophilic statins on atheroma stabilizing effects in hypercholesterolemic patients. Presented at: European Society of Cardiology Congress 2010. August 28—September 1, 2010; Stockholm, Sweden. Abstract P5565.
60. Berwanger O., Santucci E.V., de Barros e Silva P.G.M., et al. Effect of Loading Dose of Atorvastatin Prior to Planned Percutaneous Coronary Intervention on Major Adverse Cardiovascular Events in Acute Coronary Syndrome: The SECURE-PCI Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;319:1331—1340. doi: 10.1001/jama.2018.2444.

Conflict of interest. Assistance in the publication of the article was provided by Pfizer, but it did not affect the authors' own opinion.

Accepted for publication: 25.08.2018



Есаулова Т.Е., Аксенова А.В., Сивакова О.А., Чазова И.Е.

РЕЗИСТЕНТНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ

Федеральное государственное бюджетное учреждение
Национальный Медицинский Исследовательский Центр Кардиологии
Министерства здравоохранения Российской Федерации
г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Резистентная артериальная гипертензия (АГ) определяется как недостижение целевых цифр артериального давления при одновременном использовании 3 антигипертензивных препаратов разных классов, включая диуретик, у пациентов, приверженных терапии. Распространенность резистентной АГ колеблется от 5 до 50% в различных группах пациентов. Для постановки диагноза требуется определение истинной резистентности к лечению, что требует исключения «гипертензии белого халата», оценки приверженности лечению. Необходимо также выявление возможных модифицируемых причин, приводящих к развитию резистентной АГ. В последнее время проводится ряд исследо-

ваний для выявления возможных биомаркеров резистентной гипертензии. Лечение включает в себя изменение образа жизни, улучшение приверженности лечению и оптимизацию дозировок принимаемых препаратов. Инвазивные методы лечения резистентной АГ проводятся в тщательно отобранной группе пациентов в специализированных центрах. Данная статья освещает подходы к диагностике и лечению резистентной АГ на основе современных рекомендаций доказательной медицины.

Ключевые слова: артериальное давление, артериальная гипертензия, резистентная артериальная гипертензия, лечение резистентной гипертензии, биомаркеры резистентной гипертензии, инвазивный подход.

Сведения об авторах:

Есаулова Т.Е.	ординатор отдела гипертензии института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России, +7(495)4145127, yestatiana@gmail.com
Сивакова О.А.	кандидат медицинских наук, заведующая отделением гипертензии института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России +7(495)4146609, ya.olga-siv2012@ya.ru
Чазова И.Е.	академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, руководитель отдела гипертензии, заместитель генерального директора, директор института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России, +7(495)4146305, c34h@yandex.ru
Автор, ответственный за контакт с редакцией: Аксенова А.В.	кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отдела гипертензии института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России, +7(495)4146186, aksenovaannav@gmail.com, 121552, г. Москва, 3-я Черепковская 15А

✉ aksenovaannav@gmail.com

Для цитирования: Есаулова Т.Е., Аксенова А.В., Сивакова О.А., Чазова И.Е. Резистентная артериальная гипертензия. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Сентябрь 20; 3:76-81 [Trans. into Eng. ed.: Esausova T.E., Aksenova A.V., Sivakova O.A., Chazova I.Ye. Resistant Hypertension. Eurasian cardiological journal. 2018, September 20; 3:82-87]

Артериальная гипертензия является одним из основных факторов риска развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений. Согласно исследованию ЭССЕ-РФ, проведенному в 2012-2013 гг. на территории Российской Федерации, распространенность АГ среди взрослого населения составила 43,5% [1], что свидетельствует о её высокой распространённости. Среди пациентов с артериальной гипертензией выделяют группу больных с резистентной к терапии АГ. Резистентная артериальная гипертензия ассоциирована с 2-6 кратным увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений [2,3], в связи с чем проблема её диагностики и лечения представляется чрезвычайно актуальной.

Согласно Рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертензии 2013 г., резистентной к терапии считается АГ, при которой лечение, включающее изменение (оздоровление) образа жизни и рациональную ком-

бинированную антигипертензивную терапию, состоящую из трех препаратов, включая диуретик, в максимально переносимых дозах не приводит к достижению целевого уровня АД [4]. Если целевой уровень АД достигается при использовании 4 и более антигипертензивных препаратов, то такую АГ называют контролируемой резистентной артериальной гипертензией. В России термины резистентная и рефрактерная артериальная гипертензия эквивалентны, тогда как в Рекомендациях Американской Коллегии Кардиологов / Американской Ассоциации Сердца по артериальной гипертензии у взрослых в 2017 г. предложено разделение этих понятий. Под рефрактерной АГ понимается более тяжелый фенотип АГ, при котором целевой уровень АД остается недостижимым при приеме как минимум 5 антигипертензивных препаратов различных классов, включающих в себя длительно действующий тиазидный диуретик и антагонист минералокортикоидных рецепторов.

Истинная распространённость резистентной АГ неизвестна. По данным различных исследований, доля пациентов с устойчивой к терапии артериальной гипертензией может достигать до 5-50% в различных когортах пациентов [5]. Согласно исследованию NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), проведённому в США в 2003-2008 гг. и включавшему более 15000 взрослых лиц с артериальной гипертензией, доля людей с резистентной АГ составила $8,9 \pm 0,6\%$ [6]. В европейском исследовании de la Sierra et al., в котором изучалась база данных пациентов с гипертензией испанского Реестра амбулаторного мониторинга АД, из более чем 60000 пациентов – 14,8% имели резистентную артериальную гипертензию. При этом большая часть пациентов с резистентной АГ (12,2%) имели неконтролируемую резистентную гипертензию, и только 2,6% достигли целевого уровня АД при приеме 4 и более антигипертензивных препаратов [7].

В недавнем перекрестном исследовании CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort), в которое было включено 3367 пациентов с хронической болезнью почек, 40,4% участников имели резистентную артериальную гипертензию [8].

С течением времени наблюдается тенденция к росту числа пациентов с резистентной АГ, что связано как с увеличением продолжительности жизни, так и с увеличением доли населения, страдающих ожирением и сахарным диабетом 2 типа [9].

Следует различать истинную резистентную АГ и псевдорезистентную артериальную гипертензию. К ошибочной постановке диагноза резистентной АГ (псевдорезистентной АГ) приводят такие состояния как: гипертензия «белого халата», приём экзогенных средств, способствующих повышению АД, плохая приверженность к лечению, неадекватно подобранная антигипертензивная терапия, а также неправильная техника измерения АД.

Согласно определению, гипертензией «белого халата» является форма АГ, при которой повышение АД отмечается только на приеме у врача, а при проведении суточного мониторинга АД (СМАД) и при измерении АД в домашних условиях методом самоконтроля АД (СКАД) уровень АД находится в пределах нормальных значений. Гипертензия «белого халата» (ГБХ) является распространённым явлением среди пациентов с АГ и может составлять от 2 до 23% по данным разных авторов [10]. ГБХ чаще встречается среди лиц пожилого возраста при изолированной систолической АГ [11].

Неправильная техника измерения АД является распространённой причиной гипердиагностики АГ и неверного определения резистентной АГ. В недавно проведенном Bhatt et. al ретроспективном анализе 130 пациентов, наблюдающихся в специализированной клинике, было выявлено, что у 33% пациентов ошибочно поставлен диагноз неконтролируемой резистентной АГ из-за использования неправильной техники измерения АД [12]. К наиболее распространённым ошибкам при измерении АД относятся следующие: однократное измерение АД, использование манжеты меньшего размера, разговор во время измерения АД, измерения АД сразу после физической нагрузки или курения, употребление кофе и крепкого чая в течение 1 часа перед исследованием, положение руки ниже уровня сердца.

Еще одной причиной ошибочной постановки диагноза резистентной АГ является низкая приверженность лечению. Около 40% пациентов с недавно установленным диагнозом артериальной гипертензии прекращают приём антигипертензивной терапии в течение первого года лечения [13,14]. По данным Jung et al., из 76 пациентов с резистентной АГ, об-

ратившихся в клинику для проведения радиочастотной денервации почечных артерий (РДН), 53% были не привержены лечению. Среди этой группы пациентов, 30% не принимали ни одного антигипертензивного препарата (АГП), 70% человек принимали лишь частично, из них 85% принимали менее половины назначенных препаратов. В исследовании определялись уровни антигипертензивных препаратов или их метаболитов в моче [15].

Актуальной проблемой в диагностике истинной резистентной артериальной гипертензии остается неадекватно подобранная медикаментозная терапия. По сообщению Weitzman et al., среди 172 432 пациентов с гипертонической болезнью, 35,9% людей был поставлен диагноз неконтролируемой резистентной АГ. Из них около 21% получали меньшие дозы препаратов, чем было назначено, 9% не получали диуретик, 48% принимали менее 3 антигипертензивных препаратов, а 20% не принимали ни одного из назначенных препаратов. После исключения этих пациентов, только 2,2% из всех подходили под критерии неконтролируемой резистентной артериальной гипертензии [16].

По некоторым данным, около половины всех диагнозов резистентной АГ являются, по всей вероятности, различными формами псевдорезистентной АГ [17]. Поэтому, перед тем как поставить диагноз резистентной АГ, необходимо исключить все вышеуказанные причины возможной псевдорезистентности.

Согласно рекомендациям по диагностике и лечению АГ Европейского общества кардиологов и Европейского общества по гипертензии 2013 г., истинная резистентная артериальная гипертензия может наблюдаться при ожирении, злоупотреблении алкоголем; избыточном потреблении натрия, длительном приеме препаратов, обладающих вазопрессорным механизмом и вызывающих задержку натрия в организме (нестероидные противовоспалительные препараты, кортикостероиды, циклоспорин, препараты эритропоэтина, оральные контрацептивы, симпатомиметики, антидепрессанты и др.); синдроме обструктивного апноэ сна [18]; недиагностированных необратимых поражениях органов-мишеней; недиагностированных вторичных формах артериальной гипертензии, к которым относятся первичный гиперальдостеронизм, стеноз почечных артерий [19].

Кроме известных в настоящий момент предикторов развития резистентной артериальной гипертензии, таких как ожирение, пожилой возраст, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, лабораторных маркеров резистентного течения АГ на сегодняшний день нет. В связи с чем, особый интерес вызывают проводимые в последние годы исследования по анализу роли системы матриксных металлопротеиназ (ММП) и тканевого ингибитора металлопротеиназы (ТИМП), в частности ММП-2 и ТИМП-2, в патогенезе резистентной артериальной гипертензии. Матриксные металлопротеиназы относятся к семейству внеклеточных цинк-зависимых эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса. ММП участвуют в ремоделировании тканей, ангиогенезе, апоптозе.

По данным исследований, ММП и ТИМП ассоциированы с артериальной гипертензией и поражением органов-мишеней [20,21]. В исследовании Andrea R.Sabbatini et al. исследовались уровни ММП-2 и ТИМП-2 при резистентном течении артериальной гипертензии и связь данных металлопротеиназ с поражением органов-мишеней, включая жесткость сосудов и гипертрофию миокарда [22]. В исследовании, включающем

116 пациентов с контролируемой АГ, 116 пациентов с резистентной АГ и группу контроля из 19 человек с нормальным АД, был выявлен повышенный уровень ТИМП-2 и сниженное отношение ММП-2/ТИМП-2 у пациентов с резистентной АГ в сравнении с другими группами. Уровень ММП-2 был одинаков среди групп с повышенным АД. В дополнение, выявлена независимая связь высокого уровня ТИМП-2 и низкого отношения ММП-2/ТИМП-2 с уровнем АД в группе резистентной АГ. Также, уровень ТИМП-2 напрямую коррелировал с выраженностью гипертрофии левого желудочка в общей группе с повышенным АД, но не отдельно в группе резистентной АГ. В логистическом регрессивном анализе было выявлено, что только уровень ТИМП-2, но не ММП-2, достоверно и независимо был ассоциирован с резистентным течением АГ после учёта факторов риска резистентной АГ (возраст, пол, раса, СД 2 типа, ИМТ, уровень альдостерона). Таким образом, авторы данного исследования предполагают, что ТИМП-2 является значимым предиктором резистентной артериальной гипертензии и может быть использован в качестве потенциального биомаркера данного фенотипа АГ в дальнейших исследованиях.

