

АЛЪМАНАХ

КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

— 53 (1) • 2025 —

Содержание растворимой формы молекулы трансмембранной адгезии Р-кадгерина в сыворотке крови здоровых женщин, больных злокачественными и доброкачественными опухолями яичников

Кардиоваскулярные факторы риска и клиничко-функциональные характеристики пациенток, перенесших кардиоваскулотоксичное противоопухолевое лечение по поводу рака молочной железы

Ассоциация между воздействием производственного шума, тугоухостью и метаболическим синдромом у рабочих текстильной фабрики: исследование поперечного типа

Оценка вариабельности ритма сердца и кардиальных биомаркеров у юных спортсменов, проживающих в условиях Крайнего Севера: поперечное исследование

Расчетные формулы холестерина липопротеинов низкой плотности в кардиологической практике: чем больше формул, тем лучше?

АЛЪМАНАХ

КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал

Издается с 1998 г.

Периодичность – 8 выпусков в год

Учредитель – ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
клинический институт
им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)

Том 53 • № 1 • 2025

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Глезер Мария Генриховна, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского университета (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора

Какорина Екатерина Петровна, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по науке и международным связям (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алексеев Сергей Алексеевич, д-р мед. наук, профессор (Хабаровск, Россия)
Базарный Владимир Викторович, д-р мед. наук, профессор (Екатеринбург, Россия)

Белоусова Елена Александровна, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
Богачев-Прокофьев Александр Владимирович, д-р мед. наук (Новосибирск, Россия)

Васюк Юрий Александрович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
Великанова Людмила Иосифовна, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Галстян Гагик Радикович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
Ганюков Владимир Иванович, д-р мед. наук (Кемерово, Россия)

Годков Михаил Андреевич, д-р мед. наук (Москва, Россия)
Голухова Елена Зеликовна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Григорьев Евгений Валерьевич, д-р мед. наук, профессор, профессор РАН (Кемерово, Россия)

Гуляева Людмила Федоровна, д-р биол. наук, профессор (Новосибирск, Россия)

Давыдов Михаил Михайлович, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Москва, Россия)

Добрынина Лариса Анатольевна, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Драпкина Оксана Михайловна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Зыбина Наталья Николаевна, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Киров Михаил Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Архангельск, Россия)

Коков Леонид Сергеевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Котов Алексей Сергеевич, д-р мед. наук, доцент (Москва, Россия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Литвиненко Игорь Вячеславович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Лобзин Юрий Владимирович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Львов Андрей Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Мельниченко Галина Афанасьевна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Ответственный редактор

Парпара Олеся Анатольевна (Москва, Россия)

Молочков Антон Владимирович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Наймарк Олег Борисович, д-р физ.-мат. наук, профессор (Пермь, Россия)

Нероев Владимир Владимирович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Овезов Алексей Мурадович, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Пономаренко Геннадий Николаевич, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Потекаев Николай Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Проваторов Сергей Ильич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Пронин Игорь Николаевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Романко Юрий Сергеевич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Синицын Валентин Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Ситкин Станислав Игоревич, канд. мед. наук, д-р медицины Латвийской Республики (Санкт-Петербург, Россия)

Стилиди Иван Сократович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Трофимова Татьяна Николаевна, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Шишацкая Екатерина Игоревна, д-р биол. наук, канд. мед. наук, профессор РАН (Красноярск, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Баркан Ариель, д-р мед. наук, профессор (Энн-Арбор, США)

Брагин Анатолий Григорьевич, д-р биол. наук (Лос-Анджелес, США)

Бухфельдер Михаэль, д-р мед. наук, профессор (Эрланген, Германия)

Густина Андреа, д-р мед. наук, профессор, президент Европейского общества эндокринологов (Милан, Италия)

Де Херт Стефан, д-р мед. наук, профессор, председатель научного комплекса Европейского общества анестезиологии (Гент, Бельгия)

Литвинов Рустем Игоревич, д-р мед. наук, профессор (Филадельфия, США)

Майр Йоханнес, д-р мед. наук, профессор (Базель, Швейцария)

Мурешану Дафин Ф., д-р мед. наук, профессор (Клуж-Напока, Румыния)

Палеев Николай Романович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Райниш Уолтер, д-р мед. наук (Вена, Австрия)

Ян Чи, д-р мед. наук, профессор (Шанхай, Китай)

Содержание

Оригинальные статьи

Кушлинский Н.Е., Ковалева О.В., Грачев А.Н.,
Куликова С.Е., Гугнин Ф.А., Нежданова С.Ю.,
Цекатунов Д.А., Рыжавская И.Б., Кушлинский Д.Н.,
Зыбина Н.Н., Герштейн Е.С., Стилиди И.С.

**Содержание растворимой формы молекулы
трансмембранной адгезии Р-кадгерина
в сыворотке крови здоровых женщин, больных
злокачественными и доброкачественными
опухольями яичников 1**

Тахерия К., Мохаммади С., Хоссейнинеджад М.

**Ассоциация между воздействием
производственного шума, тугоухостью
и метаболическим синдромом у рабочих
текстильной фабрики: исследование
поперечного типа 9**

Виценя М.В., Барина И.В., Погосова Н.В.,
Тертерян Т.А., Кучиев Д.Т., Хрущева Ю.В.,
Герасимова А.А., Филатова А.Ю., Ибрагимова Н.М.,
Фролова О.О., Агеев Ф.Т.

**Кардиоваскулярные факторы риска
и клинико-функциональные характеристики
пациентов, перенесших кардиоваскулотоксичное
противоопухолевое лечение по поводу
рака молочной железы 21**

Лукьянчик Ю.Д., Чернышева Т.В., Малинина Е.И.,
Гапон Л.И., Петелина Т.И., Леонович С.В.,
Зуева Е.В., Лыкасова Е.А.

**Оценка вариабельности ритма сердца
и кардиальных биомаркеров у юных спортсменов,
проживающих в условиях Крайнего Севера:
поперечное исследование 34**

Обзор

Садовников П.С., Гуревич В.С.

**Расчетные формулы холестерина
липопротеинов низкой плотности
в кардиологической практике: чем больше
формул, тем лучше? 43**

Журнал индексируется в Scopus
(<https://www.scopus.com/sourceid/21101158852>),
входит в Russian Science Citation Index (RSCI)

© 2024 ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» входит
в перечень рецензируемых научных изданий,
в которых должны быть опубликованы основные
научные результаты диссертаций на соискание
ученой степени кандидата наук, на соискание
ученой степени доктора наук, Категория 1
(Перечень ВАК, K1).

Шифры научных специальностей:

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

3.1.19. Эндокринология (медицинские науки)

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

3.1.24. Неврология (медицинские науки)

3.1.6. Онкология, лучевая терапия
(медицинские науки)

3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки)

3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки)

3.1.30. Гастроэнтерология и диетология
(медицинские науки)

3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика
(биологические науки, медицинские науки)

Редакция не несет ответственности за содержа-
ние рекламных публикаций.

Статьи, опубликованные в журнале «Альманах
клинической медицины», распространяются
по Лицензии «С указанием авторства –
некоммерческая» – Creative Commons
Attribution-NonCommercial 4.0 International
(CC BY-NC 4.0). Пользователи вправе
читать, скачивать, копировать, делиться
(распространять на любом носителе и в любом
формате) и адаптировать материалы статьи
(перерабатывать, видоизменять, создавать новые
произведения) при соблюдении следующих
условий: оформление ссылки на оригинальную
публикацию в журнале «Альманах клинической
медицины», указание на внесение изменений
(в случае адаптации), использование
исключительно в некоммерческих целях.
По вопросам репринтов и коммерческого
использования просьба обращаться в редакцию.

Адрес редакции:

129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8
Тел.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o.papara@monikiweb.ru
www.almcclinmed.ru

ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

Founded and published by Moscow Regional
Research and Clinical Institute (MONIKI),
Moscow, Russian Federation

Publication frequency: 8 issues per year

Volume 53 • Number 1 • 2025

EDITOR-IN-CHIEF

Maria G. Glezer, MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasonic Diagnostics, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovskiy, Sechenov University (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor

Ekaterina P. Kakorina, MD, PhD, Professor, Deputy Director on Science and International Communications, MONIKI (Moscow, Russia)

Managing Editor

Olesya A. Parpara (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Sergei A. Alekseenko, MD, PhD (Khabarovsk, Russia)

Vladimir V. Bazarnyi, MD, PhD, Professor (Yekaterinburg, Russia)

Elena A. Belousova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Alexandr V. Bogachev-Prokophiev, MD, PhD (Novosibirsk, Russia)

Mikhail M. Davydov, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Larisa A. Dobrynina, MD, PhD (Moscow, Russia)

Oksana M. Drapkina, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Vladimir I. Ganyukov, MD, PhD (Kemerovo, Russian)

Mikhail A. Godkov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Elena Z. Golukhova, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Evgeny V. Grigoryev, MD, PhD, Professor, Professor of Russ. Acad. Sci. (Kemerovo, Russia)

Lyudmila F. Gulyaeva, Doctor of Biol. Sci., Professor (Novosibirsk, Russia)

Mikhail Yu. Kirov, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Arkhangelsk, Russia)

Leonid S. Kokov, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Alexey S. Kotov, MD, PhD, Associate Professor (Moscow, Russia)

Nikolay E. Kushlinskii, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Igor V. Litvinenko, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Yurii V. Lobzin, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Andrey N. Lvov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Galina A. Mel'nichenko, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Anton V. Molochkov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Oleg B. Naimark, ScD in Phys.-Math., Professor (Perm, Russia)

Vladimir V. Neroev, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Alexey M. Ovezov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Gennadiy N. Ponomarenko, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Nikolay N. Potekaev, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Igor N. Pronin, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Sergei I. Provatorov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Yury S. Romanko, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Ekaterina I. Shishatskaya, ScD in Biology, PhD, Professor of Russ. Acad. Sci. (Krasnoyarsk, Russia)

Valentin E. Sinitsyn, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Stanislav I. Sitkin, Dr. med., PhD (Saint Petersburg, Russia)

Ivan S. Stilidi, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Tatyana N. Trofimova, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Yury A. Vasyuk, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Ludmila I. Velikanova, Doctor of Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia)

Natalia N. Zybina, Doctor of Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Ariel L. Barkan, MD, Professor of Medicine, Professor of Neurosurgery (Ann Arbor, USA)

Anatol J. Bragin, PhD (Los Angeles, USA)

Michael Buchfelder, MD, PhD, Professor (Erlangen, Germany)

Stefan De Hert, MD, PhD, Professor, Chair of ESA Scientific Committee, Professor of Department of Anaesthesiology and Perioperative Medicine (Gent, Belgium)

Andrea Giustina, MD, Professor, President of European Society of Endocrinology, Professor of Endocrinology (Milan, Italy)

Rustem I. Litvinov, MD, PhD, Professor (Philadelphia, USA)

Johannes Mayr, MD, Professor of Pediatric Surgery (Basel, Switzerland)

Dafin F. Muresanu, MD, PhD, MBA, FANA, Professor (Cluj-Napoca, Romania)

Nikolay R. Paleev, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Walter Reinisch, MD (Vienna, Austria)

Chi Yang, DDS, PhD, Professor (Shanghai, PRC)

Content

Articles

*N.E. Kushlinskii, O.V. Kovaleva, A.N. Gratchev,
S.E. Kulikova, F.A. Gugnin, S.Yu. Nezhdanova,
D.A. Tsekatunov, I.B. Ryzhavskaya, D.N. Kushlinskiy,
N.N. Zybina, E.S. Gershtein, I.S. Stilidi*

**Serum levels of the soluble transmembrane adhesion
molecule P-cadherin in healthy women and in patients
with malignant and benign ovarian tumors1**

K. Taheria, S. Mohammadi, M. Hosseiniadjad

**The association between occupational noise
exposure, hearing loss, and metabolic
syndrome among workers in a textile factory:
a cross-sectional study.....9**

*M.V. Vitsenya, I.V. Barinova, N.V. Pogossova,
T.A. Terteryan, D.T. Kuchiev, Y.V. Khrushcheva,
A.A. Gerasimova, A.Y. Filatova, N.M. Ibragimova,
O.O. Frolova, F.T. Ageev*

**Prevalence of cardiovascular diseases and
risk factor assessment in breast cancer survivors
exposed to cardiotoxic therapy.....21**

*Yu.D. Lukyanchik, T.V. Chernysheva, E.I. Malinina,
L.I. Gapon, T.I. Petelina, S.V. Leonovich,
Ye.I. Zuyeva, E.A. Lykasova*

**Assessment of the heart rate variability
and cardiac biomarkers in young athletes:
a cross-sectional study34**

Review

P.S. Sadovnikov, V.S. Gurevich

**Calculation formulas for low-density lipoprotein
cholesterol in cardiological practice: the more,
the better?.....43**

The Almanac of Clinical Medicine journal
is indexed by **Scopus** ([https://www.scopus.com/
sourceid/21101158852](https://www.scopus.com/sourceid/21101158852)), **Russian Science
Citation Index (RSCI)**

© 2024 MONIKI
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

The journal is registered by Federal Service for
Supervision in the Sphere of Telecom, Information
Technologies and Mass Communications.
Registration certificate ПИ № ФС77-34730 was
issued on December 23, 2008.

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is
included in the List of leading referred journals, re-
commended by VAK (Higher Attestation Committee)
for publication of scientific results of dissertations for
the degrees of doctors and candidates of sciences.

Editorial board and the editors are not responsible
for claims made in the advertisements published in
the journal.

“Almanac of Clinical Medicine” is an open access
journal which means that everybody can read,
download, copy, distribute, print, search, or link
to the full texts of these articles in accordance with
Creative Commons Attribution – NonCommercial
4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

Editorial Office

Almanac of Clinical Medicine, MONIKI,
61/2–8 Shchepkina ul., Moscow, 129110,
Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o.parpara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru



Оригинальная статья

Содержание растворимой формы молекулы трансмембранной адгезии Р-кадгерина в сыворотке крови здоровых женщин, больных злокачественными и доброкачественными опухолями яичников

Кушлинский Н.Е.^{1,2} • Ковалева О.В.¹ • Грачев А.Н.¹ • Куликова С.Е.^{2,3} • Гугнин Ф.А.³ •
Нежданова С.Ю.² • Цекатунов Д.А.⁴ • Рыжавская И.Б.⁴ • Кушлинский Д.Н.⁵ •
Зыбина Н.Н.⁶ • Герштейн Е.С.¹ • Стилиди И.С.¹

Актуальность. Кадгерин представляет собой кальций-зависимые трансмембранные гликопротеиды, внеклеточные домены которых осуществляют гомофильные межклеточные взаимодействия. Растворимые формы кадгеринов, образующиеся вследствие протеолитического расщепления трансмембранных белков или альтернативного сплайсинга мРНК, не закреплены в клеточной мембране и циркулируют во внеклеточном пространстве или в периферической крови. В контексте канцерогенеза роль Р-кадгерина остается предметом дискуссий: одни исследователи связывают Р-кадгерин с подавлением опухолевого роста, тогда как другие указывают на его опухоль-промотирующие свойства. Публикации, посвященные значению растворимой формы Р-кадгерина при разных патологиях, единичны.

Цель – сравнительный анализ содержания растворимой формы Р-кадгерина в сыворотке крови здоровых женщин, больных злокачественными и доброкачественными опухолями яичников для оценки потенциального клинического значения данного маркера.

Материал и методы. В ретроспективное исследование включены 56 больных эпителиальными злокачественными опухолями яичников (медиана возраста – 57 лет), 10 пациенток с доброкачественными опухолями яичников (медиана возраста – 55 лет) и 11 практически здоровых

женщин (медиана возраста – 56 лет), проходивших в период с 2023 по 2024 г. обследование и лечение в трех специализированных онкологических клиниках. Концентрацию растворимой формы Р-кадгерина в сыворотке крови до начала специфического лечения определяли с помощью набора реагентов Human P-Cadherin ELISA Kit (RayBiotech, США).

Результаты. В группе больных раком яичников преобладали пациентки с серозной формой опухоли (n = 46, 82%), с III–IV стадией заболевания (n = 45, 80%), с опухолью стадии T3–T4 (n = 42, 75%), преимущественно без регионарных (N0: n = 41, 73%) и отдаленных метастазов (M0: n = 43, 77%). Медиана содержания растворимой формы Р-кадгерина в сыворотке крови больных раком яичников была статистически значимо выше по сравнению со здоровыми добровольцами (7,97 против 1,44 нг/мл, p = 0,0045), но не с больными доброкачественными опухолями яичников (7,97 против 3,41 нг/мл, p = 0,354). В ходе ROC-анализа выявлено, что уровень растворимой формы Р-кадгерина не может быть использован в качестве надежного диагностического критерия злокачественных опухолей яичников: площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,793 (доверительный интервал 0,671–0,915; p = 0,002). При оптимальном пороговом значении 3,01 нг/мл чувствительность и специфичность теста были 77 и 73% соответственно.

Сывороточный уровень растворимой формы Р-кадгерина статистически значимо не зависел от ключевых клинико-морфологических характеристик рака яичников.

Заключение. У больных злокачественными опухолями яичников повышен сывороточный уровень растворимой формы Р-кадгерина. Представляется целесообразным дальнейшее исследование этого гликопротеида для установления его роли в прогнозе заболевания и эффективности химиотерапии.

