

дискриминантного анализа было получено, что в 65,7% случаев опрошенные выберут отечественную вакцину, в 46,3% случаев – зарубежную. Это позволяет, зная вышеупомянутые факторы с чувствительностью и специфичностью 60% предсказывать предрасположенность пациента к отечественной вакцине. Этот факт может быть использован медицинским сообществом для принятия целевых мер в определенных социальных группах для повышения доверия к отечественной вакцине и вакцинации в целом.

Наше исследование имеет ряд ограничений. Мы интервьюировали респондентов уже пришедших на вакцинацию отечественной вакциной. Этот факт, вероятно, оказывает неучтенное влияние на решение пациента в выборе происхождения вакцины и не позволяет переносить полученные данные на остальную популяцию.

ВЫВОДЫ

1. Респонденты всех исследуемых категорий отдают предпочтение отечественной вакцине (в среднем в 65% случаев – 1113 пациентов).

2. Зная исходные социоанамнестические характеристики, в 65,7% случаев опрошенные выберут отечественную вакцину, в 46,3% случаев – зарубежную с чувствительностью и специфичностью 60%.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Анализ отношения общества к вакцинации от COVID-19 в отдельных странах ЦАРЭС: АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОТЧЕТ / Грузия, Казахстан, Кыргызстан, Монголия, Пакистан, Таджикистан и Узбекистан // Апрель 2021.

Сведения об авторах

П.С. Кадочникова – студент

Д.О. Перепелкина – студент

Ю.А. Стяжкина – ассистент кафедры

И.Ф. Гришина – доктор медицинских наук, профессор

Т.О. Бродовская – доктор медицинских наук, доцент

Information about the authors

P.S. Kadochnikova – student

D.O. Perepelkina – student

Yu.A. Styazhkina – Department assistant

I.F. Grishina – Doctor of Science (Medicine), Professor

T.O. Brodovskaya – Doctor of Science (Medicine), Associate Professor

УДК 616.12–008.318.11–02:615.22]:577.175.6]–055.2

ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЕЙ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ С РАЗВИТИЕМ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОГО УДЛИНЕНИЯ ИНТЕРВАЛА QT У ЖЕНЩИН, ПРИНИМАЮЩИХ АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ III КЛАССА

Людмила Владимировна Колоцей¹, Виктор Александрович Снежицкий²

^{1,2}УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

¹Ikolotsey@mail.ru

Аннотация

Введение. Механизмы влияния половых гормонов на процесс реполяризации миокарда у женщин представляются более сложными, чем у мужчин, из-за колебаний сывороточных концентраций эстрогенов и прогестерона во время фаз менструального цикла, а также изменений, возникающих при беременности и в послеродовом периоде. **Цель исследования** - установить прогностическое значение уровней половых гормонов для развития лекарственно-индуцированного синдрома удлинения интервала QT (СУИ QT) и полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) у женщин, принимающих антиаритмические препараты III класса. **Материалы и методы.** В исследование включено 58 женщин, из них 38 (65,5%) – с лекарственно-индуцированным СУИ QT и 20 (34,5%) – с нормальными значениями интервала QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса. Всем пациенткам проводились клинико-лабораторные и инструментальные исследования, в том числе определение эстрадиола, прогестерона и тестостерона сыворотки венозной крови. **Результаты.** У женщин с лекарственно-индуцированным СУИ QT, находящихся в репродуктивном и менопаузальном периоде, наблюдаются более высокие значения эстрадиола в сравнении с пациентками без СУИ QT ($p < 0,05$). У пациенток в периоде постменопаузы концентрации эстрадиола в обеих группах были сопоставимы. Концентрации прогестерона и тестостерона во всех исследуемых подгруппах не имели достоверных различий. **Обсуждение.** Значение концентрации эстрадиола сыворотки крови $\geq 342,16$ пмоль/мл может использоваться для прогнозирования возникновения неустойчивой полиморфной ЖТ у пациенток женского пола, принимающих амиодарон и соталол в репродуктивном и менопаузальном периоде (ОШ – 10,0 [95% ДИ 2,48; 21,24], $p = 0,026$). **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о важной роли половых гормонов в патогенезе лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT и развития полиморфной ЖТ у пациенток женского пола, в особенности находящихся в репродуктивном и менопаузальном периоде.