Однако, в исследовании Leonardo Lacerda et.al., не было выявлено связи между уровнем ММП-2, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-2 и недостаточным контролем уровня АД [23]. Данное исследование, проведенное в 2015 г., является первым в своем роде, изучавшем связь матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов с резистентным течением артериальной гипертензии. Всего в исследование было включено 76 пациентов с резистентной АГ, из которых было сформировано 2 подгруппы: пациенты с контролируемой резистентной АГ ($n = 41$) и неконтролируемой резистентной АГ ($n = 35$). В результате исследования сходные уровни ММП-9, ТИМП-1, ММП-2, ТИМП-2, ММП-9/ТИМП-1 и ММП-2/ТИМП-2 были получены в обеих группах. И, несмотря на то, что уровень ММП-2 и отношение ММП-9/ТИМП-1 коррелировали с уровнем ДАД, альдостерона и возрастом в группе неконтролируемой резистентной АГ, по мнению авторов работы, это не имеет связи с формированием резистентности к антигипертензивной терапии, и данные биомаркеры не предсказывают недостаточный контроль АД в группе резистентной АГ. Стоит сказать, что данное исследование имеет ограничение в виде небольшой выборки пациентов, и недостаточная степень корреляции в выявленных показателях может являться следствием недостаточной статистической силы или ошибкой второго порядка.

Также, возможным предиктором резистентного течения АГ может являться повышенный индекс резистентности (ИР). Индекс резистентности – отношение разности максимальной систолической и конечной диастолической скоростей к средней скорости кровотока. Этот индекс характеризует микроциркуляторное русло (тонус, состояние стенок артериол и капилляров). Нормативное значение 0,6–0,7. Известно, что повышенный ИР, измеряемый с помощью доплеровской ультрасонографии, коррелирует со степенью дисфункции почек у пациентов с артериальной гипертензией. В исследовании Yohei Dol et al. было показано, что высокий индекс резистентности независимо ассоциирован с сердечно-сосудистыми и почечными неблагоприятными исходами. ИР может использоваться для оценки риска неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных исходов у пациентов с эссенциальной гипертензией [24]. В недавно опубликованном в J.Hypertension исследовании Kintis K, et al., были изучены различия в показателях гемодинамики у пациентов с контролируемой АГ и резистентной АГ, включая измерение ИР. В логистическом

регрессионном анализе было показано, что резистентная АГ являлась наиболее сильным предиктором показателя ИР более 0,7. Значение ИР 0,648 обладало чувствительностью 78% и специфичностью 72% в качестве предиктора резистентной АГ. Таким образом, авторы делают вывод, что повышенный индекс резистентности может быть ассоциирован с резистентным течением АГ и может помочь в выявлении данной группы пациентов [25].

В рекомендациях по диагностике и лечению АГ Европейского общества кардиологов и Европейского общества по гипертензии 2013 г. были сформулированы основные терапевтические подходы к лечению пациентов с резистентной АГ. В первую очередь врачу необходимо убедиться, что препараты в составе многокомпонентной терапии действительно оказывают гипотензивный эффект. В обратном же случае, их необходимо исключить из терапии (I C). Антагонисты минерал-кортикоидных рецепторов, амилорид и альфа-адреноблокатор доксазозин могут быть использованы, если нет противопоказаний к их назначению (IIa B). В случае неэффективности проводимой медикаментозной терапии можно рассмотреть применение инвазивных методов, таких как радиочастотная денервация почечных артерий (РДН) и барорефлекс-активирующая терапия (БАТ) (IIb C). До тех пор, пока не появится больше данных относительно долгосрочной эффективности и безопасности РДН и БАТ, рекомендовано проведение данных инвазивных процедур опытным хирургом, а диагностику и динамическое наблюдение осуществлять только в специализированных центрах по АГ (I C). Проведение инвазивных методов рекомендовано только пациентам с истинной резистентной АГ с уровнем офисного САД ≥ 160 мм рт. ст. или ДАД ≥ 110 мм рт. ст. и подтвержденным повышением АД методом суточного мониторирования АД (СМАД) (I C).

Для лучшего понимания основных подходов к лечению резистентной АГ необходимо обратиться к существующим в настоящее время данным о патогенезе развития резистентности к лечению. Важную роль играет перегрузка объемом, чаще скрытая, у пациентов с резистентным течением АГ. Так, усиление диуретической терапии под контролем импедансной кардиографии для оценки количества жидкости в грудной клетке или непрямыми биохимическими маркерами внутрисосудистого объема, например, уровнем натрийуретического пептида, значительно улучшало контроль АД [26]. Причина такой перегрузки объемом многофакторная и включает в себя такие состояния, как пожилой возраст, ожирение (ИМТ > 30 кг/м²), ХБП, принадлежность к негроидной расе, гиперальдостеронизм, избыточное потребление соли [27].

В патогенезе развития резистентной АГ участвует также активация симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и недостаточная продукция оксида азота (NO), приводящая к дисфункции эндотелия, оксидативному стрессу.

Большое значение в формировании резистентности к лечению, в настоящее время, придается вторичному гиперальдостеронизму. По данным исследований, у пациентов с резистентной АГ, у которых был исключен первичный гиперальдостеронизм, определялись повышенные уровни альдостерона плазмы крови [28]. Альдостерон – это стероидный гормон, вырабатываемый корой надпочечника в ответ на стимулирующее воздействие ангиотензина II. Альдостерон связывается с минералкортикоидными рецепторами почечных канальцев и тем самым активирует реабсорбцию натрия и секрецию калия в собирательных канальцах почек, что приводит

к задержке натрия в организме и увеличению внутрисосудистого объема крови и гипокалиемии. Кроме того, альдостерон активирует симпатическую нервную систему и способствует развитию фиброза, воспаления и ремоделирования, в том числе сердечно-сосудистой системы. В обсервационных исследованиях была выявлена прямая корреляционная связь между повышенным уровнем альдостерона плазмы крови и уровнем АД как у гипертоников, так и у нормотензивных пациентов [29]. Одним из возможных механизмов формирования резистентной АГ является феномен «ускользания» альдостерона, который заключается в том, что уровень альдостерона повышается до нормальных значений, несмотря на лечение ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокаторами рецепторов к ангиотензину II (БРА). Данный феномен возникает у 10% пациентов, принимающих иАПФ или БРА более 6 месяцев, и более чем у 50% пациентов при лечении более 1 года, что приводит к повышенной задержке натрия, повышению АД и другим нежелательным последствиям. Данная гипотеза способствовала повышению интереса к препаратам, блокирующим негативное действие альдостерона, таким как антагонисты минералкортикоидных рецепторов (АМКР) [30].

Таким образом, вторичный гиперальдостеронизм и увеличенный внутрисосудистый объем, являющиеся звеньями патогенеза формирования резистентного течения АГ, обуславливают важность применения адекватных доз диуретических препаратов, в том числе антагонистов минералкортикоидных рецепторов (АМКР), в качестве препаратов первой линии. Исследования последних лет наглядно показали эффективность антагонистов минералкортикоидных рецепторов в снижении АД при резистентной АГ. Например, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ASPIRANT-EXT сравнивалось добавление к терапии спиронолактона 25 мг и плацебо у 150 пациентов с резистентной АГ. Через 8 недель наблюдалось значимое снижение САД и ДАД в группе спиронолактона. В известном исследовании PATHWAY-2, изучавшем эффективность назначения спиронолактона в группе резистентной АГ, АМКР показал свою большую эффективность в снижении АД по сравнению с альфа1-блокатором доксазозином, бета-блокатором бисопрололом и плацебо. Также, была обнаружена обратно пропорциональная связь степени снижения АД и уровнем ренина плазмы крови в ответ только в группе лечения спиронолактоном, в отличие от групп лечения бисопрололом, доксазозином и плацебо, что подтверждает роль задержки натрия и увеличения внутрисосудистого объема в формировании резистентного течения АГ [31].

Принимая во внимание, что никаких новаторских подходов к медикаментозной терапии резистентной АГ сейчас нет, особый интерес представляет исследование новых комбинаций существующих антигипертензивных средств. Учитывая, что одним из патогенетических звеньев в развитии резистентной АГ является гиперволемиа, рациональным представляется применение комбинации различных по механизму действия диуретических препаратов. Эффективность двойной диуретической терапии (антагонисты минералкортикоидных рецепторов и тиазидные/тиазидоподобные препараты либо петлевой диуретик) доказана во многих исследованиях [32]. Однако не всегда назначение даже двухкомпонентной диуретической терапии в сочетании с другими основными классами гипотензивных препаратов способствует нормализации АД. В течение последних нескольких лет стали накапливаться данные о возможностях применения тройной диуретической

терапии, но до настоящего времени количество подобных исследований крайне мало. В исследовании Beaussier H., в которое было включено 164 пациента, сравнивались два подхода в лечении пациентов с резистентной АГ: последовательная блокада нефрона (применение тройной диуретической терапии) и блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (применение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и антагониста ренин-ангиотензиновых рецепторов, что в настоящее время считается нерациональной комбинацией). В результате, применение тройной диуретической терапии оказалось более эффективным методом, чем последовательная блокада РААС: около 58% пациентов из первой группы достигли целевых уровней АД, в сравнении с 20% пациентов из второй группы [33,34]. Данный подход в применении тройной диуретической терапии кажется перспективным, однако для внедрения его в широкую практику необходимы дальнейшие исследования.

Помимо медикаментозных способов лечения резистентной АГ с недавнего времени интерес представляют немедикаментозные методы лечения: радиочастотная денервация почечных артерий (РДН), барорефлекс-активирующая терапия (БАТ), создание артериовенозной фистулы, хирургическая нейроваскулярная декомпрессия. Имеется ряд крупных исследований, в которых изучалась эффективность РДН, однако их результаты носят противоречивый характер. В исследованиях Simplicity HTN-1 и Simplicity HTN-2, включивших пациентов с резистентной АГ, было показано стойкое снижение офисного АД после применения РДН [35]. В исследовании Simplicity HTN-3 метод денервации почечных артерий не показал преимуществ в снижении АД в сравнении с группой контроля [36]. Подобные результаты могут быть связаны с недостатками дизайна исследования и отсутствием стандартизации медикаментозной терапии. С 2012 г. проводится крупное регистровое исследование Global Symplicity Registry, направленное на определение долгосрочной эффективности РДН, и по предварительным данным, за 6 месячный период наблюдения было отмечено достоверное снижение АД [37]. В Российской Федерации (РФ) данный метод лечения пациентов с АГ используется в крупных кардиологических центрах и приводит к выраженному гипотензивному эффекту [38]. Барорефлекс-активирующая терапия изучалась в рамках исследований PIVOTAL и DEBuT-HT. В ходе исследования Rheos Pivotal, включавшем 256 пациентов с резистентной АГ, было показано, что через 12 месяцев после имплантации устройства 63% пациентов достигли целевого уровня систолического АД (<140 мм рт. ст.), а у 81% пациентов АД снизилось не менее чем на 10% от исходного уровня [39]. Также обращало внимание, что с течением времени терапевтическая эффективность данного метода увеличивалась. Однако устройства для проведения барорефлекс-активирующей терапии в настоящий момент не зарегистрированы на территории Российской Федерации, в связи с чем российский опыт в использовании данной методики отсутствует.