Ключевые слова: рак яичников, Р-кадгерин, сыворотка крови

Для цитирования: Кушлинский Н.Е., Ковалева О.В., Грачев А.Н., Куликова С.Е., Гугнин Ф.А., Нежданова С.Ю., Цекатунов Д.А., Рыжавская И.Б., Кушлинский Д.Н., Зыбина Н.Н., Герштейн Е.С., Стилиди И.С. Содержание растворимой формы молекулы трансмембранной адгезии Р-кадгерина в сыворотке крови здоровых женщин, больных злокачественными и доброкачественными опухолями яичников. Альманах клинической медицины. 2025;53(1):1–8. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-001.

Поступила 12.01.2025; доработана 30.01.2025; принята к публикации 07.02.2025; опубликована онлайн 17.02.2025



Кушлинский Николай Евгеньевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель клиничко-диагностической лаборатории консультативно-диагностического центра¹; зав. кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики факультета дополнительного профессионального образования²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>
✉ 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация. E-mail: biochimia@yandex.ru

Ковалева Ольга Владимировна – д-р биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории регуляции клеточных и вирусных онкогенов¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6132-9924>.
E-mail: ovkovaleva@gmail.com

Грачев Алексей Николаевич – д-р биол. наук, зав. лабораторией биологии стромальных клеток опухолей¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2137-1866>. E-mail: alexei.gratchev@gmail.com

Куликова Светлана Евгеньевна – лаборант кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики факультета дополнительного профессионального образования²; зав. отделением онкогинекологии³; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1463-4563>.
E-mail: s_s76@mail.ru

Гугнин Фрол Александрович – клинический ординатор³; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5435-2123>. E-mail: frol1999@inbox.ru

Нежданова Светлана Юрьевна – соискатель кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики факультета дополнительного профессионального образования²; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8746-7217>.
E-mail: nezhdsveta@ya.ru

Цекатунов Дмитрий Анатольевич – зав. отделением патоморфологии⁴; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1561-9681>.
E-mail: dmtsekatunov@inbox.ru

Рыжавская Ирина Борисовна – канд. мед. наук, хирург-онкогинеколог⁴; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7572-6118>. E-mail: i9145417107@gmail.com

Кушлинский Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, доцент кафедры онкологии с курсом хирургии и эндоскопии⁵; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1490-8418>.
E-mail: drkushlinskiy@gmail.com

Зыбина Наталья Николаевна – д-р биол. наук, профессор, зав. отделом лабораторной диагностики⁶; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5422-2878>.
E-mail: zybinan@inbox.ru

Герштейн Елена Сергеевна – д-р биол. наук, профессор, вед. науч. сотр. клиничко-диагностической лаборатории консультативно-диагностического центра¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3321-801X>.
E-mail: esgershtein@gmail.com

Стилиди Иван Сократович – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0493-1166>. E-mail: ronc@list.ru

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1, Российская Федерация

³ ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы»; 143515, Московская область, г.о. Красногорск, пос. Истра, 27, Российская Федерация

⁴ КБУЗ «Краевой клинический центр онкологии» Минздрава Хабаровского края; 680042, г. Хабаровск, Воронежское шоссе, 164, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России; 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35, Российская Федерация

⁶ ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4–2, Российская Федерация

Рак яичников занимает одно из ведущих мест среди причин смерти от онкологических заболеваний у женщин, главным образом из-за поздней диагностики. Заболеваемость составляет около 11 случаев на 100 тыс. женщин в год, а пятилетняя выживаемость не превышает 49%, что связано с высокой склонностью опухоли к метастазированию [1]. К ключевым молекулярным механизмам, способствующим развитию и прогрессии большинства солидных опухолей, в том числе рака яичников, относят нарушение работы белков семейства кадгеринов, которые регулируют клеточную адгезию и поддержание тканевой структуры.

Кадгерины представляют собой кальций-зависимые трансмембранные молекулы адгезии. На основе сходства последовательностей они были разделены на пять подсемейств: классические типы I и II (E-, P-, N- и VE-кадгерины), атипичные (T-кадгерины), десмосомальные (десмоглеины, десмоколлины), протокадгерины и родственные кадгеринам белки [2, 3].

Классическое семейство кадгеринов включает несколько типов белков: E-кадгерин (эпителиальный), N-кадгерин (нейронный), P-кадгерин (плацентарный), VE-кадгерин (сосудисто-эндотелиальный),

R-кадгерин (ретикулярный) и K-кадгерин (почечный). Среди классического семейства кадгеринов выделяют P-кадгерин, который был описан в 1986 г. как представитель нового класса кадгеринов, присутствующий в клетках плаценты, децидуальной оболочке матки и участвующий в формировании плацентарных структур, обеспечивая транспорт веществ между матерью и плодом [4]. P-кадгерин имеет около 67% гомологии с E-кадгерином, но отличается в основном структурой внеклеточного домена и изучен в значительно меньшей степени [5]. Данный белок также присутствует во многих тканях взрослого организма, где обычно коэкспрессируется с E-кадгерином, включая базальный слой эпидермиса, молочную железу, простату, мезотелий, яичники, шейку матки, волосные фолликулы и др. [6]. Кроме своей роли в поддержании тканевой структуры, P-кадгерин участвует в развитии ряда патологий – наследственных генетических синдромов, аутоиммунных и онкологических заболеваний [7–10].

Растворимые формы кадгеринов (s-кадгерины) не закреплены в клеточной мембране и циркулируют во внеклеточном пространстве или в периферической крови. Эти формы образуются вследствие



протеолитического расщепления трансмембранных белков или альтернативного сплайсинга их мРНК [11].

В контексте канцерогенеза роль Р-кадгерина остается предметом дискуссий, поскольку его функциональное значение различается в зависимости от нозологии опухоли и ее молекулярных особенностей. Например, в случае меланомы, немелкоклеточного рака легкого, плоскоклеточного рака полости рта и гепатоцеллюлярной карциномы Р-кадгерин проявляет свойства, схожие с Е-кадгерином, подавляя опухолевый рост. Однако в некоторых опухолевых моделях, таких как рак мочевого пузыря, простаты и толстой кишки, наблюдаются противоречивые эффекты. Таким образом, одни исследователи связывают Р-кадгерин с подавлением опухолевого роста [12], тогда как другие указывают на его опухоль-промотирующую роль [13–15]. Эти различия, вероятно, обусловлены используемыми клеточными моделями, методами иммунодетекции и функциями, приписываемыми Р-кадгерину в мембране или цитоплазме клетки. Исследования, посвященные значению растворимой формы Р-кадгерина при различных патологиях, в литературе единичны.

Цель данной работы – сравнительный анализ содержания растворимой формы Р-кадгерина в сыворотке крови здоровых женщин и пациенток со злокачественными и доброкачественными опухолями яичников для оценки потенциального клинического значения данного маркера.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включены 56 больных эпителиальными злокачественными опухолями яичников (медиана возраста – 57 лет), 10 пациенток с доброкачественными опухолями яичников (медиана возраста – 55 лет) и 11 практически здоровых женщин (медиана возраста – 56 лет), проходивших в период с 2023 по 2024 г. обследование и лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России), КБУЗ «Краевой клинический центр онкологии» Минздрава Хабаровского края и ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы». Клинический диагноз у всех пациенток подтвержден данными морфологического исследования опухоли согласно «Классификации ВОЗ: опухоли женских половых органов» (5-е издание) [16].

Концентрацию растворимой формы Р-кадгерина определяли в сыворотке крови, полученной по стандартной методике до начала лечения, с помощью набора реактивов для иммуноферментного анализа Human P-Cadherin ELISA Kit (RayBiotech, США) в соответствии с инструкциями производителя. Измерения проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе BEP 2000 Advance (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия). Содержание маркера выражали в нанogramмах (нг) на 1 мл сыворотки крови.

Проведение данного исследования одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (протокол № 9 от 25.09.2024).

Полученные данные обрабатывали с помощью программы GraphPad Prism 10.0. При сравнении показателей и анализе их взаимосвязей использовали непараметрические критерии Манна – Уитни, Краскела – Уоллиса, коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Анализ информативности диагностического метода с помощью оценки его чувствительности и специфичности проводили с помощью построения ROC-кривых и вычисления площади под ними (англ. area under the curve, AUC). Различия и корреляции считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Исследуемую когорту составили 56 первичных больных злокачественными опухолями яичников. По гистологическому типу в выборке преобладала серозная форма опухоли – у 46 (82%) пациенток. Первая и вторая стадии заболевания были у 11 (20%) пациенток, III–IV стадии – 45 (80%). По классификации TNM (англ. tumor, nodus, metastasis – опухоль, лимфоузлы, метастазы) у большинства пациенток диагностирована опухоль T3–T4 (в 42 (75%) случаях), но преимущественно без регионарных (N0 – в 41 (73%) случае) и отдаленных метастазов (M0 – в 43 (77%) случаях).

Медиана (Me [Q1; Q3]) содержания растворимой формы Р-кадгерина в сыворотке крови здоровых женщин составила 1,44 нг/мл [0,73; 6,16], в группе доброкачественных опухолей яичников – 3,41 нг/мл [1,95; 6,66], а в группе больных злокачественными опухолями яичников – 7,97 нг/мл [3,09; 17,41]. Как видно из данных рис. 1, уровень растворимой формы Р-кадгерина в сыворотке крови больных злокачественными опухолями яичников был статистически значимо выше, чем у здоровых женщин группы контроля ($p = 0,0045$), а также вдвое превышал показатель пациенток с доброкачественными опухолями яичников, но различия

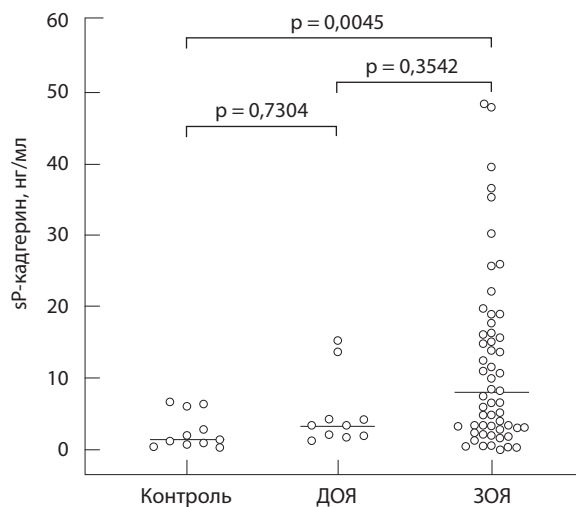


Рис. 1. Сравнительный анализ содержания растворимой формы (s) Р-кадгерина у больных доброкачественными (ДОЯ) и злокачественными (ЗОЯ) опухолями яичников и здоровых доноров

статистически не значимы. Стоит отметить, что только в случае злокачественных опухолей яичников содержание растворимой формы Р-кадгерина превышало значение 15 нг/мл.

ROC-кривая для злокачественных опухолей яичников (рис. 2А) показала среднюю диагнос-

тическую точность модели ($AUC = 0,793$; 95% доверительный интервал 0,671–0,915; $p = 0,002$), не позволяющую использовать уровень растворимой формы Р-кадгерина в сыворотке крови в качестве надежного диагностического критерия для рака яичников. Наилучшие значения чувствительности и специфичности (77 и 73% соответственно) в случае диагностики злокачественных опухолей яичников достигнуты при пороговом уровне 3,01 нг/мл, тогда как при медианном пороговом уровне, равном 7,97 нг/мл, тест обладал 50% чувствительностью и 100% специфичностью. В случае доброкачественных опухолей яичников AUC составила всего 0,709 (95% доверительный интервал 0,478–0,939; $p = 0,105$) (рис. 2Б), что указывает на неудовлетворительную диагностическую точность модели.

Статистически значимых различий уровней растворимой формы Р-кадгерина в зависимости от большинства клинко-морфологических параметров, включая стадию заболевания, наличие метастазов, степень злокачественности, асцит и локализацию опухоли, не обнаружено (таблица). Можно лишь отметить, что наиболее близким к значимости является различие в показателях растворимой формы Р-кадгерина в возрастных группах ≤ 57 и > 57 лет ($p = 0,07$), что может указывать на возрастные особенности секреции растворимой формы этого протеина.

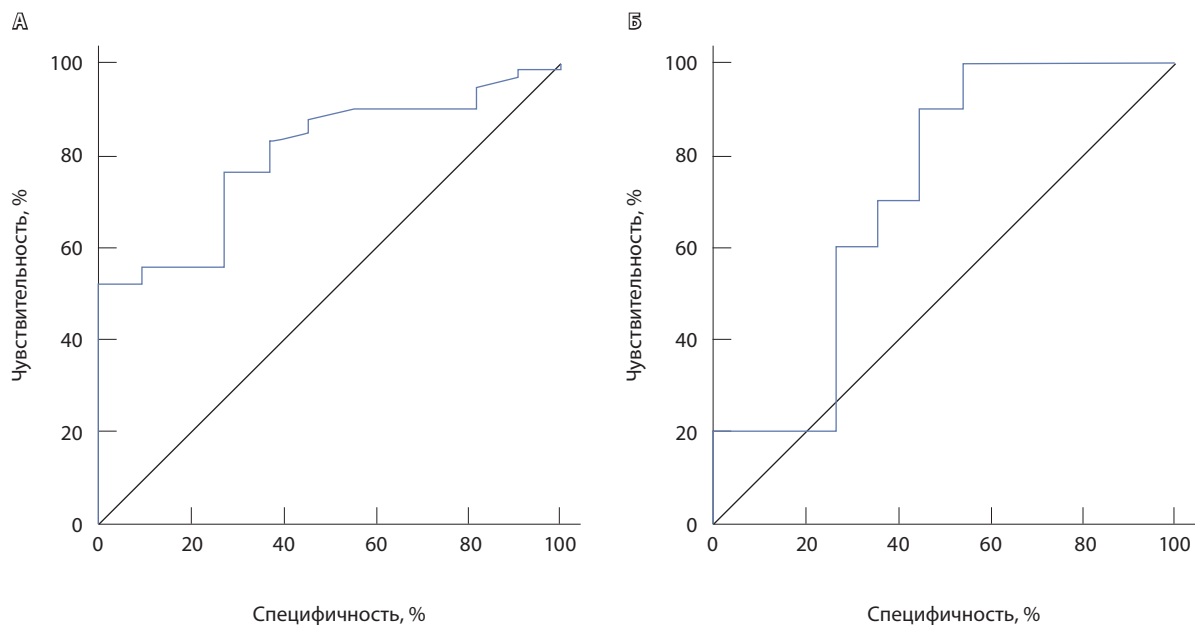


Рис. 2. ROC-анализ для растворимой формы Р-кадгерина у больных со злокачественными (А) и доброкачественными (Б) опухолями яичников



Содержание растворимой формы Р-кадгерина в сыворотке крови больных раком яичников в зависимости от клинических и морфологических характеристик

Характеристика	Медиана sP-кадгерина, нг/мл	Значение p
Возраст:		
≤ 57 лет	4,47 [2,59; 14,95]	0,070
> 57 лет	12,74 [4,21; 21,63]	
Гистологический тип опухоли:		
серозная	8,52 [3,26; 16,70]	0,450
другая	3,35 [1,79; 21,40]	
Стадия:		
I–II	8,15 [3,29; 14,84]	I–II vs III > 0,999
III	7,59 [2,59; 17,36]	I–II vs IV > 0,999
IV	7,97 [4,07; 24,93]	III vs IV = 0,979
Размер опухоли:		
T1–T2	6,81 [2,62; 14,17]	0,479
T3–T4	8,05 [3,01; 19,00]	
Наличие регионарных метастазов:		
N0	6,60 [3,18; 15,95]	0,725
N+	10,08 [2,20; 25,83]	
Наличие отдаленных метастазов:		
M0	8,59 [3,07; 16,55]	0,669
M+	7,50 [2,81; 24,03]	
Степень злокачественности:		
низкая	14,02 [3,35; 24,14]	0,507
высокая	8,52 [3,09; 16,20]	
Наличие асцита:		
A-	11,83 [3,65; 17,41]	0,944
A+	9,57 [2,44; 25,89]	
Локализация:		
односторонняя	12,87 [4,04; 25,89]	0,820
двусторонняя	11,11 [2,95; 19,00]	

s – растворимая форма

Обсуждение

Данное исследование посвящено изучению клинической значимости растворимой формы Р-кадгерина при раке яичников. Р-кадгерин наряду с Е-кадгерином и N-кадгерином относится к так называемым классическим кадгеринам I типа. В нормальных тканях Р-кадгерин часто коэкспрессируется с Е-кадгерином и участвует в поддержании архитектуры тканей. Тканевая экспрессия Р-кадгерина часто повышается с прогрессией

заболевания. Например, его уровни увеличиваются при переходе от ранних стадий рака яичников к более поздним [17], а при раке молочной железы гиперэкспрессия Р-кадгерина связана с плохим прогнозом и сниженной выживаемостью [18]. Механизмы влияния Р-кадгерина на процессы клеточной жизнедеятельности описаны достаточно подробно. Так, аналогично Е-кадгерину данный белок взаимодействует с α -, β - и γ -катенинами и способствует передаче сигналов внутрь клетки. При

раке молочной железы Р-кадгерин активно взаимодействует с $\alpha\beta 4$ -интегрином, усиливая адгезию опухолевых клеток к базальной мембране через ламин. Этот процесс включает активацию киназ FAK, Src и AKT, что подтверждено исследованиями *in vivo* [19]. Кроме того, в злокачественной опухоли молочной железы сигнальный путь окиси азота способствует экспрессии Р-кадгерина через активацию пути Ras/MEK/ERK [20]. При раке яичников Р-кадгерин участвует в созревании $\beta 1$ -интегрина и тем самым способствует адгезии метастатических клеток к брюшине [21]. Дополнительно было показано, что Р-кадгерин активирует миграцию и инвазию опухолевых клеток рака яичников через рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 [22]. В меланоме снижение экспрессии Р-кадгерина связано с приобретением клетками миграционного фенотипа. Таким образом, Р-кадгерин является ключевым регулятором инвазивной активности и метастатического потенциала опухолевых клеток, взаимодействуя с металлопротеиназами, интегринами и многими проонкогенными сигнальными путями, такими как Wnt/ β -катенин и Ras/MEK/ERK.