Ключевые слова: эстрадиол; прогестерон; антиаритмические препараты III класса; интервал QT; полиморфная желудочковая тахикардия.

RELATIONSHIP OF SEX HORMONE LEVELS WITH THE DEVELOPMENT OF DRUG-INDUCED QT INTERVAL PROLONGATION IN WOMEN TAKING CLASS III ANTIARRHYTHMIC DRUGS

Liudmila V. Kalatsei¹, Victor A. Snezhitskiy²

^{1,2}Educational Institution «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

¹Ikolotsey@mail.ru

Abstract

Introduction. The mechanisms of sex hormones influence on the process of myocardial repolarization in women seems to be more complex than in men, due to

the constant fluctuations in serum concentrations of estrogens and progesterone during different phases of the menstrual cycle, as well as changes that occur during pregnancy and in the postpartum period. **The aim of this study** - to establish prognostic value of serum sex hormones levels for the drug-induced QT interval prolongation (LQTS) and polymorphic ventricular tachycardia (PVT) in women taking class III antiarrhythmic drugs. **Materials and methods.** We examined 58 women, of which 38 (65.5%) had drug-induced LQTS and 20 (34.5%) – without LQTS while taking class III antiarrhythmic drugs. All patients underwent clinical, laboratory and instrumental studies, including serum estradiol, progesterone and testosterone levels. **Results.** In female patients with drug-induced LQTS, who are in the reproductive period and menopausal transition, higher estradiol values are observed compared to patients without LQTS ($p < 0.05$). In postmenopausal patients, estradiol concentrations in both groups were comparable. Progesterone and total testosterone level in all studied subgroups did not show statistically significant differences. Serum estradiol level ≥ 342.16 pmol/ml can be used to predict the non-sustained PVT in female patients taking amiodarone and sotalol in the reproductive period and menopausal transition (OR=10.0 [95%CI 2.48; 21.24], $p=0.026$). **Conclusions.** Our results indicate an important role of sex hormones in the pathogenesis of drug-induced LQTS and the development of PVT in female patients, especially in the reproductive period and menopausal transition. **Key words:** estradiol; progesterone; class III antiarrhythmic drugs; QT interval; polymorphic ventricular tachycardia.

ВВЕДЕНИЕ

Широко известна гендерная предрасположенность к развитию нарушений сердечного ритма: так, у мужчин чаще встречается фибрилляция предсердий [1], желудочковая экстрасистолия и синдром Бругада [2], в то время как женский пол ассоциирован с риском развития синдрома удлиненного интервала QT, а также полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) типа «пируэт» [3]. Эти особенности убедительно свидетельствуют о том, что половые гормоны играют значимую роль в процессе аритмогенеза.

Механизмы влияния половых гормонов на процесс реполяризации миокарда у женщин представляются более сложными, чем у мужчин, из-за постоянных колебаний сывороточных концентраций эстрогенов и прогестерона во время различных фаз менструального цикла, а также изменений, возникающих при беременности и в послеродовом периоде.

Особенности патогенеза лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT основаны на том, что калиевые каналы блокируются лекарственными препаратами либо напрямую, либо за счет уменьшения количества каналов в клеточной мембране [4]. Комплексное взаимодействие половых гормонов и антиаритмических лекарственных препаратов может приводить к удлинению потенциала действия, и последующей ранней активации кальциевых каналов L-типа, что, в свою очередь, ведет к «триггерным» ранним постдеполяризациям, полиморфным желудочковым нарушениям ритма и внезапной сердечной смерти [4,5].