Целесообразность создания артериовенозных фистул в группе пациентов с резистентной АГ изучалась в рамках многоцентрового открытого рандомизированного контролируемого исследования ROX CONTROL HTN trial. Через 6 месяцев после рандомизации в группе активного лечения (применения устройства для создания артериовенозной фистулы) в сравнении с группой медикаментозной терапии отмечалось значимое снижение офисного (на 27/10 мм рт. ст.) и амбулаторного АД (на 14/14 мм рт. ст.) [40].

В экспериментальных работах было показано, что микро-васкулярная декомпрессия роstralных вентролатеральных отделов продолговатого мозга в зоне IX и X пар черепно-мозговых нервов при хирургических вмешательствах по поводу различной патологии нервной системы приводила к снижению АД. Информация об эффективности данной методики ограничивается лишь единичными клиническими случаями и требует проведения дальнейших рандомизированных исследований.

В настоящее время, несмотря на существующие эффективные антигипертензивные средства, а также немедикаментозные методы, добиться полного контроля АД у пациентов с резистентной АГ не удалось, что обуславливает дальнейший поиск возможных методов преодоления резистентности.

Исследования по преодолению резистентности проводятся в ряде стран и акцентируются на исследовании новых антигипертензивных препаратов, применении немедикаментозных методов лечения, усилении диуретической терапии и модификации образа жизни, что включает соблюдение диеты, снижение массы тела, регулярную физическую активность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В., Шальнова С.А., Яровая Е.Б., Конради А.О., Бойцов С.А. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014. 54(10):4-12. / Chazova I.E., Zhernakova Yu. V., Oshchepkova E.V., Shalnova S.A., Yarovaya E.B., Konradi A.O., Boytsov S.A., et al. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Russian Population of Patients With Arterial Hypertension. *Kardiologiya*. 2014; 54(10): 4–12 [in Russian].
2. American Heart Association. Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2005; 113(6): 898-918.
3. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, Di Tommaso R, Di Mascio R, Manente BM, Caldarella MP, Neri M, Cuccurullo F, Mezzetti A Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2005 Nov; 18(11):1422-8
4. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (клинические рекомендации). *Кардиологический Вестник* 2015, 1(X). / *Diagnostics and treatment of arterial hypertension (clinical guidelines)* *Kardiologicheskij Vestnik* 2015, 1(X) [in Russian].
5. Чазова И.Е., Данилов Н.М., Литвин А.Ю. Рефрактерная артериальная гипертензия: Монография – М.: Издательство «Атмосфера», 2014; стр. 21-64. / Chazova I.E., Danilov N.M., Litvin A.Yu. *Refractory arterial hypertension*. Monograph. M.: Atmosfera, 2014; s. 21–64. [in Russian]
6. Persell S.D. Prevalence of Resistant Hypertension in the United States, 2003–2008. *Hypertension*. 2011; 57:1076-1080.
7. De la Sierra A., Segura J., Banegas J.R. et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011; 57(5): 898-902
8. George Thomas, Dawei Xie, Mahboob Rahman; CRIC Investigators. Prevalence and Prognostic Significance of Apparent Treatment Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease: Report from the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Hypertension*. 2016; 67:387-396.
9. Calhoun DA, Jones D, Textor S et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008;51 (6):1403–1419.
10. Giantin V., Franchin A., Toffanello E. et al. Masked and white-coat hypertension in two cohorts of elderly subjects, ambulatory and hospitalized patients// *Arch. Gerontol. Geriatr. Suppl*. 2009;1:125-128.
11. Kaplan N.M. *Systolic Blood Pressure: a Determinant of Comorbidity*. Dallas: Science Press, 2004
12. Bhatt H, et al. Prevalence of pseudoresistant hypertension due to inaccurate blood pressure measurement. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10(6):493–9.
13. Caro JJ, Speckman JL, Salas M, Raggio G, Jackson JD. Effect of initial drug choice on persistence with antihypertensive therapy: the importance of actual practice data. *CMAJ*. 1999; 160: 41–46.
14. Yiannakopoulou ECh, Papadopoulos JS, Cokkinos DV, Mountkalakis TD. Adherence to antihypertensive treatment: a critical factor for blood pressure control. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2005; 12: 243–249.
15. Jung O, et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens*. 2013;31(4):766–74.
16. Weitzman D, et al. Prevalence and factors associated with resistant hypertension in a large health maintenance organization in Israel. *Hypertension*. 2014;64(3):501–7.
17. Grigoryan L, Pavlik VN, Hyman DJ. Characteristics, drug combinations and dosages of primary care patients with uncontrolled ambulatory blood pressure and high medication adherence. *J Am Soc Hypertens*. 2013;7(6):471–6.
18. Litvin A.Yu., Sukmarova Z.N., Elfimova E.M., Aksenova A.V., Galitsin P.V., Rogoza A.N., and Chazova I.E. Effect of CPAP on “vascular” risk factors in patients with obstructive sleep apnea and arterial hypertension. *Vasc Health Risk Manag*. 2013; 9: 229-235.
19. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension 2013.
20. Zahradka P, Harding G, Litchie B, et al. Activation of MMP2 in response to vascular injury is mediated by phosphatidylinositol 3kinase dependent expression of MT1 MMP. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;287:2861–2870.
21. Fontana V, Silva PS, Gerlach RF, et al. Circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors in hypertension. *Clin Chim Acta*. 2012;413:656–662.
22. Sabbatini AR, Barbaro NR, de Faria AP, Modolo R, Retter AM, et al. Increased circulating tissue inhibitor of metalloproteinase-2 is associated with resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016; Oct;18(10):969-975. doi: 10.1111/jch.12865. Epub 2016 Jul 14.
23. Leonardo Lacerda, Ana Paula de Faria, et al. Role of MMP-2 and MMP-9 in Resistance to drug therapy in patients with resistant hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2015 Aug; 105(2): 168-175.
24. Yohei Doi, Yoshio Iwashima, Fumiki Yoshihara, Kei Kamide, Shin-ichirou Hayashi, Yoshinori Kubota, Satoko Nakamura, Takeshi Horio, Yuhei Kawano. Renal resistive index and cardiovascular and renal outcomes in essential hypertension. *Hypertension* 2012, 60 (3): 770-7
25. Konstantinos Kintis, Costas Tsioufis, Dimitris Tousoulis. Noninvasive assessment of haemodynamics in resistant

- hypertension: the role of the renal resistive index. *Journal of Hypertension* 2017, 35 (3): 578-584
26. Gaddam KK, et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med.* 2008;168(11):1159-64.
 27. Pimenta E, et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension.* 2009;54(3):475-81.
 28. Gaddam K.K., Nishizaka M.K., Pratt-Ubunama M.N., Pimenta E., Aban I., Oparil S., Calhoun D.A. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med.* 2008. Vol. 168(11). P. 1159-1164.
 29. Vasan RS, Evans JC, Larson MG, Wilson PWF, Meigs JB, Rifai N, et al. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons. *N Engl J Med.* 2004;351:33-41.
 30. Bombback AS, Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007;3:486-492.
 31. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet.* 2015;6736:1-10
 32. Verdalles U. et al. Management of resistant hypertension: aldosterone antagonists or intensification of diuretic therapy? *Nephrology (Carlton)* 2015. Aug;20(8):567-71. doi: 10.1111/nep.12475.
 33. Bobrie G. et al. Sequential nephron blockade resus sequential renin-angiotensin system blockade in resistant hypertension: a prospective, randomized, open blinded endpoint study. *J Hypertension.* 2012 Aug;30(8):1656-64. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283551e98.
 34. Beaussier H, et al. True antihypertensive efficacy of sequential nephron blockade in patients with resistant hypertension and confirmed medication adherence. *Hypertension.* 2015 Dec;33(12):2526-33. doi: 10.1097/HJH.0000000000000737.
 35. Krum H., Schlaich M., Whitbourn R., Sobotka P. A., Sadowski J., Bartus K. et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet.* 2009; Apr 11;373(9671):1275-81. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60566-3. Epub 2009 Mar 28.
 36. Bhatt D. L., Kandzari D.E., O. Neill W.W. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N. Engl.J. Med.* 2014. Apr 10;370(15):1393-401. doi: 10.1056/NEJMoa1402670. Epub 2014 Mar 29.
 37. Böhm M., Mahfoud F., Ukena C. First report of the Global Symplicity Registry on the effect of renal artery denervation in patients with uncontrolled hypertension. 2015. Apr;65(4):766-74. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05010. Epub 2015 Feb 17.
 38. Григин В.А., Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е. Радиочастотная денервация почечных артерий: эффективно и безопасно. Системные гипертензии. 2016; 13 (4): 13-18. / Grigin V.A., Danilov N.M., Matchin Yu.G., Chazova I.E. Radiofrequency renal arteries denervation: effectively and safely. *Systemic Hypertension.* 2016; 13 (4): 13-18. [in Russian]. DOI: 10.26442/2075-082X_13.4.13-18
 39. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(7): 765-773.
 40. Lobo MD, Sobotka PA, Stanton A, Cockcroft JR, Sulke N, Dolan E et al. Central arteriovenous anastomosis for the treatment of patients with uncontrolled hypertension (the ROX CONTROL HTN study): a randomized controlled trial. *Lancet.* 2015;385 (9978):1634-41.

Принята к публикации: 06.08.2018



Esaulova T.E., Aksenova A.V., Sivakova O.A., Chazova I.Ye.

RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION

*National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia,
Moscow, Russia*

SUMMARY

Resistant hypertension is defined as a lack to lower 140 mmHg (systolic blood pressure) and 90 mmHg (diastolic blood pressure) values of ambulatory blood pressure (BP) response using 3 antihypertensive agents of different classes, one of which should be a diuretic in patients fully adherent to antihypertensive therapy. Prevalence of resistant hypertension is ranging from about 5 to 50 % in various cohorts. Initial management requires identification of true treatment resistance by out-of-office BP measurements, assessment of adherence and screening for treatable causes of uncontrolled BP. Recent studies try to indicate possible biomarkers

of resistance hypertension. Treatment include lifestyle changes, enhancing treatment adherence and optimization of the doses. An invasive approach to resistant hypertension should be kept for persistently severe cases managed in a specialized hypertension center. This article aims to familiarize readers with the evaluation and management of resistant hypertension by outlining the most recent evidence-based treatment options.

Key words: blood pressure, arterial hypertension, resistant hypertension, treatment of resistant hypertension, biomarkers of resistance hypertension, invasive approach.

Information about authors:

Esaulova T.E.	resident of the Department of Hypertension, National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia, +7(495)4145127 yestatiana@gmail.com
Sivakova O. A.	PhD, Head of the 5-th clinical department of Hypertension, National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia, +7(495)4146609, ya.olga-siv2012@ya.ru
Chazova I.Ye.	Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, MD, Head of the Department of Hypertension, Deputy Director General, Director of the Institute of Clinical Cardiology. A.L. Myasnikov National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia, +7(495)4146305, c34h@yandex.ru
Corresponding author:: Aksenova A.V.	PhD, Junior Researcher of the Department of Hypertension National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia, +7(495)4146186, akseanovaannav@gmail.com, 121552, Moscow, 3rd Cherepkovsky, 15 A

✉ akseanovaannav@gmail.com

For citation: Есаулова Т.Е., Аксенова А.В., Сивакова О.А., Чазова И.Е. Резистентная артериальная гипертония. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Сентябрь 20; 3:76-81 [Trans. into Eng. ed.: Esaulova T.E., Aksenova A.V., Sivakova O.A., Chazova I.Ye. Resistant Hypertension. Eurasian cardiological journal. 2018, September 20; 3:82-87]

Arterial hypertension is one of the main risk factors for the development of fatal cardiovascular complications. According to the ESSE-RF study conducted in 2012-2013 in Russian Federation, the prevalence of hypertension among adult population was 43.5% [1], which indicates its high prevalence. Among patients with arterial hypertension, a group of patients with resistant to AH therapy is distinguished. Resistance arterial hypertension is associated with a two-fold to six-fold increase in the risk of cardiovascular complications [2, 3], and therefore the problem of its diagnosis and treatment is extremely urgent.