Диагностическая значимость растворимой формы Р-кадгерина не описана. Согласно результатам исследований, посвященных изучению рака молочной железы, гиперэкспрессия Р-кадгерина способствует миграции и инвазии опухолевых клеток, а также стимулирует секрецию матричных металлопротеиназ 1 и 2, что, в свою очередь, приводит к отщеплению внеклеточного домена Р-кадгерина и образованию его растворимой формы. Растворимая форма Р-кадгерина может также усиливать инвазию клеток *in vitro* [23]. Мы показали, что уровень данного белка в сыворотке крови больных раком яичников выше, чем у пациенток с доброкачественными опухолями и здоровых доноров. Это может свидетельствовать о его вовлеченности в процесс формирования злокачественного фенотипа новообразований яичников.

Представляет интерес исследование J.A. Mandeville и соавт., которые подчеркивают значимость различий локализации Р-кадгерина в цитоплазме и мембране. У больных раком мочевого пузыря выживаемость, ассоциированная с опухолью, была выше при мембранной экспрессии Р-кадгерина по сравнению с пациентами, у которых этот белок релокализовался в цитоплазму [24].

В исследовании Р-кадгерина на модели рака яичников установлено: подавление экспрессии данного белка значимо снижает количество опухолевых клеток в асцитической жидкости [25]. Объем асцита и формирование опухолевых узлов

также значительно уменьшаются при подавлении $\beta 1$ -интегрина и Р-кадгерина, что позволило авторам предположить их участие в процессе адгезии метастатических клеток к брюшине [25]. Роль кадгеринов в развитии рака яичников на поздних стадиях, когда злокачественные клетки распространяются в брюшной полости, неясна. I.S. Patel и соавт. провели детальный анализ подтипов кадгеринов, присутствующих в нормальном эпителии поверхности яичников, в брюшине, а также в опухолевых тканях и перитонеальных выпотах у женщин с диагнозом рака яичников I или II стадии. Анализ последовательностей, полученных с помощью полимеразной цепной реакции, показал наличие нескольких подтипов кадгеринов, включая E-, N-, Р-кадгерин, как в нормальных, так и в опухолевых тканях. Среди них Р-кадгерин оказался основным подтипом, обнаруженным в нормальной брюшине, перитонеальных выпотах и опухолевых узлах при II стадии заболевания [14]. Исследования подтвердили, что по мере прогрессирования заболевания уровни мРНК и белка Р-кадгерина значительно увеличиваются. Согласно результатам нашего исследования, не отмечено увеличения содержания растворимой формы данного белка в прогрессировании заболевания (генерализации опухолевого процесса), что свидетельствует об отсутствии прямой зависимости между тканевой экспрессией и циркулирующей формой протеина.

Заключение

Проведенное нами исследование впервые выявило, что содержание растворимой формы молекулы трансмембранной адгезии Р-кадгерина статистически значимо выше у больных раком яичников относительно здоровых женщин. При этом ROC-анализ показал недостаточную диагностическую значимость этого маркера. В этой связи следует учитывать основное ограничение настоящего исследования – небольшой размер выборки, которое не позволяет сделать однозначные выводы о возможности практической реализации результатов. Было бы также интересно оценить локализацию изучаемой молекулы в клетках и сопоставить полученные результаты с имеющимися данными о содержании ее растворимой формы в сыворотке крови. Вместе с тем мы полагаем, что полученные данные обладают определенной фундаментальной значимостью и будут способствовать разработке новых эффективных стратегий в диагностике, оценке эффективности лечения и прогноза злокачественных опухолей яичников. ©



Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Н.Е. Кушлинский, Н.Е. Зыбина, И.С. Стилиди – концепция исследования, утверждение итогового варианта рукописи; О.В. Ковалева, А.Н. Грачев,

Е.С. Герштейн – анализ полученных данных, написание текста; С.Е. Куликова, Ф.А. Гугнин, И.Б. Рыжавская, Д.Н. Кушлинский – лечение пациенток, проведение хирургических операций, сбор клинического материала, проведение исследований, редактирование текста; С.Ю. Нежданова – анализ историй болезни и данных литературы; Д.А. Цекатунов – гистологическое исследование опухолей, редактирование текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

- Burke W, Barkley J, Barrows E, Brooks R, Gecsi K, Huber-Keener K, Jeudy M, Mei S, O'Hara JS, Chelmow D. Executive summary of the Ovarian Cancer Evidence Review Conference. *Obstet Gynecol.* 2023;142(1):179–195. doi: 10.1097/AOG.0000000000005211.
- Goodwin M, Yap AS. Classical cadherin adhesion molecules: Coordinating cell adhesion, signaling and the cytoskeleton. *J Mol Histol.* 2004;35(8-9):839–844. doi: 10.1007/s10735-004-1833-2.
- Kottke MD, Delva E, Kowalczyk AP. The desmosome: Cell science lessons from human diseases. *J Cell Sci.* 2006;119(Pt 5):797–806. doi: 10.1242/jcs.02888.
- Nose A, Takeichi M. A novel cadherin cell adhesion molecule: Its expression patterns associated with implantation and organogenesis of mouse embryos. *J Cell Biol.* 1986;103(6 Pt 2):2649–2658. doi: 10.1083/jcb.103.6.2649.
- Vieira AF, Paredes J. P-cadherin and the journey to cancer metastasis. *Mol Cancer.* 2015;14:178. doi: 10.1186/s12943-015-0448-4.
- Sakamoto K, Imai K, Higashi T, Taki K, Nakagawa S, Okabe H, Nitta H, Hayashi H, Chikamoto A, Ishiko T, Beppu T, Baba H. Significance of P-cadherin overexpression and possible mechanism of its regulation in intrahepatic cholangiocarcinoma and pancreatic cancer. *Cancer Sci.* 2015;106(9):1153–1162. doi: 10.1111/cas.12732.
- Dieterle MP, Husari A, Rolauffs B, Steinberg T, Tomakidi P. Integrins, cadherins and channels in cartilage mechanotransduction: Perspectives for future regeneration strategies. *Expert Rev Mol Med.* 2021;23:e14. doi: 10.1017/erm.2021.16.
- Hegazy M, Perl AL, Svoboda SA, Green KJ. Desmosomal cadherins in health and disease. *Annu Rev Pathol.* 2022;17:47–72. doi: 10.1146/annurev-pathol-042320-092912.
- Kaszak I, Witkowska-Piłaszewicz O, Niewiadomska Z, Dworecka-Kaszak B, Ngosa Toka F, Jurka P. Role of cadherins in cancer – a review. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7624. doi: 10.3390/ijms21207624.
- Sisto M, Ribatti D, Lisi S. Cadherin signaling in cancer and autoimmune diseases. *Int J Mol Sci.* 2021;22(24):13358. doi: 10.3390/ijms222413358.
- De Wever O, Derycke L, Hendrix A, De Meeler G, Godeau F, Depypere H, Bracke M. Soluble cadherins as cancer biomarkers. *Clin Exp Metastasis.* 2007;24(8):685–697. doi: 10.1007/s10585-007-9104-8.
- Bauer R, Valletta D, Bauer K, Thasler WE, Hartmann A, Müller M, Reichert TE, Hellerbrand C. Downregulation of P-cadherin expression in hepatocellular carcinoma induces tumorigenicity. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(9):6125–6132.
- Paredes J, Albergaria A, Oliveira JT, Jerónimo C, Milanezi F, Schmitt FC. P-cadherin overexpression is an indicator of clinical outcome in invasive breast carcinomas and is associated with CDH3 promoter hypomethylation. *Clin Cancer Res.* 2005;11(16):5869–5877. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0059.
- Patel IS, Madan P, Getsios S, Bertrand MA, MacCalman CD. Cadherin switching in ovarian cancer progression. *Int J Cancer.* 2003;106(2):172–177. doi: 10.1002/ijc.11086.
- Stefansson IM, Salvesen HB, Akslen LA. Prognostic impact of alterations in P-cadherin expression and related cell adhesion markers in endometrial cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(7):1242–1252. doi: 10.1200/JCO.2004.09.034.
- WHO Classification of Tumours. Vol. 4. Female Genital Tumours. 5th edition. World Health Organization; 2020. 632 p.
- Usui A, Ko SY, Barengo N, Naora H. P-cadherin promotes ovarian cancer dissemination through tumor cell aggregation and tumor-peritoneum interactions. *Mol Cancer Res.* 2014;12(4):504–513. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-13-0489.
- Vieira AF, Dionísio MR, Gomes M, Cameselle-Teijeiro JF, Lacerda M, Amendoeira I, Schmitt F, Paredes J. P-cadherin: A useful biomarker for axillary-based breast cancer decisions in the clinical practice. *Mod Pathol.* 2017;30(5):698–709. doi: 10.1038/modpathol.2016.232.
- Vieira AF, Ribeiro AS, Dionísio MR, Sousa B, Nobre AR, Albergaria A, Santiago-Gómez A, Mendes N, Gerhard R, Schmitt F, Clarke RB, Paredes J. P-cadherin signals through the laminin receptor $\alpha 6 \beta 4$ integrin to induce stem cell and invasive properties in basal-like breast cancer cells. *Oncotarget.* 2014;5(3):679–692. doi: 10.18632/oncotarget.1459.
- Switzer CH, Cheng RY, Ridnour LA, Glynn SA, Ambros S, Wink DA. Ets-1 is a transcriptional mediator of oncogenic nitric oxide signaling in estrogen receptor-negative breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2012;14(5):R125. doi: 10.1186/bcr3319.
- Ip CK, Yung S, Chan TM, Tsao SW, Wong AS. p70 S6 kinase drives ovarian cancer metastasis through multicellular spheroid-peritoneum interaction and P-cadherin/b1 integrin signaling activation. *Oncotarget.* 2014;5(19):9133–9149. doi: 10.18632/oncotarget.2362.
- Cheung LW, Mak AS, Cheung AN, Ngan HY, Leung PC, Wong AS. P-cadherin cooperates with insulin-like growth factor-1 receptor to promote metastatic signaling of gonadotropin-releasing hormone in ovarian cancer via p120 catenin. *Oncogene.* 2011;30(26):2964–2974. doi: 10.1038/ncr.2011.7.
- Ribeiro AS, Albergaria A, Sousa B, Correia AL, Bracke M, Seruca R, Schmitt FC, Paredes J. Extracellular cleavage and shedding of P-cadherin: A mechanism underlying the invasive behaviour of breast cancer cells. *Oncogene.* 2010;29(3):392–402. doi: 10.1038/ncr.2009.338.
- Mandeville JA, Silva Neto B, Vanni AJ, Smith GL, Rieger-Christ KM, Zeheb R, Loda M, Libertino JA, Summerhayes IC. P-cadherin as a prognostic indicator and a modulator of migratory behaviour in bladder carcinoma cells. *BJU Int.* 2008;102(11):1707–1714. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.08115.x.
- Cheung LW, Yung S, Chan TM, Leung PC, Wong AS. Targeting gonadotropin-releasing hormone receptor inhibits the early step of ovarian cancer metastasis by modulating tumor-mesothelial adhesion. *Mol Ther.* 2013;21(1):78–90. doi: 10.1038/mt.2012.187.



Serum levels of the soluble transmembrane adhesion molecule P-cadherin in healthy women and in patients with malignant and benign ovarian tumors

N.E. Kushlinskii^{1,2} • O.V. Kovaleva¹ • A.N. Gratchev¹ •
S.E. Kulikova^{2,3} • F.A. Gugin³ • S.Yu. Nezhdanova² •
D.A. Tsekatonov⁴ • I.B. Ryzhavskaya⁴ • D.N. Kushlinskiy⁵ •
N.N. Zybina⁶ • E.S. Gershtein¹ • I.S. Stilidi¹

Background: Cadherins are calcium-dependent transmembrane glycoproteins whose extracellular domains mediate homophilic intercellular interactions. Their soluble forms (s-cadherins), generated through proteolytic cleavage of transmembrane proteins or alternative mRNA splicing, are not anchored in the cell membrane and circulate in the extracellular space or peripheral blood. In the context of carcinogenesis, the role of P-cadherin remains a matter of debate: some studies associate P-cadherin with tumor growth suppression, while others indicate its tumor-promoting properties. Publications on the significance of the soluble P-cadherin in various disorders are scarce.

Aim: To perform a comparative analysis of serum sP-cadherin levels in healthy women and in patients with malignant and benign ovarian tumors to assess the clinical significance of the marker.

Methods: The retrospective study included 56 patients with epithelial malignant ovarian tumors (median age 57 years), 10 patients with benign ovarian tumors (median age 55 years), and 11 healthy women (median age 56 years) who underwent examination and treatment from 2023 to 2024 in three oncology clinics. Serum levels of sP-cadherin before the initiation of specific treatment were determined with the Human P-Cadherin ELISA Kit (RayBiotech, USA).

Results: In the ovarian cancer group, the majority of the patients had the serous type of the tumor (n = 46, 82%), stage III to IV of the disease (n = 45,

80%), T3 and T4 tumors (n = 42, 75%), mostly without regional (N0: n = 41, 73%) and distant metastases (M0: n = 43, 77%). The results of the ROC analysis showed that serum levels of the soluble P-cadherin could not be used as a reliable diagnostic criterion for ovarian malignancies: the area under the curve (AUC) was 0.793 (confidence interval 0.671 to 0.915; p = 0.002). At the optimal cut-off value of 3.01 ng/mL, the test's sensitivity and specificity were 77% and 73%, respectively. The serum sP-cadherin levels did not show a significant correlation with the key clinical and morphological characteristics of ovarian cancer.

Conclusion: Patients with ovarian cancer have an increased serum sP-cadherin level. Further research on this glycoprotein to assess its role in disease outcomes and chemotherapy efficacy is expedient.

Key words: ovarian cancer, P-cadherin, serum

For citation: Kushlinskii NE, Kovaleva OV, Gratchev AN, Kulikova SE, Gugin FA, Nezhdanova SYu, Tsekatonov DA, Ryzhavskaya IB, Kushlinskiy DN, Zybina NN, Gershtein ES, Stilidi IS. Serum levels of the soluble transmembrane adhesion molecule P-cadherin in healthy women and in patients with malignant and benign ovarian tumors. Almanac of Clinical Medicine. 2025;53(1):1–8. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-001.

Received 12 January 2025; revised 30 January 2025; accepted 7 February 2025; published online 17 February 2025

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contribution

N.E. Kushlinskii, N.E. Zybina, I.S. Stilidi, the research concept, approval of the final version of the manuscript; O.V. Kovaleva, A.N. Gratchev, E.S. Gershtein, data analysis, text writing; S.E. Kulikova, F.A. Gugin, I.B. Ryzhavskaya, D.N. Kushlinskiy, patient management, surgical procedures, clinical data collection, research conduct, text editing; S.Yu. Nezhdanova, analysis of the patients' medical files and literature data; D.A. Tsekatonov, histological studies, text editing. All the authors have read and approved the final version of the article prior to publication, agree to be accountable for all aspects of the work, and warrant that questions related to the accuracy and integrity of all parts of the work have been appropriately reviewed and resolved by them.