Цель исследования – установить прогностическое значение уровней половых гормонов сыворотки крови для развития лекарственно-индуцированного СУИ QT и полиморфной желудочковой тахикардии ЖТ у женщин, принимающих антиаритмические препараты III класса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было обследовано 58 женщин, преимущественно с ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией (АГ) и нарушениями ритма сердца. Все пациентки были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия удлинения интервала QT в ответ на прием антиаритмической терапии. Первую группу («СУИ QT») составили 38 женщин, средний возраст – $56,0 \pm 10,4$ лет, у которых отмечалось лекарственно-индуцированное удлинение скорректированного интервала QT (Bazett) свыше 470 мс. Во вторую группу («Без СУИ QT») вошли 20 женщин, средний возраст – $56,8 \pm 10,7$ лет, без наличия лекарственно-индуцированного СУИ QT.

Всем пациенткам проводились клиничко-лабораторные и инструментальные исследования, включавшие в себя физикальные исследования, запись ЭКГ в 12-ти отведениях, 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ), общеклинические лабораторные исследования. Уровни тестостерона, эстрадиола и прогестерона определялись методом иммуноферментного анализа в сыворотке венозной крови.

Статистический анализ выполнялся с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10.0. Для оценки различий количественных признаков между двумя независимыми группами использовали критерий Манна-Уитни. При уровне значимости p меньше 0,05 считалось, что исследуемый показатель в сравниваемых группах имел статистически значимые различия. Для сопоставления диагностической ценности показателей, продемонстрировавших статистически значимые различия между группами, применяли ROC-анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациентки исследуемых групп были сопоставимы по полу, возрасту и клиничко-нозологической характеристике (наличию АГ, ИБС, ФП, пароксизмов мономорфной ЖТ). Среди женщин без наличия лекарственно-индуцированного СУИ QT наблюдалась тенденция к большему количеству случаев перенесенного инфаркта миокарда (5,2% против 20%, $p=0,194$), однако не достигшая статистически значимых значений. Кроме того, в группе «Без СУИ QT» было достоверно большее количество пациенток, которым выполнялось стентирование коронарных артерий (7,9% против 35%, $p=0,025$).

Пациентки обеих групп были сопоставимы по общему количеству принимаемых лекарственных препаратов, в том числе с риском удлинения интервала QT. Из антиаритмической терапии пациентки исследуемых групп получали амиодарон либо соталол. В группе «СУИ QT» по 19 пациенток (50%) получали амиодарон и соталол, что значимо не отличалось от показателей группы «Без СУИ QT», в которой 12 пациенток принимали амиодарон, а 8 (40%) – соталол ($p=0,768$).

Учитывая колебания содержания половых гормонов у женщин в различные возрастные периоды, для дальнейшего анализа каждая из групп

пациенток женского пола была дополнительно разделена на 3 подгруппы согласно классификации этапов старения репродуктивной системы (STRAW+10): А (репродуктивный возраст), В (переходный (менопаузальный) период) и С (постменопауза). Количество пациенток в полученных подгруппах было сопоставимо между собой ($p > 0,05$).

Уровни содержания половых гормонов (тестостерона, эстрадиола и прогестерона) у пациенток женского пола различных возрастных подгрупп согласно классификации STRAW+10, принимающих антиаритмические препараты III класса, представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Уровни половых гормонов у пациенток женского пола различных возрастных подгрупп согласно классификации STRAW+10