According to the recommendations of the Russian Medical Society for Arterial Hypertension 2013, AH is considered resistant to therapy, when applied treatment, such as lifestyle changes and rational combined antihypertensive therapy consisting of three drugs, including a diuretic, in maximally tolerated doses does not lead to achievement of target level of blood pressure [4]. If the target level of blood pressure is achieved by using 4 or more antihypertensive drugs, then such AH is called controlled

arterial hypertension. In Russia, the terms “resistant” and “refractory” arterial hypertension are equivalent, whereas in the Recommendations of the American College of Cardiology / American Heart Association for Arterial Hypertension in adults in 2017, a separation of these terms is proposed. Refractory hypertension is understood as a more severe phenotype of hypertension, in which the target level of arterial blood pressure remains unreachable with the intake of at least 5 antihypertensive drugs of various classes, including a long-acting thiazide diuretic and an antagonist of mineralocorticoid receptors.

The true prevalence of resistant hypertension is unknown. According to various studies, the proportion of patients with resistant to therapy arterial hypertension can reach up to 5-50% in different cohorts of patients [5]. According to the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), conducted in the United States in 2003-2008 and involving more than 15,000 adults with arterial hypertension, the proportion of people with resistant hypertension was 8.9±0.6% [6]. In the European study

"de la Sierra et al." in which a database of patients with arterial hypertension of the Spanish Registry of outpatient blood pressure monitoring was studied, of more than 60,000 patients, 14.8% had resistant hypertension. At the same time, the majority of patients with resistant hypertension (12.2%) had uncontrolled resistant hypertension, and only 2.6% reached the target level of blood pressure when taking 4 or more antihypertensive drugs [7].

In a recent cross-sectional study CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort), in which 3367 patients with chronic kidney disease were included, 40.4% of participants had resistant arterial hypertension [8].

Over time, there has been a trend towards an increase in the number of patients with resistant hypertension, which is associated both with an increase in life expectancy and with an increase in the proportion of the population suffering from obesity and type 2 diabetes mellitus [9].

It is necessary to distinguish true resistant hypertension and pseudo-resistant arterial hypertension. To the mistaken diagnosis of resistant hypertension (pseudo-resistant AH) lead such conditions as: "white coat" hypertension, intake of exogenous agents that increase blood pressure, poor adherence to treatment, inadequately antihypertensive therapy, as well as incorrect technique of blood pressure measurement.

According to the definition, the "white coat" hypertension is the form of hypertension, in which the increase in blood pressure is observed only in a clinical setting, while during the ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) and patient self-measurement using a home blood pressure monitoring device, the blood pressure is within normal values. White-coat hypertension is common among patients with hypertension and can be between 2 and 23% according to different authors [10]. White coat hypertension is more common among the elderly with isolated systolic hypertension [11].

The incorrect technique of blood pressure measuring is a common cause of overdiagnosis of arterial hypertension and wrong determination of resistant hypertension. Recently conducted retrospective analysis "Bhatt et al" involved 130 patients observed in a specialized clinic, and it was found that 33% of patients were incorrectly diagnosed with uncontrolled resistant AH due to the incorrect technique of blood pressure measuring [12]. These are the most common errors in blood pressure measuring: a single measurement of blood pressure, using a cuff of a smaller size, conversation during blood pressure measurement, measurement of blood pressure immediately after exercise or smoking, drinking coffee and strong tea 1 hour before the study, arm position below heart level.

Another reason for the incorrect diagnosis of resistant hypertension is a low adherence to treatment. About 40% of patients with recently diagnosed arterial hypertension stop taking antihypertensive therapy during the first year of treatment [13, 14]. According to Jung et al., 76 patients with refractory hypertension went to the clinic for renal artery sympathetic nerve radiofrequency denervation and 53% from them show poor medication compliance. Among this group of patients, 30% did not take any antihypertensive drug, 70% of people took the drug only partially, 85% of which took less than half of the prescribed drugs. The study controlled the levels of antihypertensive drugs or their metabolites in urine [15].

An actual problem in the diagnosis of true resistant hypertension remains inappropriately selected drug therapy. According to Weitzman et al, among the 172432 patients with essential hypertension, 35.9% of patients were diagnosed with uncontrolled

resistant hypertension., about 21% of these received smaller doses of drugs than was prescribed, 9% did not receive a diuretic, 48% took less than 3 antihypertensive drugs, and 20% did not take any of the prescribed drugs. After the exclusion of these patients, only 2.2% of all patients were eligible for uncontrolled resistant arterial hypertension diagnosis [16].

According to some reports, nearly half of all diagnoses of resistant hypertension are most likely different forms of pseudo-resistant hypertension [17]. Therefore, before diagnosis resistant hypertension, it is necessary to exclude all the above-mentioned reasons for possible pseudo-resistance.

According to the recommendations for the diagnosis and treatment of hypertension of the European society of cardiology and the European society of hypertension 2013, true resistant hypertension may occur with obesity, alcohol abuse, excessive consumption of sodium, long-term consumption of drugs that have a vasopressor mechanism and cause sodium retention in the body (non-steroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids, cyclosporine, erythropoietin preparations, oral contraceptives, sympathomimetics, antidepressants, etc.); obstructive sleep apnea syndrome [18]; undiagnosed irreversible damage to target organs; undiagnosed secondary forms of hypertension, which include primary hyperaldosteronism, stenosis of renal arteries [19].

Except currently known predictors of the development of resistant arterial hypertension, such as obesity, old age, diabetes mellitus, chronic kidney disease, there are no laboratory markers of resistant hypertension. In connection with this, studies the role of the matrix metalloproteinase (MMP) system and the tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP), in particular MMP-2 and TIMP-2, in the pathogenesis of resistant arterial hypertension have great interest. Matrix metalloproteinases belong to extracellular zinc-dependent endopeptidases family, capable to destroy all types of extracellular matrix proteins. Matrix metalloproteinases (MMPs) are involved in tissue remodeling, angiogenesis, and apoptosis.

According to the research, MMP and TIMP are associated with arterial hypertension and target organ damage [20, 21]. In a study by Andrea R. Sabbatini et al. the levels of MMP-2 and TIMP-2 in the refractory course of arterial hypertension and the association of these metalloproteinases with target organ damage, including vessel stiffness and myocardial hypertrophy, were studied [22]. In a study of 116 patients with controlled hypertension, 116 patients with resistant hypertension and a control group of 19 patients with normal BP, an increased level of TIMP-2 and a decreased ratio of MMP-2 / TIMP-2 in patients with resistant hypertension was found in comparison with other groups. The level of MMP-2 was the same among groups with elevated blood pressure. In addition, an independent high-level association of TIMP-2 and a low ratio of MMP-2 / TIMP-2 to the level of arterial pressure in the resistant AH group was revealed. Also, the level of TIMP-2 directly correlated with the severity of left ventricular hypertrophy in the general group with elevated blood pressure, but not separately in the group of resistant hypertension. Logistic regression analysis revealed that only the level of TIMP-2, but not MMP-2, was significantly and independently associated with the resistant course of hypertension after taking into account the risk factors for resistant hypertension (age, sex, race, type 2 diabetes, BMI, aldosterone level). Thus, the authors of this study suggest that TIMP-2 is a significant predictor of resistant arterial hypertension and can be used as a potential biomarker of this phenotype of hypertension in further studies.

However, in the study of Leonardo Lacerda et.al, there was no correlation between the level of MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2 and insufficient control of blood pressure level [23]. This study, conducted in 2015, is the first of its kind to study the association of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors with a resistant course of arterial hypertension. 76 patients with resistant hypertension were included in the study, of which 2 subgroups were formed: patients with controlled resistant hypertension (n = 41) and uncontrolled resistant hypertension (n = 35). As a result of the study, similar levels of MMP-9, TIMP-1, MMP-2, TIMP-2, MMP-9 / TIMP-1 and MMP-2 / TIMP-2 were obtained in both groups. And, despite the fact that the level of MMP-2 and the ratio of MMP-9 / TIMP-1 correlated with the level of DBP, aldosterone and age in the group of uncontrolled resistant hypertension, according to the authors, this has no connection with the formation of resistance to antihypertensive therapy and these biomarkers do not predict insufficient control of blood pressure in the group of resistant hypertension. It should be noted that this study has a restriction in the form of a small sample of patients, and an insufficient degree of correlation in the revealed indicators may be a consequence of insufficient statistical strength or a second-order error.

Also, a possible index of resistant hypertension may be an increased resistance index. The resistance index is the ratio of the difference between the maximum systolic and final diastolic velocities to the mean blood flow velocity. This index reflects the state of the microcirculatory bed (tonus, the condition of the wall of arterioles and capillaries). The normative value is 0.6-0.7. It is known that elevated resistance index, measured with Doppler ultrasonography, correlates with the degree of renal dysfunction in patients with arterial hypertension. In a study by Yohei Dol et al, it was shown that a high resistance index is independently associated with cardiovascular and renal adverse outcomes. The resistance index can be used to assess the risk of adverse cardiovascular and renal outcomes in patients with essential hypertension [24]. In a recently published study Kintis K et al in J. Hypertension, differences in hemodynamic parameters were studied in patients with controlled hypertension and resistant hypertension, including resistance index measurement. In logistic regression analysis, it was shown that resistant hypertension was the strongest predictor of the resistance index over 0.7. The value of the resistance index of 0.648 had a sensitivity of 78% and a specificity of 72% as a predictor of resistant hypertension. Thus, the authors conclude that an increased resistance index may be associated with a resistant course of hypertension and may help to detect such group of patients [25].

In the recommendations for diagnosis and treatment of the AH of the European Society of Cardiology and the European Society for Hypertension, 2013, the main therapeutic approaches to the treatment patients with resistant hypertension were formulated. First of all, the doctor needs to make sure that the drugs in the multi component therapy really have an antihypertensive effect. Otherwise, they must be excluded from therapy (I C). Mineralocorticoid receptor antagonists, amiloride, and alpha-adrenoblocker doxazosin can be used if there is no contraindication to their use (IIa B). In case of ineffective drug therapy, it is possible to consider the use of invasive methods, such as radiofrequency denervation of the renal arteries and baroreflex-activating therapy (IIb C). Until more data will be available on the long-term efficacy and safety of renal artery sympathetic nerve radiofrequency denervation and baroreflex-activating therapy, it is recommended to perform these invasive procedures only by an experienced surgeon, as well as further

diagnostics and dynamic observation should be performed only in specialized centers for AH (I C). Invasive methods are recommended only for patients with true resistant hypertension with an SBP ≥ 160 mmHg. or DBP ≥ 110 mmHg. and confirmed by the BP increase by the method of ambulatory blood pressure monitoring (I C).