Nikolay E. Kushlinskii – MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci., Scientific Director of the Clinical Diagnostic Laboratory, Consultative and Diagnostic Center¹; Head of Chair of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Faculty of Additional Professional Education²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>
✉ Kashirskoe shosse, 24, Moscow, 115522, Russian Federation. E-mail: biochimia@yandex.ru

Olga V. Kovaleva – Doctor of Biol. Sci., Senior Research Fellow, Laboratory of Regulation of Cellular and Viral Oncogenes¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6132-9924>. E-mail: ovkovaleva@gmail.com

Alexei N. Gratchev – Doctor of Biol. Sci., Head of Laboratory of Tumor Stromal Cell Biology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2137-1866>. E-mail: alexei.gratchev@gmail.com

Svetlana E. Kulikova – Laboratory Assistant, Chair of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Faculty of Additional Professional Education²; Head of Department of Oncogynecology³; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1463-4563>. E-mail: s_s76@mail.ru

Frol A. Gugin – Clinical Resident³; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5435-2123>. E-mail: frol1999@inbox.ru

Svetlana Yu. Nezhdanova – Applicant for Chair of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Faculty of Additional Professional Education²; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8746-7217>. E-mail: nezhdsveta@ya.ru

Dmitry A. Tsekatonov – MD, Head of Department of Pathomorphology⁴; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1561-9681>. E-mail: dmtsekatonov@inbox.ru

Irina B. Ryzhavskaya – MD, PhD, Surgeon-oncogynecologist⁴; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7572-6118>. E-mail: ir145417107@gmail.com

Dmitry N. Kushlinskiy – MD, PhD, Associate Professor, Department of Oncology⁵; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1490-8418>. E-mail: drkushlinskiy@gmail.com

Natalya N. Zybina – Doctor of Biol. Sci., Professor, Head of Department of Laboratory Diagnostics⁶; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5422-2878>. E-mail: zybinan@inbox.ru

Elena S. Gershtein – Doctor of Biol. Sci., Professor, Leading Research Fellow, Clinical Diagnostic Laboratory, Consultative and Diagnostic Center¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3321-801X>. E-mail: esgershtein@gmail.com

Ivan S. Stilidi – MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci., Director¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0493-1166>. E-mail: ronc@list.ru

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; Kashirskoe shosse 24, Moscow, 115522, Russian Federation

²Russian University of Medicine; ul. Delegatskaya 20/1, Moscow, 127473, Russian Federation

³Moscow Municipal Oncologic Hospital No. 62; poselok Istra 27, Krasnogorsk, Moscow Region, 143515, Russian Federation

⁴Khabarovsk Territory Regional Clinical Center of Oncology; Voronezhskoe shosse 164, Khabarovsk, 680042, Russian Federation

⁵Far Eastern State Medical University; ul. Muravyova-Amurskogo 35, Khabarovsk, 680000, Russian Federation

⁶The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine; ul. Akademika Lebedeva 4–2, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation



Articles

The association between occupational noise exposure, hearing loss, and metabolic syndrome among workers in a textile factory: a cross-sectional study

K. Taheria¹ • S. Mohammadi¹ • M. Hosseinienejad¹

Kiana Taheria, MD, Occupational Medicine Specialist, Department of Occupational Medicine, School of Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3040-0138>. E-mail: taheria.kiana@gmail.com

Saber Mohammadi, MD, Professor, Department of Occupational Medicine, School of Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0650-6654>. E-mail: mohammadi.s@iums.ac.ir

Mahin Hosseinienejad, MD, Assistant Professor, Department of Occupational Medicine, School of Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0443-4717>
✉ Shahid Hemmat Highway, Tehran 14496-14535, Iran. E-mail: hosseinienejad.m@iums.ac.ir

Rationale: Previous studies have examined the relationship between noise exposure and hearing loss with metabolic syndrome (MetS), but the results have been inconsistent.

Aim: To assess an association between noise exposure, hearing loss, and the status of MetS.

Methods: This cross-sectional study was carried out in 950 employees of a textile factory in 2023. Participants were categorized into two groups based on their noise exposure: under 85 dB versus 85–90 dB. Hearing loss was defined as a mean hearing threshold exceeding 25 dB in either or both ears within the relevant frequency ranges. MetS was diagnosed with the National Cholesterol Education Program Expert Panel and Adult Treatment Panel III criteria. Demographic, medical, and occupational data were collected during periodic examinations. Then, the relationship between MetS and its components with noise exposure and hearing loss was examined.

Results: The median age of the study population was 33 years (IQR 28 to 38 years) and the median work experience was 3 years (IQR 2 to 9 years). 864 (90.9%) of the subjects were male, 774 (81.5%) were married, and 848 (89.3%) had shift work. 10.8% (n = 103) of the participants were diagnosed with MetS, and 72% (n = 684) had exposure to noise levels greater than 85 dB. Increased waist circumference (odds ratio (OR) = 1.61; 95% confidence interval (CI) 1.20–2.17, p = 0.002), elevated triglycerides (OR = 2.03; 95% CI 1.36–3.02, p < 0.001), and reduced high-density lipoprotein

(HDL) levels (OR = 1.71; 95% CI 1.28–2.29, p < 0.001) were significantly associated with the noise exposure. There was also a significant relationship between MetS components and high-frequency hearing thresholds. Specifically, hearing loss at higher frequencies in both ears was linked to elevated fasting blood sugar, diastolic blood pressure, triglycerides, and low HDL.

Conclusion: Our study showed a significant association between noise exposure and components of MetS including increased waist circumference, high triglycerides, and low HDL cholesterol. In addition, based on initial analysis, there was a significant association between MetS and its components, including dysregulated glucose and lipids, and elevated diastolic blood pressure, with the median hearing threshold at higher frequencies.

Key words: hearing loss, metabolic syndrome, occupational noise exposure, textile factory

For citation: Taheria K, Mohammadi S, Hosseinienejad M. The association between occupational noise exposure, hearing loss, and metabolic syndrome among workers in a textile factory: a cross-sectional study. *Almanac of Clinical Medicine*. 2025;53(1):9–20. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-002.

Received 8 January 2025; revised 18 January 2025; accepted 13 February 2025; published online 21 February 2025

¹Iran University of Medical Sciences; Shahid Hemmat Highway, Tehran 14496-14535, Iran



Metabolic syndrome (MetS) encompasses a cluster of metabolic disorders, characterized by central obesity, glucose metabolism impairment, dyslipidemia, and elevated blood pressure. Its diagnosis requires meeting at least three of five criteria: increased waist circumference, elevated fasting blood sugar, high triglycerides, raised blood pressure, or decreased high-density lipoprotein (HDL) cholesterol [1]. This condition has emerged as a significant global health concern, affecting approximately 20–25% of the world's population, with our country, Iran, reporting a prevalence of 31.02% as of 2018 [2, 3].

The development of MetS is multifactorial, influenced by lifestyle factors such as excessive caloric intake and physical inactivity, as well as genetic predisposition, environmental toxins, and occupational conditions [4, 5]. Among workplace factors, noise exposure has been hypothesized to be as a significant contributor to metabolic health [6].

Noise exposure produces both auditory and non-auditory health effects. While hearing loss is the primary auditory consequence, affecting roughly 20% of the global population and potentially leading to reduced quality of life through social isolation, recent research suggests a complex relationship between hearing impairment and MetS [7–16]. However, the underlying pathophysiological mechanisms connecting these conditions remain inadequately understood.

The available evidence indicates that chronic noise exposure may increase the risk of metabolic disorders through various pathways. Noise pollution triggers pathophysiological changes by activating the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and autonomic nervous system, leading to elevated stress hormone levels that can affect lipid and glucose metabolism [17]. However, epidemiological studies have yielded conflicting results regarding the relationship between noise exposure and MetS. While some research suggests that moderate to severe workplace noise exposure contributes to MetS, other studies have found no significant association [6, 18–22].

Given the high prevalence of MetS and the inconsistent findings regarding its relationship with occupational noise exposure and hearing loss, further investigation is warranted. Previous studies have been limited by the presence of additional occupational hazards that could confound the relationship between noise exposure and MetS. Additionally, specific noise exposure levels, particularly in the 85–90 dB range, have not been adequately studied. This research aims to examine the impact of occupational noise exposure and hearing loss on MetS status among textile

factory workers, where noise represents the primary occupational hazard.

Methods

This cross-sectional investigation was carried out among employees ($N = 1020$) of a textile manufacturing facility in 2023. All workers who underwent annual periodic health examinations during this period and met the inclusion criterion of a minimum of one year's employment at the facility were included in the study. The exclusion criteria were as follows: a history of known baseline conditions such as MetS or its components, cardiovascular diseases, renal failure, etc. ($n = 9$), a history of non-occupational or secondary job-related noise exposure ($n = 12$), incomplete occupational health records ($n = 45$), or refusal to participate in the study ($n = 5$). The final analytical sample comprised 950 workers.

Data collection utilized a comprehensive approach during periodic health examinations, employing structured interviews and standardized measurement protocols. The investigative framework encompassed multidimensional data acquisition, including demographic, medical, and occupational variables. Demographic information systematically captured participants' characteristics, including chronological age, biological sex, anthropometric measurements, marital status, tobacco consumption (operationalized as daily cigarette intake exceeding one cigarette over the preceding six-month period), and physical activity levels (quantified as ≥ 150 minutes of weekly engagement). Occupational data acquisition focused on participants' professional trajectories, encompassing work experience, shift work patterns, use personal protective equipment regularly, and job-related physical demands. All examinations were conducted by a certified occupational medicine specialist, ensuring standardized and rigorous assessment protocols. Anthropometric and physiological measurements adhered to the internationally recognized standardization guidelines. Waist circumference was meticulously assessed according to the World Health Organization's precise anatomical definition, measuring the midpoint between the iliac crest and lowest rib along the mid-axillary line [23]. Biochemical parameters, including fasting blood glucose, triglyceride levels, and HDL cholesterol, were obtained through venous blood sampling during routine periodic examinations, with samples collected following a fasting state to ensure metabolic consistency.

The diagnostic criteria for MetS were established in accordance with the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) framework. This standardized classification system incorporates five distinct physiological parameters: (1) sex-specific waist circumference thresholds (≥ 102 centimeters for men; ≥ 88 centimeters for



women); (2) elevated blood pressure readings ($\geq 130/85$ millimeters of mercury); (3) serum triglyceride concentrations (≥ 150 milligrams per deciliter); (4) gender-specific HDL cholesterol thresholds (< 40 milligrams per deciliter for males; < 50 milligrams per deciliter for females); and (5) fasting blood glucose levels (≥ 100 milligrams per deciliter). The presence of MetS was confirmed when participants manifested three or more of these defined clinical parameters.

The environmental noise exposure assessment was conducted by a qualified occupational health technician across various operational units within the facility. Based on these quantitative measurements, the study participants were stratified into two distinct exposure categories: those with occupational noise exposure ranging from 85 to 90 dB constituted the exposure group, while individuals exposed to ambient noise levels below 85 dB were classified as the non-exposure group. Comparative analysis was subsequently performed to evaluate the differential prevalence of MetS between these two exposure categories.

The audiometric assessment was conducted by a certified audiologist in a standardized acoustic environment to evaluate bilateral air conduction thresholds. The examination protocol encompassed frequency-specific measurements at 500, 1000, 2000, 3000, 4000, and 6000 Hertz. Hearing threshold calculations were stratified into two distinct frequency ranges: low-frequency thresholds were computed as the arithmetic mean of measurements at 500, 1000, and 2000 Hertz, while high-frequency thresholds were derived from the mean values at 3000, 4000, and 6000 Hertz for each ear independently. The operational definition of hearing loss was established as a mean hearing threshold exceeding 25 dB in either or both ears within the respective frequency ranges.

Statistical Analysis

The analytical framework of this investigation examined the interrelationships between MetS, including its constituent components, and two primary variables: occupational noise exposure (85–90 dB) and frequency-specific hearing impairment (categorized as high and low frequencies) in both ears.

The normality of data distribution was evaluated using the Kolmogorov–Smirnov test. Given the non-parametric nature of the data distribution, descriptive statistics for continuous variables were reported as median values with corresponding interquartile ranges (IQR), while categorical variables were expressed as absolute frequencies and relative percentages.

Statistical comparisons employed non-parametric methodologies. The Mann–Whitney U test was utilized for continuous variable analyses, while categorical

variable associations were assessed using the chi-square and Fisher's exact tests. Variables showing significant results in univariate analysis were further examined using logistic regression analysis to adjust the effect of confounding factors. Statistical analyses were performed using SPSS, version 27.0 statistical software. Statistical significance was established at an alpha level of 0.05, with confidence intervals (CI) set at 95%.

Ethical Considerations

The study adhered to rigorous ethical protocols throughout its execution. Prior to enrollment, comprehensive informed consent was obtained from all participants. The research protocol, including its objectives, methodological procedures, potential risks, and anticipated benefits, was thoroughly elucidated to each worker to ensure informed decision-making. The voluntary nature of participation was emphasized, with explicit assurance that withdrawal from the study was permissible at any stage without adverse consequences. All data management procedures were conducted in strict compliance with established ethical guidelines, ensuring the preservation of participant confidentiality and anonymity throughout the research process. The study protocol received formal ethical approval from the institutional Ethics Committee (approval code: IR.IUMS.FMD.REC.1402.124) on June 3, 2023.

Results

The study population comprised 950 textile industry workers, characterized by a median age of 33 years (IQR 28 to 38 years). Eight hundred and sixty four (864, 90.9%) of the participants were male and 86 (9.1%) were female. The median duration of their employment was 3 years (IQR 2 to 9 years). Regarding demographic characteristics, the majority of the participants were married ($n = 774$, 81.5%), with a smaller proportion being single ($n = 176$, 18.5%). Only 1.3% of the participants were smokers, and 89.3% had shift work. None of the workers were using personal protective equipment regularly. In total, 10.8% ($n = 103$) of the participants were diagnosed with MetS. Additionally, 72% of participants experienced noise levels exceeding 85 decibels (Table 1).

The audiometric analysis revealed distinct patterns of frequency-specific hearing impairment across the study population. In the right ear, the prevalence of low-frequency hearing loss was minimal (0.8%), while the high-frequency hearing loss was more prevalent (11.9%). Similarly, left ear assessments demonstrated the low-frequency hearing loss in 1.4% of participants, with a higher proportion (13.2%) exhibiting high-frequency hearing loss. Aggregate bilateral hearing assessment indicated that 1.7% of the study population manifested



with low-frequency hearing impairment, whereas a substantially higher proportion (17.4%) demonstrated high-frequency hearing loss.

Statistical analyses revealed significant associations between MetS and several demographic variables. Specifically, age demonstrated a strong association ($p < 0.001$), while occupational tenure ($p = 0.04$) and marital status ($p = 0.03$) showed moderate associations with MetS prevalence. Conversely, no statistically significant relationships were observed between MetS and other variables, including gender, tobacco consumption, shift work patterns, occupational requirements, or physical activity levels (Table 2).

The analysis of occupational noise exposure revealed significant associations with several metabolic parameters. Specifically, elevated triglycerides ($p < 0.001$), increased waist circumference ($p = 0.002$), and reduced HDL levels ($p < 0.001$) demonstrated their strong associations with noise exposure. The risk assessment analyses indicated that the noise-exposed individuals exhibited higher prevalence ratios for metabolic alterations: elevated triglycerides (odds ratio [OR] = 2.03, 95% CI 1.36–3.02), reduced HDL levels (OR = 1.71, 95% CI 1.28–2.29), and increased waist circumference (OR = 1.61, 95% CI 1.20–2.17) compared to their unexposed counterparts (Table 3). In the regression analysis adjusting the effects of contextual variables, the relationship between exposure to noise and triglyceride, waist circumference, and HDL remained significant (Table 4). However, no significant associations were observed between the noise exposure

Table 1. Description of study variables

Variables	Me [IQR] / N (%)
Age, years	33 [28; 38]
Body mass index	24 [21.1; 27]
Work experience, years	3 [2; 9]
Systolic blood pressure, mmHg	110 [100; 120]
Diastolic blood pressure, mmHg	70 [70; 80]
Fasting blood sugar, mg/dl	80 [75; 87]
Triglyceride, mg/dl	89 [67; 128.2]
High density lipoprotein, mg/dl	47 [39; 53]
Waist circumference, cm	92 [86; 102]
Pack year	1.1 [0.5; 2.6]
Gender:	
Female	86 (9.1)
Male	864 (90.9)

Marital status:	
Single	176 (18.5)
Married	774 (81.5)
Smoking status:	
Yes	12 (1.3)
No	938 (98.7)
Noise exposure:	
Yes	684 (72)
No	266 (28)
Shiftwork:	
Yes	848 (89.3)
No	102 (10.7)
Work demand:	
Sedentary	32 (3.4)
Light	817 (86)
Medium	85 (8.9)
Heavy	16 (1.7)
Physical exercise:	
Yes	39 (4.1)
No	911 (95.9)
Metabolic syndrome:	
Yes	103 (10.8)
No	847 (89.2)
Triglyceride:	
High	196 (20.6)
Low	754 (79.4)
Fasting blood sugar:	
High	85 (8.9)
Low	865 (91.1)
Systolic blood pressure:	
High	66 (6.9)
Low	884 (93.1)
Diastolic blood pressure:	
High	170 (17.9)
Low	780 (82.1)
Waist circumference:	
High	308 (32.4)
Low	642 (67.6)
High-density lipoprotein:	
High	628 (66.1)
Low	322 (33.9)

IQR, interquartile range; Me, median; N, patients' number


Table 2. Comparison of demographic and occupational characteristics between two groups with and without metabolic syndrome

Variable	Metabolic syndrome, Me [IQR] / N (%)		P-value	OR [95% CI]
	Yes	No		
Age, years	36 [31; 41]	33 [27; 37]	< 0.001	
Work experience, years	3 [2; 11]	3 [2; 8]	0.046	
Gender:			0.804	0.91 [0.45–1.83]
Female	10 (11.6)	76 (88.4)		
Male	93 (10.8)	771 (89.2)		
Marital status:			0.031	2.02 [1.05–3.86]
Single	11 (6.3)	165 (93.8)		
Married	92 (11.9)	682 (88.1)		
Smoking status:			0.772	1.34 [0.17–10.50]
Yes	1 (8.3)	11 (91.7)		
No	102 (10.9)	836 (89.1)		
Shiftwork			0.185	0.67 [0.37–1.21]
Yes	88 (10.4)	760 (89.6)		
No	15 (14.7)	87 (85.3)		
Work demand:			0.234	
Sedentary	6 (18.8)	26 (81.3)		
Light	90 (11)	727 (89)		
Medium	5 (5.9)	80 (94.1)		
Heavy	2 (12.5)	14 (87.5)		
Physical exercise:			0.513	1.48 [0.44–4.89]
Yes	3 (7.7)	36 (92.3)		
No	11 (11)	811 (89)		

CI, confidence interval; IQR, interquartile range; Me, median; N, patients' number; OR, odds ratio

The Mann–Whitney U test was utilized for continuous variable analyses, and the chi-square and Fisher's exact test for categorical variables.

and overall MetS ($p = 0.84$), fasting blood glucose ($p = 0.84$), or blood pressure parameters (diastolic: $p = 0.29$; systolic: $p = 0.47$).