Параметры	Группа «СУИ QT»	Группа «Без СУИ QT»	p
Репродуктивный возраст			
Тестостерон, нмоль/л	1,70 (1,10; 2,37)	1,61 (0,87; 2,35)	0,859
Прогестерон, нмоль/л	32,16 (20,49; 45,53)	32,37 (20,65; 41,27)	0,953
Эстрадиол, пмоль/л	295,79 (245,6; 374,44)	174,71 (118,11; 177,84)	0,039
Переходный период			
Тестостерон, нмоль/л	2,02 (1,19; 2,90)	1,62 (1,22; 2,44)	0,383
Прогестерон, нмоль/л	10,52 (7,95; 13,52)	6,35 (3,32; 8,09)	0,667
Эстрадиол, пмоль/л	188,10 (109,9; 214,82)	97,04 (79,49; 104,89)	0,033
Постменопаузальный период			
Тестостерон, нмоль/л	1,99 (1,29; 2,99)	1,62 (1,25; 2,44)	0,326
Прогестерон, нмоль/л	2,51 (1,01; 3,92)	3,63 (2,54; 4,01)	0,364
Эстрадиол, пмоль/л	117,18 (91,75; 140,54)	99,15 (79,67; 103,09)	0,726

У пациенток в репродуктивном и переходном периоде с лекарственно-индуцированным СУИ QT уровни эстрадиола сыворотки крови были значимо выше, чем у пациенток без наличия СУИ QT ($p < 0,05$). Среди пациенток в периоде постменопаузы уровни эстрадиола в обеих группах пациентов были сопоставимы. Различий в концентрации сывороточного тестостерона и прогестерона у пациенток исследуемых групп выявлено не было.

По данным 24-часового ХМ-ЭКГ на фоне приема антиаритмической терапии было выявлено 13 пациенток с неустойчивой полиморфной ЖТ. Эпизоды неустойчивой полиморфной ЖТ развились у 5 пациенток репродуктивного возраста (33,3%), 2 пациенток переходного возраста (20%) и у 6 пациенток в периоде постменопаузы (18,2%), (p Краскела-Уоллиса = 0,388).

Гистограммы соотношения уровней половых гормонов у пациенток с наличием и без наличия эпизодов неустойчивой полиморфной ЖТ представлены на рисунке 1.

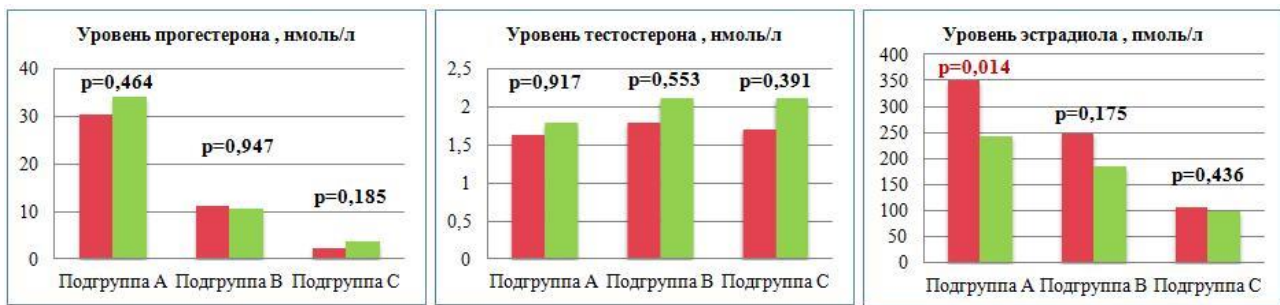


Рис. 1. Гистограммы соотношения уровней половых гормонов у пациенток с наличием ЖТ (красные столбцы) и без наличия ЖТ (зеленые столбцы) в подгруппах по классификации STRAW+10

Из полученных нами данных следует, что статистически значимые различия были зарегистрированы только для концентрации эстрадиола в подгруппе женщин репродуктивного возраста (медиана 349,4 пмоль/л у пациенток с ЖТ против 242,17 пмоль/л у пациенток без ЖТ, $p=0,014$).