For better understanding of the basic approaches to the treatment of resistant hypertension, it is necessary to refer to the existing data on the pathogenesis of the development of resistance to treatment. An important role is played by volume overload, often hidden, in patients with resistant hypertension. Thus, intensification of diuretic therapy under the control of impedance cardiography that helps to assess the amount of fluid in the chest or indirect biochemical markers of the intravascular volume, for example, the level of natriuretic peptide, significantly improved the blood pressure control [26]. The reason for volume overload is multifactorial and includes such conditions as elderly age, obesity (BMI >30 kg / m²), chronic kidney disease, belonging to the Negroid race, hyperaldosteronism, excessive intake of salt [27].

In the pathogenesis of the development of resistant hypertension, the activation of the sympathetic nervous system, the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), and the inadequate production of nitric oxide (NO), leading to endothelial dysfunction, oxidative stress also participate.

Activation of the sympathetic nervous system, renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), and insufficient production of nitric oxide (NO), leading to endothelial dysfunction, oxidative stress, also participate in the pathogenesis of the development of resistant hypertension. At present time, great importance in the formation of resistance to treatment is given to secondary hyperaldosteronism. According to the researches, elevated blood plasma aldosterone levels were determined in patients with resistant hypertension, in which primary hyperaldosteronism was excluded. [28]. Aldosterone is a steroid hormone produced by the adrenal cortex in response of the stimulating effect of angiotensin II. Aldosterone binds to the mineralocorticoid receptors of the renal tubules and thereby activates the reabsorption of sodium and the secretion of potassium in the collective tubules of the kidneys, which leads to sodium retention in the body and an increase in intravascular volume of blood and hypokalemia. In addition, aldosterone activates the sympathetic nervous system and promotes the development of fibrosis, inflammation and remodeling, including the cardiovascular system. In observational studies, a direct correlation was found between elevated plasma level of aldosterone and blood pressure in both hypertensive patients and normotensive patients [29]. One of the possible mechanisms for the formation of resistant hypertension is the phenomenon of "escaping" aldosterone, when aldosterone level rises to normal values despite treatment with angiotensin converting enzyme or angiotensin II receptor blockers. This phenomenon occurs in 10% of patients taking angiotensin converting enzyme or angiotensin II receptor blockers for more than 6 months, and more than 50% of patients with treatment for more than 1 year, which leads to increased sodium retention, increased blood pressure and other undesirable consequences. This hypothesis contributed to the increased interest in drugs that block the negative effect of aldosterone, such as antagonists of mineralocorticoid receptors [30].

Thus, secondary hyperaldosteronism and increased intravascular volume are the links of the pathogenesis of the formation the resistant hypertension and determine the importance of using adequate doses of diuretic drugs, including antagonists of

mineralocorticoid receptors as first-line drugs. Recent studies have demonstrated the effectiveness of antagonists of mineral corticoid receptors in reducing blood pressure in resistant hypertension. For example, in a double-blind, placebo-controlled study, ASPIRANT-EXT compared the addition to therapy of 25 mg of spironolactone and placebo in 150 patients with resistant hypertension. After 8 weeks, there was a significant decrease in SBP and DBP in the spironolactone group. In a well-known study PATHWAY-2, which studied the effectiveness of spironolactone in the group of resistant AH, antagonists of mineral corticoid receptors (AMCR) showed its greater effectiveness in reducing blood pressure compared to alpha1-blocker doxazosin, beta-blocker bisoprolol and placebo. Also, an inverse relationship was found between the degree of blood pressure reduction and the plasma renin level in response only in the spironolactone treatment group, in contrast to the bisoprolol, doxazosin and placebo groups, which confirms the role of sodium retention and increased intravascular volume in the formation of resistant hypertension [31].

Taking into account that nowadays there are no innovative approaches of drug therapy for resistant hypertension, it is especially interesting to investigate new combinations of existing antihypertensive agents. Taking into account that hypervolemia is one of the pathogenetic links in the development of resistant hypertension, it seems rational to use a combination of different mechanisms of action of diuretic drugs. The effectiveness of dual diuretic therapy (antagonists of mineral corticoid receptors and thiazide / thiazide-like drugs or loop diuretic) has been proven in many studies [32]. However, not always the prescription of two-component diuretic therapy in combination with other major classes of antihypertensive drugs not always helps to normalize blood pressure. Data on the possibilities of using triple diuretic therapy began to accumulate over the past few years, but the number of such studies is still extremely small. In the Beaussier H. study 164 patients were included, two treatment approaches were compared in patients with resistant hypertension: sequential nephron blockade (use of triple diuretic therapy) and blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (the use of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a renin-angiotensin receptor antagonist, which is now considered to be an irrational combination). As a result, the use of triple-diuretic therapy proved to be a more effective method than the sequential blockade of RAAS: about 58% of patients from the first group achieved target BP levels, compared with 20% of patients in the second group [33,34]. This approach in the triple-diuretic therapy use seems promising; however, further research is needed to introduce it into broad practice.

In addition to the drug therapy methods of treatment, recently there is non-drug treatment methods: renal artery sympathetic nerve radiofrequency denervation (RDN), baroreflex-activating therapy (BAT), creation of arteriovenous fistula, surgical neurovascular decompression. There are a number of large studies in which the effectiveness RDN has been studied, but their results are contradictory. In the studies Simplicity HTN-1 and Simplicity HTN-2, which included patients with resistant hypertension, a persistent decrease in office BP after RDN application was shown [35]. In the Simplicity HTN-3 study, the renal artery denervation technique showed no benefit in reducing blood pressure in comparison with the control group [36]. Such results may be due to design research deficiencies and the lack of standardization of drug therapy. Since 2012 a large register study Global Symplicity Registry aimed to determine the long-term effectiveness of RDN was conducted and according to preliminary

data, a significant decrease in blood pressure was noted during the 6-month follow-up period [37]. In the Russian Federation (RF), this method of treating patients with resistant AH is used in large cardiological centers and leads to a pronounced hypotensive effect [38]. Baroreflex-activating therapy was studied in the framework of PIVOTAL and DEBuT-HT studies. In a study Rheos Pivotal, which included 256 patients with resistant AH, it was shown that in 12 months after implantation of the device 63% of patients reached the target level of systolic blood pressure (<140 mm Hg. art.), and in 81% of patients blood pressure decreased by at least 10% of the baseline [39]. It was also observed that over time the therapeutic effectiveness of this method increased. However, devices for performing baroreflex-activating therapy are not currently registered in the Russian Federation, which is why there is no Russian experience in using this technique.

The feasibility of creating arteriovenous fistulas in the group of patients with resistant hypertension was studied in the framework of a multicenter open-label randomized controlled ROX CONTROL HTN trial. In 6 months after randomization in the group of active treatment (application of the device for arteriovenous fistula creation) in comparison with the group of drug therapy there was a significant decrease in office (by 27/10 mm Hg) and outpatient blood pressure (14/14 mmHg) [40].

In experimental studies it was shown that the microvascular decompression of the rostral ventrolateral sections of the medulla oblongata in zone IX and X pairs of cranial nerves during surgical interventions for various pathologies of the nervous system led to a decrease in blood pressure. Information on the effectiveness of this technique is limited to a few clinical cases and requires further randomized trials.

Currently, despite the existing effective antihypertensive drugs, as well as non-pharmacological methods, it was not possible to achieve complete control of blood pressure in patients with resistant hypertension, which causes further search for possible methods for resistance overcoming.

Researches of resistant hypertension is being conducted in the world and focuses on the new antihypertensive drugs, the use of non-drug treatment, the intensification of diuretic therapy and lifestyle modification, which includes dieting, weight loss, regular physical activity.

REFERENCES

1. Chazova I.E., Zhernakova Yu. V., Oshchepkova E.V., Shalnova S.A., Yarovaya E.B., Konradi A.O., Boytsov S.A., et al. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Russian Population of Patients With Arterial Hypertension. *Kardiologiya*. 2014; 54(10): 4–12 [in Russian].
2. AmericanHeart Association. Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2005; 113(6): 898-918.
3. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, Di Tommaso R, Di Mascio R, Manente BM, Caldarella MP, Neri M, Cuccurullo F, Mezzetti A Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2005 Nov; 18(11):1422-8
4. Diagnostics and treatment of arterial hypertension (clinical guidelines) *Kardiologicheskij Vestnik* 2015, 1(X) [in Russian].
5. Chazova I.E., Danilov N.M., Litvin A.Yu. Refractory arterial hypertension. Monograph. M.: Atmosfera, 2014; s. 21–64. [in Russian]

6. Persell S.D. Prevalence of Resistant Hypertension in the United States, 2003–2008. *Hypertension*. 2011; 57:1076–1080.
7. De la Sierra A., Segura J., Banegas J.R. et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011; 57(5): 898–902
8. George Thomas, Dawei Xie, Mahboob Rahman; CRIC Investigators. Prevalence and Prognostic Significance of Apparent Treatment Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease: Report from the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Hypertension*. 2016; 67:387–396.
9. Calhoun DA, Jones D, Textor S et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008;51 (6):1403–1419.
10. Giantin V., Franchin A., Toffanello E. et al. Masked and white-coat hypertension in two cohorts of elderly subjects, ambulatory and hospitalized patients// *Arch. Gerontol. Geriatr. Suppl.* 2009;1:125–128.
11. Kaplan N.M. Systolic Blood Pressure: a Determinant of Comorbidity. Dallas: Science Press, 2004
12. Bhatt H, et al. Prevalence of pseudoresistant hypertension due to inaccurate blood pressure measurement. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10(6):493–9.
13. Caro JJ, Speckman JL, Salas M, Raggio G, Jackson JD. Effect of initial drug choice on persistence with antihypertensive therapy: the importance of actual practice data. *CMAJ*. 1999; 160: 41–46.
14. Yiannakopoulou ECh, Papadopoulos JS, Cokkinos DV, Mountkalakis TD. Adherence to antihypertensive treatment: a critical factor for blood pressure control. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2005; 12: 243–249.
15. Jung O, et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens*. 2013;31(4):766–74.
16. Weitzman D, et al. Prevalence and factors associated with resistant hypertension in a large health maintenance organization in Israel. *Hypertension*. 2014;64(3):501–7.
17. Grigoryan L, Pavlik VN, Hyman DJ. Characteristics, drug combinations and dosages of primary care patients with uncontrolled ambulatory blood pressure and high medication adherence. *J Am Soc Hypertens*. 2013;7(6):471–6.
18. Litvin A.Yu., Sukmarova Z.N., Elfimova E.M., Aksenova A.V., Galitsin P.V., Rogoz A.N., and Chazova I.E. Effect of CPAP on “vascular” risk factors in patients with obstructive sleep apnea and arterial hypertension. *Vasc Health Risk Manag*. 2013; 9: 229–235.
19. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension 2013.
20. Zahradka P, Harding G, Litchie B, et al. Activation of MMP2 in response to vascular injury is mediated by phosphatidylinositol 3kinase dependent expression of MT1 MMP. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;287:2861–2870.
21. Fontana V, Silva PS, Gerlach RF, et al. Circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors in hypertension. *Clin Chim Acta*. 2012;413:656–662.
22. Sabbatini AR, Barbaro NR, de Faria AP, Modolo R, Retter AM, et al. Increased circulating tissue inhibitor of metalloproteinase-2 is associated with resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016; Oct;18(10):969–975. doi: 10.1111/jch.12865. Epub 2016 Jul 14.
23. Leonardo Lacerda, Ana Paula de Faria, et al. Role of MMP-2 and MMP-9 in Resistance to drug therapy in patients with resistant hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2015 Aug; 105(2): 168–175.
24. Yohei Doi, Yoshio Iwashima, Fumiki Yoshihara, Kei Kamide, Shin-ichirou Hayashi, Yoshinori Kubota, Satoko Nakamura, Takeshi Horio, Yuhei Kawano. Renal resistive index and cardiovascular and renal outcomes in essential hypertension. *Hypertension* 2012, 60 (3): 770–7
25. Konstantinos Kintis, Costas Tsioufis, Dimitris Tousoulis. Noninvasive assessment of haemodynamics in resistant hypertension: the role of the renal resistive index. *Journal of Hypertension* 2017, 35 (3): 578–584
26. Gaddam KK, et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med*. 2008;168(11):1159–64.
27. Pimenta E, et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension*. 2009;54(3):475–81.
28. Gaddam K.K., Nishizaka M.K., Pratt-Ubunama M.N., Pimenta E., Aban I., Oparil S., Calhoun D.A. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med*. 2008. Vol. 168(11). P. 1159–1164.
29. Vasan RS, Evans JC, Larson MG, Wilson PWF, Meigs JB, Rifai N, et al. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons. *N Engl J Med*. 2004;351:33–41.
30. Bombardier AS, Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007;3:486–492.
31. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;6736:1–10
32. Verdalles U. et al. Management of resistant hypertension: aldosterone antagonists or intensification of diuretic therapy? *Nephrology (Carlton)* 2015. Aug;20(8):567–71. doi: 10.1111/nep.12475.
33. Bobrie G. et al. Sequential nephron blockade resus sequential renin-angiotensin system blockade in resistant hypertension: a prospective, randomized, open blinded endpoint study. *J Hypertension*. 2012 Aug;30(8):1656–64. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283551e98.
34. Beaussier H, et al. True antihypertensive efficacy of sequential nephron blockade in patients with resistant hypertension and confirmed medication adherence. *Hypertension*. 2015 Dec;33(12):2526–33. doi: 10.1097/HJH.0000000000000737.
35. Krum H., Schlaich M., Whitbourn R., Sobotka P. A., Sadowski J., Bartus K. et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009; Apr 11;373(9671):1275–81. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60566-3. Epub 2009 Mar 28.
36. Bhatt D. L., Kandzari D.E., O. Neill W.W. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N. Engl. J. Med*. 2014. Apr 10;370(15):1393–401. doi: 10.1056/NEJMoa1402670. Epub 2014 Mar 29.
37. Böhm M., Mahfoud F., Ukena C. First report of the Global Symplicity Registry on the effect of renal artery denervation in patients with uncontrolled hypertension. 2015. Apr; 65(4):766–74. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05010. Epub 2015 Feb 17.