Further investigations revealed a significant association between MetS and audiometric parameters, specifically with high-frequency hearing thresholds. Participants diagnosed with MetS demonstrated significantly elevated median hearing thresholds at high frequencies in both the right and left ears compared to those without the syndrome ($p = 0.031$ and 0.042 , respectively) (Table 5). However, after logistic regression analysis has been performed, this relationship was not significant ($p = 0.335$ and 0.124 , respectively).

The component-specific analysis of MetS revealed distinct patterns of association with hearing impairment. High-frequency hearing loss in both ears showed significant associations with multiple metabolic parameters, including elevated fasting blood glucose, diastolic blood pressure, triglycerides, and reduced HDL

levels. Additionally, there was a significant association between low-frequency hearing loss in both ears and increased waist circumference.

Demographic and lifestyle variables also emerged as significant factors associated with the hearing function. High-frequency hearing loss in both ears showed substantial associations with smoking status, marital status, chronological age, and work experience (Table 6). These findings suggest a complex interplay between metabolic, environmental, and demographic factors in hearing impairment. Logistic regression analysis revealed that the relationship between age and hearing loss at low frequencies in the right ear ($p = 0.009$) and at high frequencies in the right ($p = 0.003$) and left ($p < 0.001$) ears was significant. The relationship between gender and hearing loss at high frequencies in the left ear ($p = 0.023$) was also significant. However, the relationship between hearing loss and components of MetS was not significant.

**Table 3.** Comparison of metabolic syndrome and its components between two groups with and without exposure to noise

Variable	Noise exposure, N (%)		P-value	OR [CI 95%]
	Yes	No		
Metabolic syndrome:			0.908	1.04 [0.66–1.65]
Yes	75 (72.8)	28 (27.2)		
No	609 (71.9)	238 (28.1)		
Fasting blood glucose:			0.900	1.05 [0.63–1.73]
High	62 (72.9)	23 (27.1)		
Low	622 (71.9)	243 (28.1)		
Diastolic blood pressure:			0.295	1.22 [0.83–1.79]
High	128 (75.3)	42 (24.7)		
Low	556 (71.3)	224 (28.7)		
Systolic blood pressure:			0.474	0.82 [0.48–1.40]
High	45 (68.2)	21 (31.8)		
Low	639 (93.4)	245 (27.7)		
Triglyceride:			< 0.001	2.03 [1.36–3.02]
High	161 (82.1)	35 (17.9)		
Low	523 (69.4)	231 (30.6)		
Waist circumference:			0.002	1.61 [1.20–2.17]
High	201 (65.3)	107 (34.7)		
Low	483 (75.2)	159 (24.8)		
High-density lipoprotein:			< 0.001	1.71 [1.28–2.29]
High	476 (75.8)	152 (24.2)		
Low	208 (64.6)	114 (35.4)		

CI, confidence interval; N, patients' number; OR, odds ratio

The chi-square and Fisher's exact test were utilized for categorical variable analyses.

Table 4. Logistic regression analysis with adjustment of contextual variables for assessment the effects of noise exposure

Variable	β	P-value	OR [CI 95%]
Age	-0.060	< 0.001	0.94 [0.91–0.96]
Marital status	-0.034	0.876	0.96 [0.63–1.48]
Work experience	0.030	0.075	1.03 [0.99–1.06]
Triglyceride	0.839	< 0.001	2.31 [1.50–3.54]
Waist circumference	0.522	0.001	1.68 [1.22–2.31]
High-density lipoprotein	0.440	0.005	1.55 [1.14–2.11]

CI, confidence interval; OR, odds ratio

**Table 5.** Relationship between hearing loss and metabolic syndrome

P-value	Metabolic syndrome, Me [IQR] / N (%)		Hearing threshold
	No	Yes	
Right ear:			0.070
Low PTA	10 [10; 11.6]	10 [10; 10]	
High PTA	16.6 [13.3; 20]	15 [13.3; 18.3]	0.031
Left ear:			0.188
Low PTA	10 [10; 10]	10 [10; 10]	
High PTA	16.6 [13.3; 20]	15 [13.3; 20]	0.042
Total hearing loss: [*]			0.689
Low PTA	2 (12.5)	14 (87.5)	
High PTA	25 (15.2)	140 (84.8)	0.054

IQR, interquartile range; Me, median; N, patients' number; PTA, pure tone audiometry

The Mann–Whitney U test was utilized for continuous variable analyses, and the chi-square test for categorical variable.

^{*} The total hearing loss is the mean hearing threshold exceeding 25 dB in either or both ears within the relevant frequency ranges (yes/no).

Table 6. Relationship between components of metabolic syndrome and other variables with hearing loss

Variables	RLPTA	RHPTA	LLPTA	LHPTA
	P-value			
Fasting blood sugar	0.120	0.003	0.553	0.023
Diastolic blood pressure	0.569	0.007	0.240	0.006
Systolic blood pressure	0.569	0.880	0.240	0.624
Triglyceride	0.214	0.010	0.914	0.005
Waist circumference	0.013	0.095	0.001	0.075
High-density lipoprotein	0.473	0.022	0.770	0.006
Age [*]	0.021	< 0.001	0.078	< 0.001
Work experience ^{**}	0.031	< 0.001	0.186	< 0.001
Gender	< 0.001	0.008	0.005	< 0.001
Marital status	0.196	< 0.001	0.895	< 0.001
Smoking status	0.752	0.010	0.709	0.003
Shiftwork	0.447	0.810	0.859	0.436
Work demand	0.017	0.273	0.054	0.324
Physical exercise	< 0.001	0.601	< 0.001	0.758

LHPTA, left high pure tone audiometry; LLPTA, left low pure tone audiometry; RHPTA, right high pure tone audiometry; RLPTA, right low pure tone audiometry

Here, hearing loss is considered a quantitative variable and its relationship with qualitative variables is examined through Mann-Whitney U test and with qualitative variables (age and work experience) through correlation.

^{*} The correlation coefficient for age and hearing loss is 0.07, 0.25, 0.05, and 0.23, respectively.

^{**} The correlation coefficient for work experience and hearing loss is 0.07, 0.24, 0.04, and 0.22, respectively.



Discussion

This study examined the relationship between occupational noise exposure, hearing loss, and MetS among 950 textile factory workers, with 72% exposed to noise levels exceeding 85 dB. MetS was diagnosed in 10.8% of the participants in our investigation ($n = 103$). The prevalence of MetS has ranged from 17.5% to 19.8% in a variety of studies that have examined the correlation between occupational noise exposure and this syndrome [6, 12]. The higher prevalence rates of MetS in other studies could be attributed to older average ages and other lifestyle risk factors, such as a higher prevalence of smoking among the study populations, as well as differing conditions in the workplace, including exposure to various substances like metal fumes, acids/bases, and organic compounds.

Research has identified two primary mechanisms through which noise exerts detrimental effects on human health: a direct and an indirect pathway. The direct pathway operates through rapid transmission via the auditory nerve to the central nervous system, while the indirect pathway functions through cognitive processing of the auditory stimuli, eliciting emotional responses. Both mechanisms converge in their activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal and sympathetic nervous system, resulting in elevated stress hormone secretion. This physiological stress response, which can manifest either acutely or chronically following noise exposure, may be mediated through various pathophysiological mechanisms, potentially contributing to MetS development [18].

Our investigation failed to demonstrate a statistically significant association between occupational noise exposure and MetS. The literature on this relationship has yielded inconsistent results, which may be attributed to variations in MetS diagnostic criteria and differences in noise exposure intensities. Several studies examining lower noise exposure levels (53–62 dB) have reported no significant association with MetS [21, 24]. However, the research involving higher noise intensities has produced contrasting results, with studies demonstrating significant associations at exposure levels above 90 dB [6, 18, 25–27]. Notably, recent research has identified a dose-response pattern at 93.4 dB (± 9.7), while studies of thermal power plant workers exposed to noise levels above 100 dB have shown strong correlations with MetS [25, 27]. The absence of a significant association in our study may be explained by several demographic and occupational factors. Our population was characterized by a relatively young median age (33 years), brief work history (median 3 years), and low smoking prevalence (1.3%). Additionally, the workplace environment lacked common confounding factors

such as exposure to organic solvents, vibration, and heat [28]. Importantly, the maximum noise exposure in our study was 90 dB, which may fall below the threshold necessary to observe significant metabolic effects, particularly given the emerging evidence of a dose-response relationship between noise exposure and MetS. Furthermore, the healthy worker effect may have influenced our findings. Workers in this factory environment tend to request transfers to less hazardous settings due to various factors, including job demands, low wages, and health concerns. Consequently, our study population primarily consisted of young, healthy workers with limited exposure duration, potentially masking any long-term associations between noise exposure and MetS.

Our analysis revealed significant associations between noise exposure and several metabolic parameters. Specifically, we observed increased odds of elevated triglycerides (OR = 2.03; 95% CI 1.36–3.02, $p < 0.001$), enlarged waist circumference (OR = 1.61; 95% CI 1.20–2.17, $p = 0.002$), and reduced HDL levels (OR = 1.71; 95% CI 1.28–2.29, $p < 0.001$). These findings align with existing literature on the relationship between noise exposure and MetS components [18, 20, 29, 30]. Particularly noteworthy is the recent research demonstrating that prolonged exposure to moderate noise levels (75–85 dB) over 13.5 years was associated with the highest risk of dyslipidemia [31]. The underlying mechanism appears to involve noise-induced stress activation of the sympathetic autonomic nervous system and endocrine system, leading to alterations in serum lipid metabolism [30].

Our analysis failed to demonstrate statistically significant associations between noise exposure and several metabolic parameters, including fasting blood sugar, diastolic blood pressure, and systolic blood pressure. While these findings diverge from previous research that has established substantial correlations between noise exposure and elevations in both blood glucose and blood pressure, this discrepancy may be attributed to our study population's demographic characteristics, particularly their young age and limited occupational exposure duration [18, 20, 29]. This interpretation aligns with the hypothesis that blood pressure alterations during initial noise exposure are transient, whereas sustained exposure to high-intensity noise is necessary to induce persistent blood pressure elevation [31].

Our investigation extended to examining the relationship between hearing loss and MetS prevalence. The analysis revealed that 1.7% of participants exhibited low-frequency hearing loss, while a notably higher proportion (17.4%) demonstrated high-frequency hearing loss. Among individuals with



low-frequency hearing loss, MetS was present in 12.5% of cases, while those with high-frequency hearing loss showed a slightly higher prevalence at 15.2%. These findings contrast with previous research by K. Kim et al., who reported substantially higher MetS prevalence rates of 22.3% and 22.4% in individuals with low-frequency and high-frequency hearing loss, respectively [32].

Our initial analysis revealed a significant bilateral association between MetS and elevated hearing thresholds at high frequencies, a finding that aligns with the existing literature [9, 16, 33]. However, after logistic regression analysis, this relationship was not significant. While the exact mechanistic relationship between MetS and hearing impairment remains to be fully elucidated, current evidence suggests that shared peripheral vascular pathology may underlie both conditions [16].

Further analysis of the relationship between individual MetS components and hearing impairment revealed significant associations between high-frequency hearing loss in both ears and several metabolic parameters: diastolic blood pressure, triglyceride levels, blood glucose concentration, and reduced HDL levels. However, logistic regression analysis revealed that the relationship between hearing loss and the components of MetS was insignificant. The association between hypertension and hearing loss, which has been documented in previous research, appears to exhibit a bidirectional relationship [13, 16, 33–35]. The initial stress response to noise exposure triggers elevated heart rate and blood pressure, and chronic exposure may lead to persistent hypertension [32]. Conversely, hypertension may contribute to sensorineural hearing loss through multiple pathophysiological mechanisms. These include inner ear hemorrhage, reduced capillary blood flow leading to oxygen deprivation, and atherosclerotic changes resulting in diminished vascular elasticity and narrowing of inner ear vessels [13]. However, due to the cross-sectional design of our study, we can only establish associations rather than causal relationships between hypertension and hearing loss; definitive determination of causality would require prospective investigations.

The association between elevated fasting blood glucose and hearing impairment has been consistently documented across multiple investigations [10, 16, 33, 35]. The pathophysiological mechanisms underlying this relationship appear to be multifaceted. Hyperglycemia may induce hearing loss through various pathways, primarily through diabetes-related complications affecting microvascular structures and sensory neurons. These pathological alterations

potentially impact the inner ear capillaries and associated sensory neurons. Specifically, individuals with diabetes and elevated blood glucose levels demonstrate characteristic changes, including demyelination of the eighth cranial nerve and thickening of the stria vascularis capillaries. Additionally, elevated plasma glucose concentrations correlate with enhanced oxidative stress, a factor known to contribute to noise-induced hearing loss pathophysiology. Therefore, the augmented oxidative stress observed in hyperglycemic individuals may partially elucidate the mechanistic link between elevated blood glucose and auditory dysfunction [10].

Research examining the relationship between lipid disorders and auditory function has identified associations between high-frequency hearing loss in both the right and left ear and elevated triglyceride levels, as well as reduced HDL levels [9, 14, 34]. As previously established, noise exposure can induce alterations in lipid metabolism, potentially leading to hyperlipidemia. Experimental studies in animal models have demonstrated that dyslipidemia contributes to pathological changes in auditory structures, specifically cochlear edema and the stria vascularis degeneration. The mechanistic pathway appears to involve dyslipidemia-induced reduction in nitric oxide production coupled with increased reactive oxygen species generation. Notably, HDL's documented anti-inflammatory and antioxidant properties may serve a protective function against these dyslipidemia-induced pathogenic alterations [14]. However, establishing a causal relationship between lipid disorders and hearing loss necessitates future prospective studies.

Our investigation presents several notable methodological strengths. Primarily, the study was conducted within a homogeneous industrial population sharing comparable risk factors, enhancing internal validity. Furthermore, our analysis extended beyond conventional MetS variables (age, gender, marital status, and smoking status) to incorporate occupational factors including work experience, job demands, shift work patterns, and physical activity levels – a comprehensive approach infrequently adopted in previous research. Additionally, our study uniquely examined the specific effects of noise exposure within the 85–90 dB range, a discrete intensity level that had not been exclusively investigated in relation to MetS. Finally, while most existing literature has examined the relationship between MetS and hearing loss in general populations, our investigation specifically focused on occupationally noise-exposed individuals. The high prevalence of high-frequency hearing loss in our study strongly suggests that the observed auditory



impairments were predominantly attributable to occupational noise exposure.

One limitation of this study is that a single measurement of fasting blood sugar and serum lipid levels was available. These values can fluctuate on different days [30]. Another limitation was the unavailability of air pollution data, which has been associated with MetS in various studies. Nevertheless, the individuals studied were likely exposed to a comparable level of air pollution, as most lived in the same suburban area. Additionally, data regarding other lifestyle-related factors, especially dietary habits, were not accessible. However, most factory workers belonged to lower and middle socioeconomic groups and did not have significant dietary variations. This may explain our research's low MetS prevalence. An additional limitation pertains to the cross-sectional structure of the investigation and potential recall bias regarding workers' medical histories and risk factors, which may have led to underestimation or overestimation of these risks.

To enhance our understanding of the complex interrelationship between occupational noise exposure, hearing loss, and MetS, future longitudinal cohort studies with expanded sample populations are warranted. Such investigations should incorporate a broader spectrum of variables, including lifestyle determinants and psychosocial factors, to provide more comprehensive insights into these associations.

This approach would yield more robust evidence and potentially reveal additional pathways linking these health outcomes.

Conclusion

This study demonstrated significant associations between various metabolic parameters – specifically elevated triglycerides, increased waist circumference, and reduced HDL cholesterol levels – and occupational noise exposure. Notably, individuals diagnosed with MetS exhibited markedly higher median hearing thresholds at high frequencies in both ears compared to their counterparts without the condition. Furthermore, the initial analysis revealed associations between high-frequency hearing impairment in both ears and several metabolic parameters, including elevated blood glucose, increased diastolic blood pressure, high triglycerides, and decreased HDL levels. These findings underscore the importance of implementing comprehensive workplace health strategies that extend beyond conventional noise control measures. Such strategies should encompass personal measures for noise protection, regular monitoring of metabolic parameters, particularly blood glucose and lipid profiles, while emphasizing the optimization of lifestyle factors, including dietary habits and physical activity levels, in occupational settings with significant noise exposure. ©

Additional information

Funding

The publication has been prepared as a residency thesis in occupational medicine “The association between occupational noise exposure, hearing loss, and metabolic syndrome among workers in a textile factory” (approval code: IR.IUMS.FMD.REC.1402.124 on June 3, 2023).

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contribution

K. Taheria, data collection and management, data analysis, text writing, approval of the final version of the manuscript; S. Mohammadi, the study

concept and design, text writing, text editing, approval of the final version of the manuscript; M. Hosseinienejad, statistical analysis, interpretation of the study results, text writing, text editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Acknowledgement

This study was conducted with support from the deputy for research at Iran University of Medical Sciences. The authors would like to acknowledge Abolfazl Mohsenizadeh for assistance with the study concept, and Zahra Tali for statistical advice.