В связи с наличием достоверных различий в значениях уровней эстрадиола сыворотки крови в подгруппе пациенток репродуктивного и менопаузального возраста, для данного показателя был проведен однофакторный ROC-анализ с определением пороговых значений. Так, при значении эстрадиола сыворотки крови $\geq 342,16$ пмоль/мл определяется высокая вероятность развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT на фоне приема амиодарона и соталола. Чувствительность метода составила 71,43%, специфичность – 100%, положительная прогностическая значимость – 100%, отрицательная прогностическая значимость – 90 %, AUC = 0,825 [95% ДИ 0,620; 1,0], ОШ – 10,0 [95% ДИ 2,48; 21,24], $p=0,026$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эстрадиол является преобладающим эстрогеном, вырабатываемым в женском организме [4]. Сывороточная концентрация эстрадиола постепенно увеличивается, начиная с пубертатного периода, повышается до 100 – 700 пмоль/мл в репродуктивном возрасте и снижаются до уровня менее 100 пмоль/мл в период постменопаузы [5].

В нашем исследовании у пациенток с лекарственно-индуцированным СУИ QT в репродуктивном периоде и периоде менопаузы уровни эстрадиола сыворотки крови были существенно выше, чем у пациенток без СУИ QT ($p<0,05$). Это согласуется с результатами, полученными I. Rodriguez и соавт., выявившими, что продолжительность интервала QT у женщин, принимавших антиаритмический препарат III класса ибутилид во время овуляции (период с самым высоким уровнем эстрадиола) существенно выше, чем во время менструации (период с самым низким уровнем эстрадиола) ($p=0,007$), а также по сравнению с мужчинами ($p=0,002$) [6].

У женщин в периоде постменопаузы в обеих группах концентрации эстрадиола были между собой сопоставимы и находились в пределах референсных значений. Частично разница в значениях показателей ЭКГ между пациентками с наличием и без наличия СУИ QT может объясняться тем, что в периоде постменопаузы роль эстрадиола в женском организме уменьшается, а

основным эстрогеном становится эстрон, концентрации которого в настоящем исследовании не определялись.

Наше исследование имело некоторые ограничения. Во-первых, нами была исследована небольшая выборка пациенток женского пола, и в нее были включены только женщины, получавшие антиаритмические препараты III класса. Во-вторых, мы сосредоточились на эффектах эндогенных половых стероидов, не включая в исследование пациенток, принимающих заместительную гормональную терапию.

ВЫВОДЫ

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о важной патофизиологической роли половых гормонов в генезе лекарственно-индуцированного СУИ QT и развития полиморфной ЖТ у женщин, в особенности находящихся в репродуктивном и менопаузальном периоде. Принимая во внимание небольшой размер исследуемой выборки, полученные результаты требуют проверки на более многочисленной группе пациентов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study / Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K., et al. // *Circulation*. – 2014;129(8):837–47.
2. Gender Differences in Prognosis and Risk Stratification of Brugada Syndrome: A Pooled Analysis of 4,140 Patients From 24 Clinical Trials / Yuan M., Tian C., Li X., et al. // *Front Physiol*. – 2018;9:1127.
3. Influence of steroid hormones on ventricular repolarization / Salem J.E., Alexandre J., Bachelot A., et al. // *Pharmacol Ther*. – 2016;167:38-47.
4. Coker S.J. Drugs for men and women - how important is gender as a risk factor for TdP? *Pharmacol Ther*. – 2008;119(2):186-94.
5. Salama G., Bett G.C. Sex differences in the mechanisms underlying long QT syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2014;307(5):640-648.
6. Drug-induced QT prolongation in women during the menstrual cycle / Rodriguez I., Kilborn M.J., Liu X., et al. // *JAMA*. – 2001;285(10):1322-6.

Сведения об авторах

Колоцей Л. В. – аспирант

Снежицкий В. А. – д.м.н., профессор, член-корреспондент НАН Беларуси

Information about the authors

Kalatsei L.V. – postgraduate student

Snezhitskiy V.A. – MD, PhD, Professor, Associate Member of the National Academy of Sciences of Belarus

УДК: 616.379-008.64+616.12-008

ПРОБЛЕМА КОМОРБИДНОСТИ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Елизавета Артуровна Корнилова¹, Елена Михайловна Вишнева²