38. Grigin V.A., Danilov N.M., Matchin Yu.G., Chazova I.E. Radiofrequency renal arteries denervation: effectively and safely. *Systemic Hypertension*. 2016; 13 (4): 13–18. [in Russian]. DOI: 10.26442/2075-082X_13.4.13-18
39. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(7): 765-773.
40. Lobo MD, Sobotka PA, Stanton A, Cockcroft JR, Sulke N, Dolan E et al. Central arteriovenous anastomosis for the treatment of patients with uncontrolled hypertension (the ROX CONTROL HTN study): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2015;385 (9978):1634-41.

Accepted for publication: 06.08.2018



Розанов А.В., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н.

РОЛЬ АКТИВАЦИИ СИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И ВЫБОРЕ СПОСОБА ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

ФГБОУ РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России,
ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр,
г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В основе успешной терапии любого заболевания лежит четкое понимание его причины, механизмов его развития, их связи с симптомами. В статье рассматривается одно из звеньев патогенеза артериальной гипертонии – повышение активности симпатической нервной системы, описываются основные методы

выявления гиперсимпатикотонии, подходы к подбору лекарственной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертония, симпатическая нервная система, гиперсимпатикотония, бета-блокаторы, вариабельность ритма сердца.

Сведения об авторах:

Котовская Юлия Викторовна	д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ОСП РГНКЦ, заместитель директора по научной работе. Тел. +7 499 187-64-67, kotovskaya@bk.ru.
Ткачева Ольга Николаевна	д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ОСП РГНКЦ, директор. Тел. +7 499 187-64-67, tkacheva@rambler.ru.
Автор, ответственный за связь с редакцией: Розанов Александр Владимирович	к.м.н., ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ОСП РГНКЦ, с.н.с. лаборатории сердечно-сосудистого старения. Тел. +7 499 187-64-67, alexrozanovmd@gmail.com Ostrovitianov str. 1, Moscow, Russia, 117997

✉ alexrozanovmd@gmail.com

Для цитирования: Розанов А.В., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н. Роль активации симпатической нервной системы в патогенезе артериальной гипертонии и выборе способа лечения артериальной гипертонии. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Сентябрь 20; 3:88-90 [Trans. into Eng. ed.: Rozanov A.V., Kotovskaya Yu.V., Tkacheva O.N. The role of activation of the sympathetic nervous system in the pathogenesis of arterial hypertension and the choice of a method for the treatment of arterial hypertension r. Eurasian cardiological journal. 2018, September 20; 3:92-94]

Несмотря на несомненные успехи в лечении артериальной гипертонии (АГ), это заболевание много лет остается бесспорным лидером среди причин заболеваемости и смертности во всем мире. Действительно, около половины всех случаев осложнений сердечно-сосудистых заболеваний приходится на АГ, высок вклад АГ в риск развития фатального и нефатального инсульта, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда [1].

Другой отчетливой тенденцией современного мира стало значимое снижение возраста дебюта АГ – все больше молодых людей имеют повышенный уровень артериального давления (АД). В Российской Федерации число пациентов молодого и среднего возраста с выявленной АГ достигает 44% (результаты исследования ЭССЕ) [2]. У этой категории пациентов часто выявляют «АГ на рабочем месте». И ведущую роль в развитии АГ у данной категории пациентов играет гиперактивация симпатического звена вегетативной нервной системы (симпатическая гиперактивация) как закономерный, физиологический на первых порах ответ организма на функционирование в

условиях постоянного стресса. В дальнейшем стресс закрепляется, формируются повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС), АД, запускается процесс патологической активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), ремоделирование кровеносных сосудов, сердца, вовлечение в патологический процесс других органов-мишеней – головной мозг, почки и т.д. Итогом становится развитие сердечной недостаточности и гибель пациента [3].

Доказана ли роль симпатической нервной системы в патогенезе АГ? Безусловно да. Тогда логично предположить, что снижение активации симпатической нервной системы (СНС) должно привести к нормализации уровня АД. Именно эту гипотезу замечательно подтвердил метод радиочастотной денервации почечных артерий при резистентной АГ. Однако и в этом случае успех терапии не равен 100%. Значительное количество пациентов, получивших в качестве терапии АГ радиочастотную денервацию почечных артерий, не получили должного эффекта – повышенный уровень АД сохранялся [4]. Значит ли это, что гипотеза о роли активации СНС не состоятельна? Отнюдь

нет. И здесь на первый план выходит исходная степень гиперактивации СНС. Таким образом, в дальнейших исследованиях данной проблемы будет целесообразно при выборе способа терапии АГ учитывать степень активации СНС.

Какими способами можно оценить степень активности СНС?

Самый простой и очевидный, исходящий из явных эффектов стимулирования СНС – высокая ЧСС. Действительно, в современных рекомендациях по диагностике и лечению АГ указан данный показатель – ЧСС более 80 ударов в минуту [5]. Насколько он точен и объективен? Показатель сильно зависит от соблюдения правил измерения. Главное его достоинство – он прост к определению. В условиях реальной поликлинической практики нет ничего проще, как определить ЧСС и учесть это при выборе способа лечения.

Второй очевидный способ – определение концентрации катехоламинов в крови. Действительно, в стрессовой ситуации происходит более чем 10-кратное увеличение концентрации уровня адреналина и норадреналина – основного медиатора передачи нервного импульса в СНС. Следовательно, стойкое повышение концентрации норадреналина сыворотки крови может являться важным биохимическим маркером повышенной активности СНС, однако следует помнить о синтезе адреналина и норадреналина клетками надпочечников, а не только в постганглионарных отростках нейронов.

Коль скоро на концентрацию норадреналина в плазме крови влияет не только синтез гормона в структурах СНС, более важным с клинической точки зрения способом оценки концентрации норадреналина является определение его высвобождения из синаптических окончаний с использованием меченого тритием норадреналина. Считается, что подобная оценка будет наиболее точной и, следовательно, наиболее перспективна с точки зрения качества выявления гиперсимпатикотонии.

Возможна оценка состояния СНС и с помощью функциональных проб. Однако проба с изометрической нагрузкой, равно как и ортостатическая проба с оценкой барорефлексов, более применимы для оценки гипофункции СНС. Расчет коэффициента Вальсальвы, выполняемый при проведении одноименной пробы, позволяет оценить взаимодействие симпатического и парасимпатического отделов НС.

Трудно переоценить значение микронейрографии в оценке степени активности СНС. Данный метод показывает не только уровень локальной активации СНС, но и выраженность системной симпатической активности.

Перспективен и метод однофотонной эмиссионной томографии с метайодбензилгуанидином, позволяющий выделить симпатические нервные окончания, оценить метаболизм норадреналина в синаптической щели, косвенно оценить плотность бета-1-рецепторов [6].

Но наиболее перспективным с клинической точки зрения на наш взгляд является метод оценки variability ритма сердца (ВРС) – количественный статистический анализ продолжительности RR интервалов на протяжении коротких (5 минут) или длинной (24 часа) непрерывной записи электрокардиограммы.

В ходе анализа ЭКГ проводится вычисление:

SDNN – стандартное отклонение NN (RR) интервалов. Используется для оценки общей variability ритма сердца.

SDANN – стандартное отклонение средних значений NN интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи.

SDNNi – среднее значение стандартных отклонений NN интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи.

RMSSD – квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними NN интервалами.

NN 50 – количество пар соседних NN интервалов, различающихся более чем на 50 мс в течение всей записи.

pNN 50 – значение NN 50, деленное на общее число NN интервалов [7].

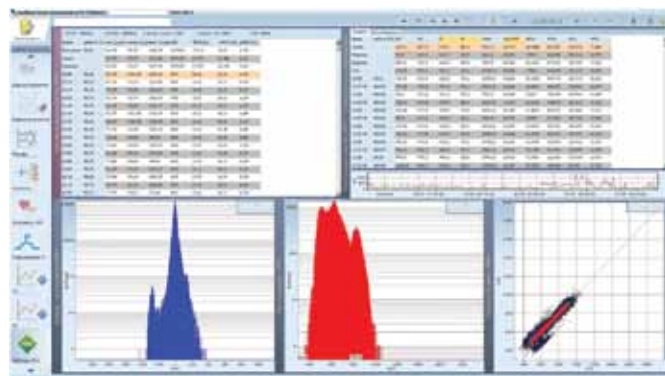


Рисунок 1. Результаты временного анализа ВРС у пациента 57 лет на фоне хронического стресса

В качестве примера приведем результаты суточного мониторингирования ЭКГ пациента 57 лет на фоне хронического стресса (рис. 1). Результаты временного анализа у данного пациента отражают хроническую симпатическую гиперактивацию: средняя ЧСС 95,74 удара в минуту, SDNN 107,3 мс, RMSSD 18,9 мс, узкое основание дифференциальной гистограммы, выраженное смещение полигонов интервальной гистограммы влево (450 и 600 мс). При параллельном проведении суточного мониторингирования АД выявлена АГ 2 степени.

Исследование variability ритма сердца в частотном диапазоне позволяет анализировать выраженность колебаний различной частоты в общем спектре. По отношению мощностей различных спектральных компонент можно судить о доминировании того или иного физиологического механизма регуляции сердечного ритма.