References

1. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640–1645. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
2. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2006. Available at: <https://idf.org/media/uploads/2023/05/attachments-30.pdf> (accessed 08.01.2025).
3. Ansarimoghaddam A, Adineh HA, Zareban I, Iranpour S, HosseinZadeh A, Kh F. Prevalence of metabolic syndrome in Middle-East countries: Meta-analysis of cross-sectional studies. *Diabetes Metab Syndr*. 2018;12(2):195–201. doi: 10.1016/j.dsx.2017.11.004.
4. Grundy SM. Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26(4):364–373. doi: 10.1016/j.tcm.2015.10.004.



5. Hosseinienejad M, Fateme Salehi, Mirzamohammadi E, Mohsenizadeh SA, Mohammadi S. The relationship between occupational exposure to organic solvents and metabolic syndrome in petroleum refinery workers in Tehran, Iran. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(5):102223. doi: 10.1016/j.dsx.2021.102223.
6. Huang T, Chan TC, Huang YJ, Pan WC. The Association between noise exposure and metabolic syndrome: A longitudinal cohort study in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(12):4236. doi: 10.3390/ijerph17124236.
7. Themann CL, Masterson EA. Occupational noise exposure: A review of its effects, epidemiology, and impact with recommendations for reducing its burden. *J Acoust Soc Am*. 2019;146(5):3879. doi: 10.1121/1.5134465.
8. Wilson BS, Tucci DL. Addressing the global burden of hearing loss. *Lancet*. 2021;397(10278):945–947. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00522-5.
9. Sun YS, Fang WH, Kao TW, Yang HF, Peng TC, Wu LW, Chang YW, Chou CY, Chen WL. Components of metabolic syndrome as risk factors for hearing threshold shifts. *PLoS One*. 2015;10(8):e0134388. doi: 10.1371/journal.pone.0134388.
10. Han X, Wang Z, Wang J, Li Y, Hu H, Hu Y, Zhao X, Zhan Y, Yuan J, Wei S, Liang Y, Zhang X, Guo H, Yang H, Wu T, Kong W, He M. Metabolic syndrome is associated with hearing loss among a middle-aged and older Chinese population: A cross-sectional study. *Ann Med*. 2018;50(7):587–595. doi: 10.1080/07853890.2018.1469786.
11. Kim TS, Kim EH, Chung JW. The Association between age-related hearing impairment and metabolic syndrome in Korean women: 5-Year follow-up observational study. *Metab Syndr Relat Disord*. 2017;15(5):240–245. doi: 10.1089/met.2016.0153.
12. Kang SH, Jung DJ, Cho KH, Park JW, Yoon KW, Do JY. The Association between metabolic syndrome or chronic kidney disease and hearing thresholds in Koreans: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2009–2012. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120372. doi: 10.1371/journal.pone.0120372.
13. Shim HS, Shin HJ, Kim MG, Kim JS, Jung SY, Kim SH, Yeo SG. Metabolic syndrome is associated with hearing disturbance. *Acta Otolaryngol*. 2019;139(1):42–47. doi: 10.1080/00016489.2018.1539515.
14. Jung DJ, Han KD, Cho YS, Rhee CS, Lee KY. Association of metabolic syndrome with the incidence of hearing loss: A national population-based study. *PLoS One*. 2019;14(7):e0220370. doi: 10.1371/journal.pone.0220370.
15. Aghazadeh-Attari J, Mansorian B, Mirza-Aghazadeh-Attari M, Ahmadzadeh J, Mohebbi I. Association between metabolic syndrome and sensorineural hearing loss: A cross-sectional study of 11,114 participants. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017;10:459–465. doi: 10.2147/DMSO.S150893.
16. Rim HS, Kim MG, Park DC, Kim SS, Kang DW, Kim SH, Yeo SG. Association of metabolic syndrome with sensorineural hearing loss. *J Clin Med*. 2021;10(21):4866. doi: 10.3390/jcm10214866.
17. Chang TY, Yu TY, Liu CS, Young LH, Bao BY. Occupational noise exposure and its association with incident hyperglycaemia: A retrospective cohort study. *Sci Rep*. 2020;10(1):8584. doi: 10.1038/s41598-020-65646-1.
18. Kim G, Kim H, Yun B, Sim J, Kim C, Oh Y, Yoon J, Lee J. Association of occupational noise exposure and incidence of metabolic syndrome in a retrospective cohort study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(4):2209. doi: 10.3390/ijerph19042209.
19. Stokholm ZA, Christensen KL, Vestergaard JM, Hansen ÅM, Bonde JPE, Kolstad HA. O-140 Occupational noise exposure and metabolic syndrome. *Occup Environ Med*. 2021;78(Suppl 1):A9.1–A9. doi: 10.1136/OEM-2021-EPI.23.
20. Kabir-Mokamelkhan E, Aghilinejad M, Zarafshar A, Basirat A, Bahrami-Ahmadi A. Noise exposure in workplace and metabolic syndrome: Are they related? *Iranian J Health Saf Environ*. 2022;7(3):1519–1522.
21. Voss S, Schneider A, Huth C, Wolf K, Markevych I, Schwettmann L, Rathmann W, Peters A, Breitner S. ENVINT-D-20-01309: Long-term exposure to air pollution, road traffic noise, residential greenness, and prevalent and incident metabolic syndrome: Results from the population-based KORA F4/FF4 cohort in Augsburg, Germany. *Environ Int*. 2021;147:106364. doi: 10.1016/j.envint.2020.106364.
22. Jeong HS. The Relationship between workplace environment and metabolic syndrome. *Int J Occup Environ Med*. 2018;9(4):176–183. doi: 10.15171/ijoem.2018.1346.
23. WHO. WHO Expert Consultation on waist circumference and waist-hip ratio. 8–11 December 2008, Geneva, Switzerland. Available at: <https://www.who.int/news-room/events/detail/2008/12/08/default-calendar/who-expert-consultation-on-waist-circumference-and-waist-hip-ratio> (accessed 08.01.2025).
24. Arabian M, Mirzaei M, Sakhvidi MJZ, Jambar-sang S, Mirzaei M. Association between exposure to noise and air pollution and metabolic syndrome. 2021. Preprint. doi: 10.21203/rs.3.rs-532984/v1.
25. Khosravipour M, Abdollahzad H, Khosravi F, Rezaei M, Mohammadi Sarableh H, Moradi Z. The Association of occupational noises and the prevalence of metabolic syndrome. *Ann Work Expo Health*. 2020;64(5):514–521. doi: 10.1093/annweh/wxaa030.
26. Yu Y, Paul K, Arah OA, Mayeda ER, Wu J, Lee E, Shih IF, Su J, Jerrett M, Haan M, Ritz B. Air pollution, noise exposure, and metabolic syndrome – A cohort study in elderly Mexican-Americans in Sacramento area. *Environ Int*. 2020;134:105269. doi: 10.1016/j.envint.2019.105269.
27. Chen Z, Li W, Zhang H, Huang X, Tao Y, Lang K, Zhang M, Chen W, Wang D. Association of noise exposure, plasma microRNAs with metabolic syndrome and its components among Chinese adults. *Sci Total Environ*. 2024;921:171123. doi: 10.1016/j.scitotenv.2024.171123.
28. Golmohammadi R, Darvishi E. The combined effects of occupational exposure to noise and other risk factors – A systematic review. *Noise Health*. 2019;21(101):125–141. doi: 10.4103/nah.NAH_4_18.
29. Gupta S, Gulati S, Gupta G. Metabolic syndrome in female workers from a textile mill: Effect of noise. *Asian J Pharm Clin Res*. 2017;10:400–402. doi: 10.22159/ajpcr.2017.v10i2.15917.
30. Arlien-Søborg MC, Schmedes AS, Stokholm ZA, Grynderup MB, Bonde JP, Jensen CS, Hansen ÅM, Frederiksen TW, Kristiansen J, Christensen KL, Vestergaard JM, Lund SP, Kolstad HA. Ambient and at-the-ear occupational noise exposure and serum lipid levels. *Int Arch Occup Environ Health*. 2016;89(7):1087–1093. doi: 10.1007/s00420-016-1145-3.
31. Zhang K, Jiang F, Luo H, Liu F. Occupational noise exposure and the prevalence of dyslipidemia in a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2021;21(1):1258. doi: 10.1186/s12889-021-11274-x.
32. Kim K, Choi SH. Cardiometabolic diseases according to the type and degree of hearing loss in noise-exposed workers. *Ann Occup Environ Med*. 2024;36:e3. doi: 10.35371/aoem.2024.36.e3.
33. Kim J, Cho IY, Yeo Y, Song YM. Relationship between metabolic syndrome and hearing loss: Korea National Health and Nutritional Survey. *Korean J Fam Med*. 2021;42(1):53–58. doi: 10.4082/kjfm.19.0131.
34. Agrawal Y, Platz EA, Niparko JK. Risk factors for hearing loss in US adults: Data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2002. *Otol Neurotol*. 2009;30(2):139–145. doi: 10.1097/MAO.0b013e318192483c.
35. Lee HY, Choi YJ, Choi HJ, Choi MS, Chang DS, Kim AY, Cho CS. Metabolic syndrome is not an independent risk factor for hearing impairment. *J Nutr Health Aging*. 2016;20(8):816–824. doi: 10.1007/s12603-015-0647-0.



Ассоциация между воздействием производственного шума, тугоухостью и метаболическим синдромом у рабочих текстильной фабрики: исследование поперечного типа

Тахерия К.¹ • Мохаммади С.¹ • Хоссейнинеджад М.¹

Обоснование. Результаты исследований, в которых изучали связь между неблагоприятным воздействием шума на орган слуха и метаболическим синдромом, противоречивы.

Цель – оценить ассоциацию между воздействием производственного шума, снижением слуха и параметрами метаболического синдрома.

Материал и методы. Данное исследование поперечного типа проведено в 2023 г. у 950 работников текстильной фабрики. Участников исследования распределили в две группы в зависимости от уровня шума – до 85 дБ и от 85 до 90 дБ. Снижение слуха определяли как средний слуховой порог более 25 дБ в одном или обоих ушах в пределах соответствующих частотных диапазонов. Диагноз метаболического синдрома ставили в соответствии с критериями экспертной группы по лечению взрослых III Национальной образовательной программы США по холестерину (NCEP – ATP III). Сбор демографических данных, оценку состояния здоровья и вредности условий труда производили во время периодических медицинских осмотров. Далее изучали связь между метаболическим синдромом и его компонентами с воздействием производственного шума.

Результаты. Медиана возраста участников исследования составила 33 года [28; 38], медиана стажа работы – 3 года [2; 9]. Подавляющее большинство были мужского пола (90,9%, $n = 864$), женаты (81,5%, $n = 774$), работали посменно (89,3%, $n = 848$). Диагноз метаболического синдрома был поставлен 10,8% ($n = 103$) обследованных; 72% ($n = 684$) подвергались воздействию производственного шума более 85 дБ. С воздействием производственного шума были значимо ассоциированы увеличение окружности талии (отношение шансов (ОШ) 1,61; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,20–2,17,

$p = 0,002$), гипертриглицеридемия (ОШ 2,03; 95% ДИ 1,36–3,02, $p < 0,001$) и снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛВП) (ОШ 1,71; 95% ДИ 1,28–2,29, $p < 0,001$). Кроме того, выявлена значимая связь между компонентами метаболического синдрома и высокочастотными слуховыми порогами, а именно, двустороннее снижение слуха на высоких частотах находилось в ассоциации с гиперликемией натощак, повышенными показателями диастолического артериального давления и триглицеридов и низким уровнем ЛВП.

Заключение. Наше исследование выявило значимую ассоциацию между воздействием производственного шума и такими компонентами метаболического синдрома, как увеличенная окружность талии, высокие уровни триглицеридов и низкие – холестерина ЛВП. По данным первоначального анализа, обнаружена также значимая ассоциация между метаболическим синдромом и его компонентами, включая нарушения углеводного и липидного обмена, повышение диастолического артериального давления, с одной стороны, и медианой слухового порога на высоких частотах – с другой.

Ключевые слова: тугоухость, метаболический синдром, воздействие производственного шума, текстильная фабрика

Для цитирования: Тахерия К, Мохаммади С, Хоссейнинеджад М. Ассоциация между воздействием производственного шума, тугоухостью и метаболическим синдромом у рабочих текстильной фабрики: исследование поперечного типа. Альманах клинической медицины. 2025;53(1):9–20. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-002.

Поступила 08.01.2025; доработана 18.01.2025; принята к публикации 13.02.2025; опубликована онлайн 21.02.2025

Киана Тахерия – профпатолог, кафедра профпатологии медицинского института¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3040-0138>. E-mail: taheria.kiana@gmail.com

Сабер Мохаммади – профессор кафедры профпатологии медицинского института¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0650-6654>. E-mail: mohammadi.s@iums.ac.ir

Махин Хоссейнинеджад – доцент кафедры профпатологии медицинского института¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0443-4717> ✉ Иран, Тегеран, шоссе Шахида Хеммата, 14496-14535. E-mail: hoseininejad.m@iums.ac.ir

Финансирование

Данная публикация подготовлена в рамках дипломной ординаторской работы по профпатологии «Ассоциация между воздействием производственного шума, тугоухостью и метаболическим синдромом у рабочих текстильной фабрики» (код регистрации IR.IUMS.FMD.REC.1402.124 от 3 июня 2023 г.).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

К. Тахерия – сбор, обработка и анализ данных, написание текста, утверждение итоговой версии рукописи; С. Мохаммади – идея и дизайн исследования, написание и редактирование текста, утверждение итоговой версии рукописи; М. Хоссейнинеджад – статистический анализ, интерпретация результатов исследования, написание и редактирование текста, утверждение итоговой версии рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию рукописи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены все вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Благодарность

Исследование проведено при поддержке заместителя директора по научной работе Иранского университета медицинских наук. Авторы выражают благодарность Аболфазлу Мохсенизаде за помощь в разработке концепции исследования и Захре Тали за консультации по статистическому анализу.

¹ Иранский университет медицинских наук; Иран, Тегеран, шоссе Шахида Хеммата, 14496-14535



Оригинальная статья

Кардиоваскулярные факторы риска и клиничко-функциональные характеристики пациентов, перенесших кардиоваскулотоксичное противоопухолевое лечение по поводу рака молочной железы

Виценя М.В.¹ • Баринаева И.В.¹ • Погосова Н.В.¹ • Тертерян Т.А.¹ • Кучиев Д.Т.¹ • Хрущева Ю.В.¹ • Герасимова А.А.¹ • Филатова А.Ю.¹ • Ибрагимова Н.М.¹ • Фролова О.О.² • Агеев Ф.Т.¹

Обоснование. У пациентов, пролеченных по поводу рака молочной железы (РМЖ), повышен риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Перспективным направлением профилактики представляется участие больных с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) в комплексных программах кардиологической реабилитации, однако в настоящее время нет понимания масштаба потребности в подобных программах в России.

Цель – оценить частоту выявления ССЗ и их факторов риска, суммарный ССР у больных РМЖ, перенесших кардиоваскулотоксичное противоопухолевое лечение, для определения потребности в разработке программ кардиологической реабилитации у данной категории лиц.

Методы. Проведено одноцентровое одномоментное исследование. В период с 2021 по 2023 г. в специализированной кардиологической клинике обследовано 90 женщин, перенесших кардиоваскулотоксичное противоопухолевое лечение по поводу РМЖ. Определяли наличие ССЗ и их факторов риска. Оценивали клиническое состояние, уровни липидов, глюкозы, креатинина, С-реактивного белка, физической активности (опросник IPAQ), стресса (визуальная аналоговая шкала), выраженность тревоги и депрессии (Госпитальная шкала тревоги и депрессии – HADS), качество сна (Питтсбургский опросник качества сна). Выполнены электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография, ЭКГ-проба с физической нагрузкой,

в том числе кардиореспираторный нагрузочный тест (n = 53), биоимпедансометрия (n = 83).

Результаты. Медиана возраста пациенток составила 49 [46; 56] лет. Всем пациенткам (100%) проведены оперативное лечение и антрациклин-содержащая химиотерапия. Медиана времени после завершения антрациклин-содержащей химиотерапии составила 36 [11,8; 56,5] месяцев. Лучевая терапия проведена 68 (75,6%) пациенткам, в том числе 42 больным на левую молочную железу. Курение выявлено у 9 (10%), избыточная масса тела и ожирение – у 52 (57,8%), абдоминальное ожирение – у 37 (41,1%), дислипидемия – у 70 (77,8%), артериальная гипертония – у 42 (46,7%), сахарный диабет – у 6 (6,7%) пациенток. О недостаточном уровне физической активности сообщили 69 (76,7%) пациенток. Уровень кардиореспираторной выносливости был снижен, медиана пикового потребления кислорода составила 71% от расчетных значений. У 45 (50%) пациенток выявлена тревожная, у 16 (17,8%) – депрессивная симптоматика, у 51 (56,7%) – высокий уровень стресса, у 80 (88,9%) – нарушение сна. Сердечная недостаточность диагностирована у 11 (12,2%), ишемическая болезнь сердца – у 1 (1,1%), пароксизмальная форма фибрилляции предсердий – у 3 (3,3%) обследованных. К категории высокого / очень высокого ССР (в соответствии с рекомендациями по кардиоонкологии Европейского общества кардиологов 2022 г.) относились 56 (62,2%) пациенток.

Заключение. У пациентов, перенесших кардиоваскулотоксичное противоопухолевое лечение по поводу РМЖ, отмечена высокая частота факторов риска ССЗ. Наиболее часто выявляемым ССЗ была сердечная недостаточность, две трети пациенток имели высокий ССР. Учитывая распространенность РМЖ в России, очевидна потребность в разработке программ кардиологической реабилитации и профилактики ССЗ у данной категории больных.

Ключевые слова: рак молочной железы, противоопухолевое лечение, кардиоваскулотоксичность, факторы риска, сердечно-сосудистый риск

Для цитирования: Виценя МВ, Баринаева ИВ, Погосова НВ, Тертерян ТА, Кучиев ДТ, Хрущева ЮВ, Герасимова АА, Филатова АЮ, Ибрагимова НМ, Фролова ОО, Агеев ФТ. Кардиоваскулярные факторы риска и клиничко-функциональные характеристики пациентов, перенесших кардиоваскулотоксичное противоопухолевое лечение по поводу рака молочной железы. Альманах клинической медицины. 2025;53(1):21–33. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-004.

Поступила 02.02.2025; доработана 25.02.2025; принята к публикации 03.03.2025; опубликована онлайн 10.03.2025



Виценя Марина Вячеславна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий¹;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1996-3416>

✉ 121552, г. Москва, ул. Академика Чазова, 15а, Российская Федерация.

E-mail: marinavitsenya@gmail.com

Барина Ирина Владимировна – канд. мед. наук, врач-кардиолог отделения кардиореабилитации¹;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3753-1860>.

E-mail: ndo-barinova@yandex.ru

Погосова Нана Вачиковна – д-р мед. наук,

профессор, заместитель генерального директора по научно-аналитической работе и профилактической кардиологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4165-804X>. E-mail: nanapogosova@gmail.com

Тертерян Татевик Арменовна – врач-кардиолог отделения кардиореабилитации¹;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0702-661X>.

E-mail: terteryant@yandex.ru

Кучиев Давид Таймуразович – врач-кардиолог отделения кардиореабилитации¹;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3492-5373>.

E-mail: david988721@mail.ru

Хрущева Юлия Викторовна – канд. мед. наук, врач-диетолог отделения кардиореабилитации¹;

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2670-140X>.

E-mail: ylvictor@yandex.ru

Герасимова Анна Александровна – медицинский психолог отделения кардиореабилитации¹;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5298-6084>.

E-mail: anna.al.gerasimova@gmail.com

Филатова Анастасия Юрьевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаборатории фиброза миокарда и сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса¹;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8911-1628>.

E-mail: anastasia.m088@yandex.ru

Ибрагимова Нурсият Магомедалиевна – врач функциональной диагностики консультативно-диагностического центра¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4649-7004>. E-mail: nursik0205@gmail.com

Фролкова Ольга Олеговна – врач-кардиолог²;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0900-2331>.

E-mail: olya_doc@mail.ru

Агеев Фаиль Таипович – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4369-1393>. E-mail: ftageev@gmail.com

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России; 121552, Москва, ул. Академика Чазова, 15а, Российская Федерация

² ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы»; 143515, Московская область, г.о. Красногорск, пос. Истра, 27, Российская Федерация

Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сердечно-сосудистой смерти у больных раком молочной железы (РМЖ) существенно повышен по сравнению с женщинами без онкологических заболеваний [1, 2], что является результатом сочетанного воздействия факторов риска ССЗ и кардиоваскулоксичных эффектов противоопухолевого лечения (ПОЛ) [3].

Учитывая высокую распространенность РМЖ и относительно благоприятный отдаленный онкологический прогноз у пациенток, бремя ССЗ становится значимой медицинской проблемой [4]. Это диктует необходимость профилактики ССЗ как в процессе проведения ПОЛ, так и после его завершения. Перспективным направлением снижения сердечно-сосудистого риска (ССР) у больных РМЖ представляется внедрение в клиническую практику комплексных программ кардиологической реабилитации, модифицированных с учетом специфики онкологических заболеваний [5]. Наибольшего эффекта от участия в таких программах следует ожидать у больных с высоким ССР, в том числе с проявлениями кардиоваскулоксичности ПОЛ [5].

Стратификация ССР после окончания ПОЛ РМЖ остается сложной задачей. В соответствии с рекомен-

дациями по кардиоонкологии Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2022 г. при оценке ССР учитываются многие факторы, включающие ПОЛ, наличие проявлений кардиоваскулоксичности, ССЗ и их факторов риска [6]. В то же время шкалы оценки риска, как традиционные, так и разработанные для онкологических больных, не включают показатели, имеющие большую прогностическую значимость, такие как уровень кардиореспираторной выносливости (КРВ) [7, 8] и психосоциальные факторы [9, 10].

В российской популяции не изучена распространенность ССЗ у больных, получивших лечение по поводу РМЖ. В этой связи целью настоящего исследования было оценить частоту выявления ССЗ и их факторов риска, суммарный ССР у больных РМЖ, перенесших кардиоваскулоксичное ПОЛ, для определения потребности в разработке программ кардиологической реабилитации у данной категории лиц.

Материал и методы

Проведено одноцентровое исследование поперечного типа. Обследованы женщины в возрасте 18 лет и старше, перенесшие комплексное ПОЛ по поводу РМЖ, включавшее антрациклин-содержащую химиотерапию (ХТ) и оперативное



лечение, у части пациенток – в сочетании с лучевой и/или таргетной либо гормональной терапией согласно действующим рекомендациям. Пациентки были направлены или самостоятельно обратились в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России) в 2021–2023 гг. для обследования и определения тактики кардиологического ведения после завершения кардиотоксичного ПОЛ. Критериями не включения в исследование были абсолютные противопоказания к проведению нагрузочных проб. Протокол исследования одобрен независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (протокол № 269 от 28.06.2021). Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Данные о стадии, молекулярно-биологическом подтипе РМЖ, режиме и времени проведения ПОЛ были получены из представленной пациентками медицинской документации. Включенным в исследование пациенткам были проведены общеклиническое обследование; клинический анализ крови; биохимический анализ крови с определением показателей липидного профиля, концентрации глюкозы, креатинина, скорости клубочковой фильтрации (рассчитывали по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula – CKD-EPI), выскочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ); электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях с оценкой скорректированного интервала QT; трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ); ЭКГ-проба с физической нагрузкой; определение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ); ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) брахиоцефальных артерий (n = 44); анализ состава тела (n = 83). Оценивали психологический статус и качество сна. Определяли наличие ССЗ и их факторов риска, суммарный ССР.

Уровень физической активности оценивали по данным короткого международного опросника по физической активности – International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 \text{ (м)}$. Значения ИМТ от 25,0 до 29,9 соответствовали избыточной массе тела, более 30,0 – ожирению. Под абдоминальным ожирением понимали показатель окружности талии ≥ 80 см. Биохимический анализ крови выполняли на анализаторе ARCHITECT (Abbott, США), ЭхоКГ – на аппарате Vivid E95

(GE HealthCare, США), УЗДС брахиоцефальных артерий – на аппарате iE33 (Philips, Нидерланды), ЛПИ определяли методом объемной сфигмографии на приборе VaseraVS-1500N (FukudaDenshi, Япония). Биоимпедансометрию проводили на приборе ABC-02 «МЕДАСС» (ООО НТЦ «МЕДАСС», Россия). Нагрузочное тестирование выполняли на велоэргометре. После разминки в течение 1 минуты с нагрузкой 2 Вт тест проводили по протоколу со ступенчато нарастающей нагрузкой (25 Вт каждые 2 минуты) (n = 75) или рампы-протоколу (n = 15). Для кардиореспираторного нагрузочного теста (КРНТ) (n = 53) использовали велоэргометр Corival (Lode, Нидерланды) с применением программного обеспечения «Поли-Спектр.NET» компании «Нейрософт» (Россия). Газоанализ методом «вдох за вдохом» проводили с использованием системы Geratherm Respiratory Ergostic (Германия). КРНТ выполняли до появления утомления и невозможности поддержания частоты педалирования более 55 об/мин. Достаточным усилием считали достижение дыхательного коэффициента ($\text{RER}_{\text{пик}}$) $\geq 1,1$ в сочетании с одышкой, усталостью ног и/или общим утомлением. За пиковое потребление кислорода ($\text{VO}_{2\text{пик}}$) принимали среднее значение, полученное за 30-секундный период на максимуме нагрузки.

Психологический статус пациенток оценивали с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (англ. Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) по двум подшкалам (HADS A и HADS D). Наличие субклинически выраженной тревожной / депрессивной симптоматики (ТС/ДС) определяли при сумме баллов от 8 до 10, клинически выраженной – ≥ 11 баллов. Для оценки уровня стресса использовали 10-балльную визуальную аналоговую шкалу (ВАШ). Значения ≥ 7 баллов соответствовали высокому уровню стресса. Индекс качества сна оценивали с помощью Питтсбургского опросника (англ. Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI). Значения индекса > 5 баллов соответствовали снижению качеству сна.

Достижение целевых уровней артериального давления (АД) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП), а также категорию суммарного ССР оценивали в соответствии с Российскими национальными клиническими рекомендациями по кардиоваскулярной профилактике [11]. Помимо этого, проводили оценку ССР в соответствии с рекомендациями по кардиоонкологии ЕОК 2022 г. [6].

Статистический анализ осуществляли с использованием программы StatTech v. 3.1.10

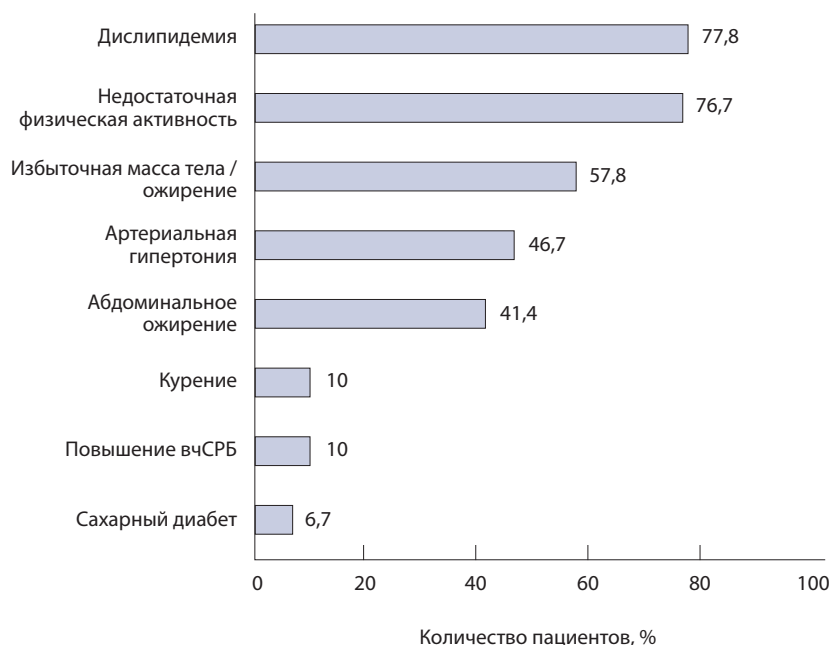


Рис. 1. Частота выявления традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных раком молочной железы, перенесших кардиоваскулотоксичное лечение (n = 90). вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

(ООО «Статтех», Россия). Количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [25-й процентиль; 75-й процентиль]. Категориальные данные представляли с указанием абсолютных значений и процентных долей (%). Сравнение двух групп по количественному показателю выполняли с помощью U-критерия Манна – Уитни. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности – с помощью точного критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включено 90 женщин, медиана возраста составила 49 [46; 56] лет.

Характеристики рака молочной железы и противоопухолевое лечение

Данные о стадии, молекулярно-биологическом подтипе РМЖ и ПОЛ суммированы в табл. 1. Всем пациенткам были проведены оперативное лечение и антрациклин-содержащая ХТ. Треть пациенток имели HER2-позитивный, две трети – гормонозависимый подтип РМЖ и получили соответствующее медикаментозное лечение. Лучевая терапия была проведена у 75,6% больных, при этом у большинства – на левую молочную железу.

Клиническая характеристика пациенток, частота выявления сердечно-сосудистых заболеваний и их традиционных факторов риска

Результаты общеклинического, лабораторного и инструментального обследований представлены в табл. 2.

Среди традиционных факторов риска ССЗ наиболее часто встречались дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), избыточная масса тела / ожирение и абдоминальное ожирение, реже – курение и сахарный диабет (СД). О недостаточном уровне физической активности (< 150 минут умеренной или 75 минут в неделю интенсивной физической нагрузки) сообщили более двух третей пациенток. Повышенный (> 5 мг/л) уровень вчСРБ отмечен у 10% пациенток (рис. 1).

По данным биоимпедансометрии (n = 83) избыточное содержание жировой массы было зарегистрировано у 80,7% пациенток, из них у 64,2% (n = 43) ИМТ превышал 25 кг/м². В то же время у 35,8% (n = 24) пациенток ИМТ соответствовал нормативным значениям. Снижение абсолютного количества скелетно-мышечной массы выявлено у четверти пациенток (см. табл. 2).

При проведении ЭКГ у всех пациенток был зарегистрирован синусовый ритм, удлинение скорректированного интервала QT (> 0,44 с) отмечено у 25,6% (n = 23) пациенток. По результатам ЭхоКГ нарушение диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) выявлено у 48,9% (n = 44) пациенток, а фракции выброса (ФВ) ЛЖ < 50% – у 8,89% (n = 8). Медиана показателей ЛПИ не превышала уровень нормальных значений. Из 44 пациенток, которым было выполнено УЗДС брахиоцефальных артерий, две трети имели признаки их атеросклеротического поражения (см. табл. 2).

Из ССЗ у пациенток, получивших кардиоваскулотоксичную терапию РМЖ, наиболее часто диагностировали сердечную недостаточность (СН) – у 11 (12,2%) больных, из которых у 4 – с сохраненной ФВ ЛЖ. Редко регистрировали ишемическую болезнь сердца – у 1, пароксизмальную форму фибрилляции предсердий – у 3, тромбоэмболию легочной артерии в анамнезе – у 3 пациенток.

Медикаментозную терапию по поводу ССЗ и СД получали 36 (40%) пациенток. Наиболее часто использовались бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II и статины. Целевые значения АД были достигнуты у 76,2% (n = 32) из имеющих АГ пациенток, ХС-ЛНП – у 27,8% (n = 25).

**Таблица 1.** Комплексная терапия рака молочной железы (n = 90)

Показатель	Значение
Стадия, n (%):	
I	13 (14,4)
II	43 (47,8)
III	34 (37,8)
Антрациклин-содержащая ХТ, n (%)	90 (100)
Время от окончания антрациклин-содержащей ХТ, мес.	36 [11,8; 56,5]
Анти-HER2-терапия, n (%)	27 (30)
Гормонотерапия, n (%)	57 (63,3)
Оперативное лечение, n (%)	90 (100)
Лучевая терапия на грудную клетку, n (%)	68 (75,6)
Левосторонняя локализация, n (%)	42 (46,7)

HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) – 2-й рецептор эпидермального фактора роста человека, ХТ – химиотерапия

Данные представлены как абсолютное число пациентов (n) и их доля в выборке (%); количественные показатели – в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [25%; 75%]

Таблица 2. Основные характеристики пациенток, перенесших кардиоваскулотоксичное лечение по поводу рака молочной железы (n = 90)

Показатель	Значение
Клинические характеристики	
САД, мм рт. ст.	110 [100; 125]
ДАД, мм рт. ст.	75 [70; 80]
ЧСС, уд/мин	66 [60; 72]
Индекс массы тела	25,7 [22,2; 29,8]
Окружность талии, см	85 [77; 95,5]
Гемоглобин, г/дл	13,3 [12,8; 13,9]
ОХС, ммоль/л	5,6 [4,8; 6,4]
Триглицериды, ммоль/л	1,1 [0,9; 1,7]
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,6 [1,3; 1,8]
ХС-ЛНП, ммоль/л	3,4 [2,6; 4,1]
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	90 [81; 101]
Глюкоза, ммоль/л	4,8 [4,5; 5,2]
вчСРБ, мг/л	1,1 [0,5; 2,7]
Эхокардиографические показатели	
ОЛПИ, мл/м ²	26,9 [24; 29,3]
КДОЛЖ, мл/м ²	43,7 [39,5; 49,6]
ФВ ЛЖ, %	59 [56; 60,3]
GLS ЛЖ, %	-20 [-18,7; -21,6]
E/e'	6,7 [6; 7,7]



Показатели состояния сосудистой стенки

ЛПИ	1,1 [1,02; 1,16]
Атеросклероз брахиоцефальных артерий, n (%) [*]	27 (61,4)

Показатели биоимпедансометрии (n = 83)

Жировая масса, кг	25,1 [18,1; 30,8]
-------------------	-------------------

Категория жировой массы, n (%):

норма	13 (15,7)
снижена	3 (3,6)
увеличена	67 (80,7)

Скелетно-мышечная масса, кг	19,4 [17,6; 21,4]
-----------------------------	-------------------

Категория скелетно-мышечной массы, n (%):

норма	53 (63,9)
снижена	21 (25,3)
увеличена	9 (10,8)

Доля скелетно-мышечной массы, %	43,5 [42,1; 44,9]
---------------------------------	-------------------

Категория доли скелетно-мышечной массы, n (%):

норма	69 (83,1)
снижена	9 (10,8)
увеличена	5 (6,0)

Скорость основного обмена, ккал/сут	1350 [1276; 1436]
-------------------------------------	-------------------

Медикаментозная терапия ССЗ и сахарного диабета

Бета-адреноблокаторы, n (%)	25 (27,8)
ИАПФ/БРА, n (%)	18 (20)
АРНИ, n (%)	4 (4,4)
Диуретики, n (%)	3 (3,3)
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, n (%)	3 (3,3)
Антагонисты кальция, n (%)	2 (2,2)
Статины, n (%)	10 (11,1)
Противодиабетическая терапия, n (%)	5 (5,6)
Антиагреганты, n (%)	6 (6,7)
Антикоагулянты, n (%)	7 (7,8)

GLS ЛЖ – общая продольная деформация левого желудочка, E/e' – соотношение скоростей раннего трансмитрального кровотока и подъема основания левого желудочка в раннюю диастолу, АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, КДОиЛЖ – индексированный конечный диастолический объем левого желудочка, ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс, ОЛПИ – индексированный объем левого предсердия, ОХС – общий холестерин, САД – систолическое артериальное давление, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ХС-ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ЧСС – частота сердечных сокращений

Данные представлены как абсолютное число пациентов (n) и их доля в выборке (%); количественные показатели – в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [25%; 75%]

^{*} Ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий выполнено у 44 пациентов



Результаты нагрузочного тестирования

По результатам ЭКГ-пробы с физической нагрузкой у большинства пациенток отмечен средний и высокий уровень толерантности к физической нагрузке (табл. 3). По данным кардиореспираторного теста уровень КРВ был снижен, медиана VO_2 пик составила 71% от расчетных значений. Доля пациенток со сниженными значениями VO_2 пик ($< 80\%$ от расчетного) и кислородного пульса была 54,7% ($n = 29$).