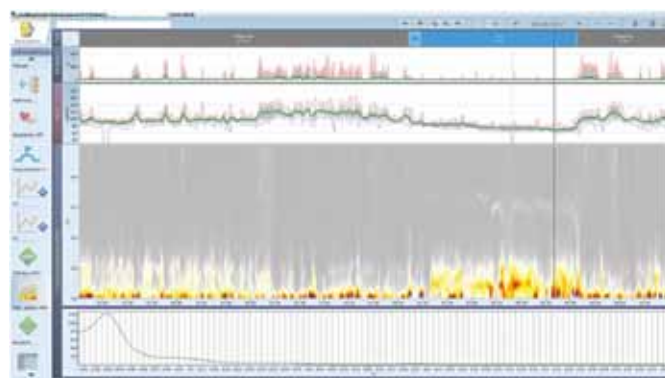


Рисунок 2. Результаты спектрального анализа у пациента 57 лет на фоне хронического стресса

Чаще всего спектр строится методом быстрого преобразования Фурье. Выделяют четыре частотных диапазона:

HF – высокочастотный (0,15-0,4 Гц). Маркер активности парасимпатической системы.

LF – низкочастотный (0,04-0,15 Гц). Чаще трактуется как маркер СНС.

VLF – очень низкочастотный (0,003-0,04 Гц). VLF, также как и ULF – ультранизкочастотный (< 0,003 Гц) – компонент,

с наибольшей вероятностью отражают активность симпатического подкоркового центра регуляции. Причем оценка ULF-компонента возможна лишь при 24-часовом исследовании ЭКГ.

На рисунке 2 представлены результаты спектрального анализа уже знакомого нам пациента с АГ и хроническим стрессом. Очевидно отсутствие активности высокочастотном спектре, что свидетельствует о снижении активности парасимпатической нервной системы, выраженная активность СНС.

Проводимая у таких пациентов терапия бета-адреноблокаторами (бисопролол) позволяет скорректировать активность вегетативной нервной системы: у пациентов, получающих бисопролол, в сравнении с небивололом и карведилолом [8] отмечено достоверное увеличение активности в высокочастотном диапазоне (парасимпатическая регуляция), и снижение уровня АД, что еще раз подтвердило актуальность результатов ранее проведенных исследований по влиянию терапии бета-адреноблокаторами на уровень АД и показатели ВРС у пациентов с мягкой и умеренной АГ. Кроме того, применение бисопролола у пациентов с выраженной сердечной недостаточностью также приводит к значимой коррекции состояния вегетативной нервной системы (ВНС): пациенты, получавшие 5 мг бисопролола в сутки, спустя 2 месяца терапии продемонстрировали статистически достоверный рост активности в высокочастотной части спектра, достоверный рост значения rMSSD и pNN50 (рост активности парасимпатического отдела ВНС) [9], что существенно меняет прогноз у таких пациентов.

ВЫВОДЫ

Гиперсимпатикотония, безусловно, играет одну из ведущих ролей в патогенезе АГ. Раннее и достоверное выявление гиперсимпатикотонии у пациентов как с впервые дебютировавшей АГ, так и с резистентной АГ возможно позволит выбрать оптимальные способы коррекции повышенного уровня АД и терапии поражения органов-мишеней. Оценку вариабельности ритма сердца при суточном мониторинге ЭКГ можно рекомендовать как один из оптимальных способов оценки гиперсимпатикотонии

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. WHO. A global brief on hypertension. 2013. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/en/
2. Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014;13 (4):4–14. / Boitsov SA, Balanova Yu. A., Shalnova SA, etc. Arterial hypertension among persons aged 25-64 years: prevalence, awareness, treatment and control. Based on the materials of the ESSE study. Cardiovascular therapy and prevention 2014; 13 (4): 4-14. [in Russian]
3. Parati G., Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. Eur Heart J 2012;33 (9):1058–1066.
4. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. N Engl J Med 2014; 370: 1393–401.

5. Williams B, Mancia G., Spiering W., Rosei EA et al., 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018;39(33):3021–3104
6. В.А.Григин, Н.М.Данилов, О.В.Сагайдак, Г.В.Щелкова и др. Методы оценки симпатической активности у пациентов с рефрактерными к лечению системными гипертензиями. Системные гипертензии. 2014;4:21-26 / VA Grigin, NM Danilov, OVSagaidak, GV Shchelkova and others. Methods for assessing sympathetic activity in patients with refractory systemic hypertension. Systemic hypertension. 2014; 4: 21-26 [in Russian]
7. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. Медпрактика-М. 2017. / Makarov LM Holter monitoring. Medpraktika-M. 2017. [in Russian]
8. Nur-Mammadova G.; Mustafayev, I. Study of influence of bisoprolol, nebivolol and carvedilol on the heart rate variability in men with arterial hypertension Journal of Hypertension. 2015;33:e-Supple:e-195.
9. Pousset F1, Copie X, Lechat P, Jaillon P et al. Effects of bisoprolol on heart rate variability in heart failure. Am J Cardiol. 1996;15:77(8):612-7.

Принята к публикации: 12.09.2018



Rozanov A.V., Kotovskaya Yu.V., Tkacheva O.N.

THE ROLE OF ACTIVATION OF THE SYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM IN THE PATHOGENESIS OF ARTERIAL HYPERTENSION AND THE CHOICE OF A METHOD FOR THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION

*Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU),
Russian gerontological scientific and clinical center,
Moscow, Russia*

SUMMARY

The basis for the successful treatment of any disease is a clear understanding of its cause, the mechanisms of its development, and their relationship to symptoms. The article considers one of the links in the pathogenesis of arterial hypertension – an increase

in the activity of the sympathetic nervous system, describes the main methods for detecting hypersympathicotonia, approaches to the selection of drug therapy.

Key words: *arterial hypertension, sympathetic nervous system, hypersympathicotonia, beta-blockers, heart rate variability.*

Information about authors:

Kotovskaya Julia Viktorovna	Doctor of Medical Sciences, Professor of Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Russian gerontological scientific and clinical center, deputy director for scientific work. Tel. +7 499 187-64-67, kotovskaya@bk.ru
Tkacheva Olga Nikolaevna	Doctor of Medical Sciences, Professor of Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Russian gerontological scientific and clinical center, director. Tel. +7 499 187-64-67, tkacheva@rambler.ru
The author responsible for communication with the editorial staff: Rozanov Alexander Vladimirovich	Candidate of Medical Sciences of Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Russian gerontological scientific and clinical center, Senior Researcher of the Laboratory of Cardiovascular Aging. Tel. +7 499 187-64-67, alexrozanovmd@gmail.com Ostrovitianov str. 1, Moscow, Russia, 117997

✉ alexrozanovmd@gmail.com

For citation: Розанов А.В., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н. Роль активации симпатической нервной системы в патогенезе артериальной гипертензии и выборе способа лечения артериальной гипертензии. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Сентябрь 20; 3:88-90 [Trans. into Eng. ed.: Rozanov A.V., Kotovskaya Yu.V., Tkacheva O.N. The role of activation of the sympathetic nervous system in the pathogenesis of arterial hypertension and the choice of a method for the treatment of arterial hypertension r. Eurasian cardiological journal. 2018, September 20; 3:92-94]

Despite of undoubted successes in the treatment of arterial hypertension (AH), this disease remains for many years the undisputed leader among the causes of morbidity and mortality throughout the world. Indeed, about half of all cases of complications of cardiovascular diseases occur in hypertension, the contribution of hypertension to the risk of fatal and nonfatal stroke, heart failure, myocardial infarction is high [1].

Another distinct trend in the modern world has been a significant decrease in the age of debut of AH – more and more young people have an elevated level of blood pressure (BP). In the Russian Federation, the number of young and middle-aged patients with identified hypertension is 44% (the results of the ESSE study) [2]. This category of patients often identify "AH in the workplace". And the leading role in the development of hypertension in this category of patients is the hyperactivation of the sympathetic link of the autonomic nervous system (sympathetic hyperactivation) as a natural, physiological response of the body to functioning under conditions of constant stress. In the future, stress is fixed, an

increase in heart rate (HR), blood pressure is formed, the process of pathological activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) started, remodeling of blood vessels, hearts, involvement in the pathological process of other target organs – the brain, kidneys and etc. The result is the development of heart failure and death of the patient [3].

Is the role of the sympathetic nervous system in the pathogenesis of hypertension proved? Certainly yes. Then it is logical to assume that a decrease in the activation of the sympathetic nervous system (SNS) should lead to the normalization of blood pressure. It is this hypothesis that was remarkably confirmed by the method of radiofrequency denervation of the renal arteries in resistant hypertension. However, in this case the success of therapy is not equal to 100%. A significant number of patients who received radiofrequency denervation of the renal arteries as therapy for hypertension did not receive the proper effect-an elevated level of blood pressure persisted [4]. Does this mean that the hypothesis about the role of activation of the sympathetic nervous system

(SNS) is not sustainable? No. And here the primary degree of hyperactivation of the sympathetic nervous system (SNS) comes to the fore. Thus, in further studies of this problem it will be advisable, when choosing the method of AH therapy, to take into account the degree of activation of the SNS.

What are the ways to assess the degree of SNS activity?

The simplest and most obvious, coming from the obvious effects of stimulating the SNS - high heart rate.

Indeed, in modern recommendations for the diagnosis and treatment of hypertension, this indicator is specified— heart rate more than 80 beats per minute [5]. How accurate and objective is it? The indicator is highly dependent on compliance with measurement rules. Its main advantage is that it is simple to define. In conditions of real polyclinic practice, there is nothing easier than to determine heart rate and take this into account when choosing a method of treatment.

The second obvious way is to determine the concentration of catecholamines in the blood. Indeed, in a stressful situation, there is a more than 10-fold increase in the level of adrenaline and noradrenaline - the main mediator of nerve impulse transmission in the SNS. Consequently, a persistent increase in serum norepinephrine concentrations may be an important biochemical marker of increased SNS activity, but remember the synthesis of epinephrine and norepinephrine by adrenal cells, and not only in postganglionic neuronal outgrowths.

Since the concentration of norepinephrine in blood plasma is influenced not only by the hormone synthesis in SNS structures, it is more important from the clinical point of view to estimate the concentration of noradrenaline is to determine its release from synaptic endings using tritiated norepinephrine. It is believed that such an assessment will be most accurate and, therefore, the most promising in terms of the quality of detection of hypersympathicotonia.

It is possible to assess the state of the SNS and with the help of functional samples. However, a sample with an isometric load, as well as an orthostatic test with baroreflex evaluation, are more applicable to assessing the hypnosis of the SNS. The calculation of the Valsalva coefficient, performed when carrying out the test of the same name, makes it possible to evaluate the interaction of the sympathetic and parasympathetic parts of the nervous system.

It is difficult to overestimate the importance of microneurography in assessing the degree of SNS activity. This method shows not only the level of local activation of the SNS, but also the severity of systemic sympathetic activity.

Promising is the one-photon emission tomography method with metaiodobenzylguanidine, which makes it possible to identify sympathetic nerve endings, to evaluate the metabolism of noradrenaline in the synaptic gap, and indirectly to estimate the density of beta-1 receptors [6].

But the most promising from a clinical point of view, in our opinion, is the method for assessing heart rate variability (HRV) – a quantitative statistical analysis of the duration of RR intervals over a short (5 minutes) or 24 hours continuous recording of an electrocardiogram.

During ECG analysis, the following calculation is performed:

SDNN is the standard deviation of NN (RR) intervals. It is used to assess the overall variability of heart rhythm.

SDANN is the standard deviation of the average values of NN intervals computed over 5-minute intervals throughout the record.

SDNNi is the average of the standard deviations of NN intervals computed over 5-minute intervals throughout the record.

RMSSD is the square root of the mean sum of squared differences

between adjacent NN intervals.

NN 50 is the number of pairs of neighboring NN intervals that differ by more than 50 m / s over the entire record.

pNN 50 is the value of NN 50 divided by the total number of NN intervals.

As an example, we give the results of daily monitoring of the 57 y.o. patient's ECG on a background of chronic stress (Figure 1). The results of the time analysis in this patient reflect chronic sympathetic hyperactivity: mean heart rate 95.74 beats per minute, SDNN 107.3 ms, RMSSD 18.9 ms, narrow base of the differential histogram, pronounced displacement of the interval histogram polygons to the left (450 and 600 ms). With parallel monitoring of 24-hour BP monitoring, AH of the 2nd degree was revealed.

The study of heart rate variability in the frequency range allows one to analyze the intensity of oscillations of different frequencies

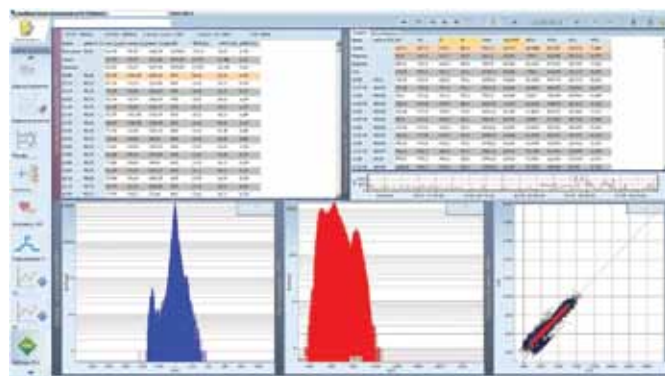


Figure 1. Results of a temporary analysis of heart rate variability (HRV) in a 57 y.o. patient with chronic stress

in the overall spectrum. With respect to the powers of various spectral components, one can judge the dominance of one or another physiological mechanism for regulating the heart rhythm

Most often, the spectrum is constructed by the method of fast Fourier transform. There are four frequency ranges:

HF – high-frequency (0.15-0.4 Hz). The parasympathetic system activity marker.

LF – low-frequency (0.04-0.15 Hz). It is often treated as a SNS marker.

VLF – very low-frequency (0.003-0.04 Hz). VLF, as well as the ULF-ultra-low frequency (<0.003 Hz) component, are most likely to reflect the activity of the sympathetic subcortical center of regulation. And the evaluation of the ULF-component is possible

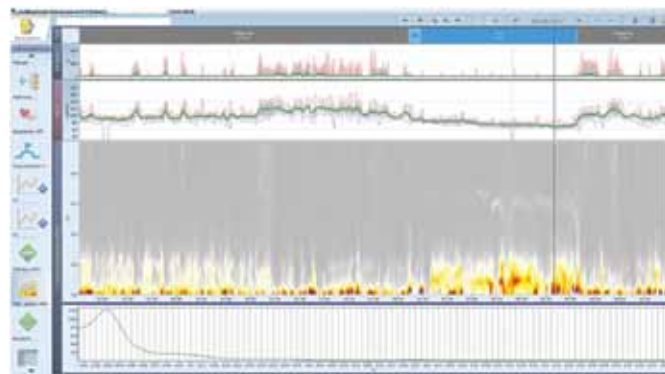


Figure 2. Results of spectral analysis in a 57 y.o. patient with chronic stress

only with a 24-hour ECG study.

Figure 2 shows the results of a spectral analysis of a patient already familiar to us with AH and chronic stress. Obviously, the lack of activity of the high-frequency spectrum, which indicates

a decrease in activity of the parasympathetic nervous system, marked activity of the SNS.

The therapy of beta-adrenoblockers (bisoprolol) in such patients allows to correct the activity of the autonomic nervous system: in patients receiving bisoprolol, in comparison with nebivolol and carvedilol [8], a significant increase in activity in the high-frequency range (parasympathetic regulation) and a decrease in blood pressure were noted, which again confirmed the relevance of the results of previous studies on the effect of beta-adrenoblokatorami therapy on blood pressure level and heart rate variability (HRV) in patients with mild to moderate AH. In addition, the use of bisoprolol in patients with severe heart failure also leads to significant correction of the state of the autonomic nervous system (ANS): patients who received 5 mg of bisoprolol per day, after 2 months of therapy, showed a statistically significant increase in activity in the high-frequency part of the spectrum, a significant increase in rMSSD and pNN50 (increased activity of the parasympathetic department of the ANS) [9], which significantly changes the prognosis in such patients.

CONCLUSIONS

Hypersympathictonia, of course, plays one of the leading roles in the pathogenesis of hypertension. Early and reliable detection of hypersympathictonia in patients with both debutting hypertension and resistant hypertension is possible to select the optimal methods for correcting elevated blood pressure and therapy for target organ damage. Evaluation of heart rate variability with daily monitoring of ECG can be recommended as one of the optimal methods for assessing hypersympathictonia.

REFERENCES

1. WHO. A global brief on hypertension. 2013. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/en/
2. Boitsov SA, Balanova Yu. A., Shalnova SA, etc. Arterial hypertension among persons aged 25-64 years: prevalence, awareness, treatment and control. Based on the materials of the ESSE study. *Cardiovascular therapy and prevention* 2014; 13 (4): 4-14 [in Russian]
3. Parati G., Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *Eur Heart J* 2012; 33 (9): 1058-1066.
4. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014; 370: 1393-401.
5. Williams B, Mancia G., Spiering W., Rosei EA et al., 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39(33): 3021-3104
6. VA Grigin, NM Danilov, OVSagaidak, GV Shchelkova and others. Methods for assessing sympathetic activity in patients with refractory systemic hypertension. *Systemic hypertension*. 2014; 4: 21-26 [in Russian]
7. Makarov LM Holter monitoring. *Medpraktika-M*. 2017 [in Russian]
8. Nur-Mammadova G.; Mustafayev, I. Study of influence of bisoprolol, nebivolol and carvedilol on the heart rate variability in men with arterial hypertension *Journal of Hypertension*. 2015; 33:e-Supple:e-195.
9. Pousset F1, Copie X, Lechat P, Jaillon P et al. Effects of bisoprolol on heart rate variability in heart failure. *Am J Cardiol*. 1996; 15; 77(8): 612-7.

Accepted for publication: 12.09.2018

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ! ПРИГЛАШАЕМ ВАС ПРИСОЕДИНИТЬСЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ КАРДИОЛОГОВ

Ассоциация медицинских работников «Евразийская ассоциация кардиологов» (ЕАК) – это ассоциация, предоставляющая возможность медицинским специалистам в области кардиологии обмениваться профессиональным, научным и практическим опытом.

Членами Ассоциации могут стать граждане России и стран Евразии: медицинские работники, научные и научно-педагогические работники, общественные деятели и другие лица, осуществляющие деятельность в сфере профилактики и охраны здоровья граждан и заинтересованные в достижении целей Ассоциации.

Членство в Ассоциации является добровольным.

ДЛЯ ВСТУПЛЕНИЯ В ЕАК НЕОБХОДИМО:

- зарегистрироваться на сайте **www.cardio-eur.asia**

** Для соискателей членства в «Евразийской Ассоциации Кардиологов» решением Президиума Ассоциации участие в течение первых 3 (трёх) лет бесплатное.*

ЧЛЕНСТВО В АССОЦИАЦИИ ЕАК - ЭТО:

- обмен профессиональным, научным и практическим опытом
- первоочередное право принимать участие в деятельности Ассоциации, проводимых ею мероприятиях
- приоритетное право доступа к образовательным материалам
- преимущество в публикации научных статей
- в Евразийском кардиологическом журнале (ВАК)
- бесплатное получение электронной версии журнала (адресная почтовая рассылка)

SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES

Event title	Date of the event	Location	Deadline for submission of abstracts	Link to website
September 2018				
9th International Conference on Cardiac Surgery	20.09.2018-21.09.2018	Oslo, Norway		https://cardiacsurgery.annualcongress.com/
27th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension	20.09.2018-23.09.2018	Beijing, China		http://www.ish2018.org/
27th International Conference on Clinical & Experimental Cardiology Research	21.09.2018-22.09.2018	Vancouver, British Columbia, Canada		https://cardiology.conferenceseries.com/
5th World Heart and Brain Conference	24.09.2018-26.09.2018	Abu Dhabi, UAE		https://heart-brain.conferenceseries.com/
25th Annual Cardiologists Conference	26.09.2018-27.09.2018	Dubai, UAE		http://cardiologists.cardiologymeeting.com/
October 2018				
EuroThrombosis 2018	04.10.2018-06.10.2018	Barcelona, Spain		http://eurothrombosis2018.com/
American Heart Congress – CVD	05.10.2018-16.10.2018	Los Angeles, California, USA		https://cardiovascular diseases.conferenceseries.com/abstract-submission.php
EuroCardio 2018	05.10.2018-07.10.2018	Belgrade, Serbia		http://cardiomyopathies-esc.org/?utm_source=Newsletters&utm_medium=email&utm_campaign=NewsletterJan30
Cardiovascular Development Meeting 2018	08.10.2018-10.10.2018	Marseille, France		https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/Working-group-events/Cardiovascular-Development-Meeting
I Kazakhstan Congress on Hypertension and Cardiovascular Prevention	11.10.2018-12.10.2018	Almaty, Kazakhstan		
34th World Congress of Internal Medicine	18.10.2018-21.10.2018	Cape Town, South Africa		http://www.wcim2018.com/welcome-letter-2/?utm_source=Newsletters&utm_medium=email&utm_campaign=NewsletterDec27
Global Cardiology Summit	22.10.2018-23.10.2018	Osaka, Japan		https://cardiologysummit.cardiologymeeting.com/
27th European Cardiology Conference	22.10.2018-24.10.2018	Rome, Italy		https://cardiologyconference.cardiologymeeting.com/
Join ISH-RSH educational meeting	27.10.2018-27.10.2018	Moscow, Russia		http://www.gipertonik.ru/kongress-27-oct-2018
eCardiology-eHealth2018	29.10.2018-30.10.2018	Moscow, Russia		http://www.ecardiohealth2018.org/

SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES

Event title	Date of the event	Location	Deadline for submission of abstracts	Link to website
November 2018				
28th World Congress on Cardiology and Heart Diseases	05.11.2018-06.11.2018	Amsterdam, Netherlands		https://cardiologycongress.cardiologymeeting.com/
XI All-Russian Forum "Urgent Cardiology Questions 2018"	07.11.2018-09.11.2018	Moscow, Russia		http://event.cardioweb.ru/konferentsii/2018/233-xi-vserossijskij-forum-voprosy-neotlozhnoj-kardiologii-2018-28-30-noyabrya-2018-g.html
World Heart Rhythm Conference	15.11.2018-17.11.2018	Istanbul, Turkey		https://heartrhythm.cardiologymeeting.com/
29th World Cardiology Conference	19.11.2018-20.11.2018	Edinburgh, Scotland		https://worldcardiology.conferenceseries.com/
International Conference on Cardiovascular Diseases and Therapeutics	21.11.2018-22.11.2018	Paris, France		https://cardiovascular diseases.cardiologymeeting.com/
December 2018				
World Congress of Cardiology & Cardiovascular Health 2018	05.12.2018-08.12.2018	Dubai, UAE		https://www.world-heart-federation.org/congress/
III National Congress "Cardio-neurology"	06.12.2018-07.12.2018	Moscow, Russia		http://kardioneurology.ru/
VI All-Russian Congress "Pulmonary Hypertension"	10.12.2018-11.12.2018	Moscow, Russia	15.10.2018	http://gipertonik.ru/kongress-10-dec-11-dec-2018

**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 «РКНПК» Минздрава России, и электронной почте: esj@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, при-

ведённые 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 транслитера-

ция 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 heart 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,
Гончаровой Е. А.,
ecj@cardioweb.ru