Психологический статус и качество сна

По результатам оценки психологического статуса ТС выявлена у половины пациенток, из которых клинически выраженная – у 40%. Субклиническая и клинически выраженная ДС диагностирована у 17,8% пациенток. Сочетание клинически выраженной ТС и ДС зафиксировано у 4 (4,4%) обследованных. Высокий уровень стресса выявлен более чем у половины пациенток. У подавляющего большинства пациенток отмечено сниженное качество сна (табл. 4).

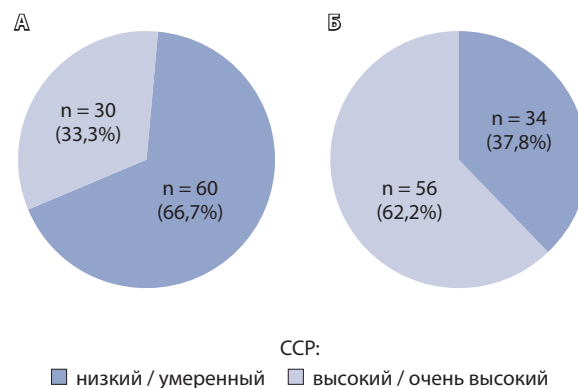


Рис. 2. Сердечно-сосудистый риск (ССР) у пациенток, пролеченных по поводу рака молочной железы ($n = 90$). **А** – суммарный ССР, оцененный в соответствии с Российскими национальными рекомендациями по кардиоваскулярной профилактике (2022 г.), **Б** – ССР, оцененный с учетом рекомендаций по кардиоонкологии Европейского общества кардиологов (2022 г.)

Таблица 3. Результаты функциональных нагрузочных проб

Показатель	Значение
ЭКГ-проба с физической нагрузкой ($n = 90$)	
METs	5,9 [5,0; 6,9]
Максимальная мощность нагрузки, Вт	100 [75; 100]
ЧССпик, уд/мин	148 [134; 156]
СВН по шкале Борга, баллы	15 [14; 17]
Толерантность к физической нагрузке, n (%):	
низкая	9 (10,7)
средняя	57 (67,9)
высокая	18 (21,4)
Проба доведена до субмаксимальной ЧСС, n (%)	59 (70,2)
Кардиореспираторный нагрузочный тест ($n = 53$)	
VO_2 пик, мл/мин/кг	16,2 [13,1; 18,2]
% VO_2 пик, %	71,0 [61,0; 81,3]
RERпик	1,12 [1,07; 1,19]
O ₂ -пульс пик, мл/уд	7,6 [6,6; 8,8]
%O ₂ -пульс пик, %	84,0 [70,8; 95,3]

MET – максимально выполненная работа, O₂-пульс пик – пиковый кислородный пульс, RERпик – дыхательный коэффициент,

VO_2 пик – пиковое потребление кислорода, СВН – субъективно воспринимаемая напряженность, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЭКГ – электрокардиография

Данные представлены как абсолютное число пациентов (n) и их доля в выборке (%); количественные показатели – в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [25%; 75%]

**Таблица 4.** Психосоциальные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и качество сна (n = 90)

Показатель	Значение, n (%)
Тревожная симптоматика:	45 (50)
клинически выраженная	18 (20)
субклиническая	27 (30)
Депрессивная симптоматика:	16 (17,8)
клинически выраженная	11 (12,2)
субклиническая	5 (5,6)
Высокий уровень стресса	51 (56,7)
Сниженное качество сна	80 (88,9)

Данные представлены как абсолютное число пациентов (n) и их доля в выборке (%)

Оценка сердечно-сосудистого риска

В соответствии с Российскими национальными рекомендациями [11] к категории низкого / умеренного суммарного ССР относились 60 (66,7%), высокого / очень высокого ССР – 30 (33,3%) пациенток. При этом в соответствии с рекомендациями ЕОК по оценке ССР у больных, перенесших ПОЛ, высокий / очень высокий ССР имели 56 (62,2%) пациенток, из которых половину составляли пациентки с низким / умеренным суммарным ССР,

рассчитанным по традиционным шкалам риска (рис. 2).

Кроме того, как в группе пациенток с высоким / очень высоким, так и с низким / умеренным ССР нами отмечена высокая частота выявления психологических факторов риска ССЗ, не входящих в традиционные калькуляторы. У пациенток с низким / умеренным ССР чаще регистрировали высокий уровень стресса. Не выявлено статистически значимых различий

Таблица 5. Частота неучтенных факторов риска в зависимости от категории сердечно-сосудистого риска у больных, перенесших противоопухолевое лечение (в соответствии с рекомендациями по кардиоонкологии Европейского общества кардиологов 2022 г.)

Показатель	Низкий / умеренный ССР (n = 34)	Высокий / очень высокий ССР (n = 56)	Значение p
Возраст, годы	48,4 [43,0; 53,0]	51,5 [47,0; 51,5]	0,005
Психосоциальные факторы риска и качество сна			
Тревожная симптоматика, n (%):			0,671
субклиническая	8 (23,5)	19 (33,9)	
клинически выраженная	10 (29,4)	8 (14,3)	
Депрессивная симптоматика, n (%):			1
субклиническая	4 (11,8)	7 (12,5)	
клинически выраженная	2 (5,9)	3 (5,4)	
Высокий уровень стресса, n (%)	26 (76,5)	25 (44,6)	0,004
Сниженное качество сна, n (%)	31 (91,2)	49 (87,5)	0,737
Кардиореспираторная выносливость	n = 20	n = 33	
VO ₂ пик, мл/мин/кг	17,5 [15,7; 19,3]	15,7 [11,9; 18,0]	0,046
КРВ ниже порога функциональной независимости, n (%)	12 (60)	25 (73,5)	0,354

VO₂пик – пиковое потребление кислорода, КРВ – кардиореспираторная выносливость, ССР – сердечно-сосудистый риск

Данные представлены как абсолютное число пациентов (n) и их доля в группе (%)



по доле пациенток со сниженным качеством сна (табл. 5).

Уровень КРВ у пациенток с низким / умеренным ССР был выше, чем у пациенток с высоким / очень высоким ССР. В то же время доля пациенток с уровнем КРВ ниже порога функциональной независимости (< 18 мл/мин/кг) была высокой в обеих группах без статистически значимых различий между ними (см. табл. 5).

Обсуждение

В настоящем исследовании впервые в России изучена частота сердечно-сосудистых, в том числе часто не учитываемых, факторов риска ССЗ и проведена оценка суммарного ССР у пациенток, перенесших кардиоваскулотоксичное ПОЛ по поводу РМЖ.

Среди традиционных факторов риска ССЗ наиболее часто встречалась дислипидемия (77,8%), доля которой была выше популяционного показателя [12], что, возможно, связано с применением ингибиторов ароматаз, обладающих известным неблагоприятным влиянием на липидный профиль [13]. Частота выявления АГ, избыточной массы тела / ожирения и курения не превышала показатели для популяции российских женщин 45–54 лет, определенные в эпидемиологическом исследовании ЭССЕ-РФ [14].

Для улучшения отдаленного прогноза онкологических больных важное значение имеет контроль факторов риска. Так, ожирение, способствуя развитию инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции, воспалительному и протромботическому состоянию, не только повышает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность независимо от других факторов ССР [15], но и ассоциируется с увеличением риска рецидивирования РМЖ, повышением онкологической и общей смертности [16]. Несмотря на то что ИМТ остается основным показателем для диагностики ожирения, определение состава тела позволяет более точно выявлять пациентов с повышенным содержанием жировой ткани в организме [17]. В нашем исследовании при анализе состава тела избыточное содержание жировой ткани зарегистрировано у большинства (80,7%) пациенток, при этом более трети из них имели нормальный ИМТ.

Тесно связанное с ожирением хроническое воспаление признано одним из ключевых патогенетических механизмов, ответственных за развитие и прогрессирование многих сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [18], в том числе РМЖ [19]. В проспективном исследовании ЭССЕ-РФ показан независимый вклад вЧСРБ в развитие фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых

событий в российской популяции, при этом оптимальный для прогнозирования риска уровень вЧСРБ находился в пределах референсных значений [20]. В нашей работе у 10% пациенток концентрация вЧСРБ превышала референсный уровень.

Три четверти включенных в наше исследование пациенток не выполняли рекомендованный объем физических нагрузок, что согласуется с результатами ранее проведенных исследований [21]. Недостаточная физическая активность объясняется наличием болевого синдрома и хронической утомляемости, а также психологическими факторами [22]. Гиподинамия и снижение секреции миокинов, участвующих в регуляции процессов глюконеогенеза, секреции инсулина, липолиза, и последующее накопление висцеральной жировой ткани как источника хронического воспаления – возможные механизмы развития и прогрессирования целого ряда хронических неинфекционных заболеваний, включая сердечно-сосудистые и онкологические [23]. У значительной доли пациенток был выявлен сниженный уровень физической работоспособности. По данным КРНТ медиана уровня VO_{2max} составила 71% от расчетных значений. Известно, что у больных РМЖ исходный уровень КРВ снижен по сравнению с сопоставимыми по возрасту здоровыми женщинами, что усугубляется под воздействием ПОЛ [24, 25]. При этом стойкое снижение КРВ наиболее характерно для пациенток, перенесших комплексное ПОЛ [26]. КРВ – важный интегральный функциональный показатель, но он редко учитывается в рутинной клинической практике. Как в общей популяции, так и у пациентов с онкологическими заболеваниями уровень КРВ имеет обратную взаимосвязь с сердечно-сосудистой, онкологической и общей смертностью, являясь ее независимым предиктором [7, 8, 27].

В нашем исследовании отмечена высокая частота нарушений психологического статуса (ТС – у 50%, ДС – у 18%) и сопутствующих им нарушений сна (89%) у больных РМЖ, что подтверждает данные более крупных исследований и метаанализов [28–30]. Психосоциальные факторы ассоциированы с традиционными, в том числе поведенческими, факторами риска ССЗ, способствуют снижению приверженности к лечению, препятствуют изменению образа жизни и вносят весомый вклад в развитие и прогрессирование ССЗ [9, 31]. Наряду с этим показано, что депрессия и тревога играют значимую роль в повышении риска рецидива РМЖ и смертности от всех причин, выступая их независимыми предикторами [32].

Важно отметить, что оценка ССР у онкологических больных отличается от предусмотренной



рекомендациями по кардиоваскулярной профилактике для общей популяции, поскольку учитывает дополнительные факторы, связанные с ПОЛ, такие как исходный риск кардиоваскулотоксичности, ее проявления в процессе терапии и применение противоопухолевых средств с высоким риском долгосрочных сердечно-сосудистых осложнений (прежде всего антрациклинов и лучевой терапии) [6]. Результаты нашего исследования ярко иллюстрируют эти различия: доля пациенток с высоким / очень высоким ССР, определенным в соответствии с рекомендациями по кардиоонкологии, составила 62,2% и двукратно превысила данный показатель, рассчитанный по традиционным калькуляторам ССР. Принимая во внимание недостаточную информированность врачей о способах стратификации риска у больных РМЖ, можно предположить, что в реальной клинической практике ССР у данной категории больных недооценен.

В настоящее время широко обсуждается проблема так называемого остаточного риска у больных ССЗ и необходимость совершенствования шкал оценки ССР с включением факторов с доказанной прогностической ролью – поведенческих и психосоциальных [10, 33]. Недооценка истинного риска сердечно-сосудистых осложнений ПОЛ не менее актуальна для больных РМЖ. В нашей когорте у пациенток с низким / умеренным ССР отмечена большая частота ТС (52,9%) и ДС (17,9%). Обращает на себя внимание высокая доля пациенток с повышенным уровнем стресса (76,5%), что, вероятно, объясняется психологическими трудностями в борьбе с онкологическим заболеванием у более молодых пациенток (с низким / умеренным ССР) из-за их множественных социальных ролей. Необходимо также подчеркнуть, что у двух третей пациенток данной категории риска отмечался сниженный уровень КРВ, значимость которой для онкологических больных обсуждалась выше.

Согласно результатам исследования The Pathways Heart Study, включавшего 13 642 больных РМЖ и 68 202 женщин без РМЖ в анамнезе, в среднем за 7 лет наблюдения у больных РМЖ

отмечена более высокая по сравнению с контрольной группой заболеваемость СН, которая ассоциировалась с терапией антрациклинами и/или трастузумабом, лучевой терапией и гормонотерапией ингибиторами ароматаз, а также связанное с ПОЛ повышение риска развития инсульта, нарушений ритма сердца, венозной тромбоэмболии, сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин [1]. В нашем исследовании у пациенток, получивших комплексное кардиоваскулотоксичное ПОЛ, СН регистрировали в 12,2% случаев, частота выявления ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий и перенесенной ранее тромбоэмболии легочной артерии не превышала 1–3%. Сопоставимая с показателями общей популяции доля больных с ССЗ и их факторами риска, обычно являющимися субстратом развития СН, подчеркивает значимость ПОЛ в генезе СН у наших пациенток.

К основному ограничению нашего исследования следует отнести небольшое количество включенных больных. Помимо этого, участниками данного исследования были больные РМЖ, получившие антрациклин-содержащее ПОЛ, направленные или самостоятельно обратившиеся в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, что не позволяет интерполировать полученные данные о состоянии сердечно-сосудистой системы, частоте выявления ССЗ и их факторов риска на всю когорту больных, перенесших РМЖ.

Заключение

В нашем исследовании показана высокая частота выявления факторов риска ССЗ и освещена проблема недооценки суммарного ССР у больных, перенесших кардиоваскулотоксичное ПОЛ по поводу РМЖ. Принимая во внимание высокую распространенность РМЖ в российской популяции, частоту назначения комплексной кардиоваскулотоксичной противоопухолевой терапии и долю больных с высоким / очень высоким ССР, очевидна потребность в разработке различных моделей программ кардиореабилитации у больных РМЖ и их внедрения в клиническую практику. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства здравоохранения РФ (регистрационный № НИОКТР 121031300223-4).

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

М.В. Вицены, И.В. Барина – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста; И.В. Погосова, Ф.Т. Агеев – концепция и дизайн исследования, редактирование рукописи; Т.А. Тертерян, Д.Т. Кучиев, Ю.В. Хрущева, А.А. Герасимова, А.Ю. Филатова, Н.М. Ибрагимова, О.О. Фролова – сбор и обработка материала. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.



Список литературы / References

- Greenlee H, Iribarren C, Rana JS, Cheng R, Nguyen-Huynh M, Rillamas-Sun E, Shi Z, Laurent CA, Lee VS, Roh JM, Santiago-Torres M, Shen H, Hershman DL, Kushi LH, Neugebauer R, Kwan ML. Risk of cardiovascular disease in women with and without breast cancer: The pathways heart study. *J Clin Oncol*. 2022;40(15):1647–1658. doi: 10.1200/JCO.21.01736.
- Galimzhanov A, Istanbuly S, Tun HN, Ozbay B, Alasnag M, Ky B, Lyon AR, Kayikcioglu M, Tenekecioglu E, Panagioti M, Kontopantelis E, Abdel-Qadir H, Mamas MA. Cardiovascular outcomes in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2023;30(18):2018–2031. doi: 10.1093/eurjpc/zwad243.
- Mehta LS, Watson KE, Barac A, Beckie TM, Bittner V, Cruz-Flores S, Dent S, Kondapalli L, Ky B, Okwuosa T, Piña IL, Volgman AS; American Heart Association Cardiovascular Disease in Women and Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Cardiovascular disease and breast cancer: Where these entities intersect: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(8):e30–e66. doi: 10.1161/CIR.0000000000000556. Erratum in: *Circulation*. 2019;140(9):e543. doi: 10.1161/CIR.0000000000000728.
- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО, ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2024. 262 с. Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO, ed. [The state of oncological care for the population of Russia in 2023]. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2024. 262 p. Russian.
- Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, Alfano CM, Franklin BA, Jones LW, La Gerche A, Ligibel JA, Lopez G, Madan K, Oeffinger JC, Salamone J, Scott JM, Squires RW, Thomas RJ, Treat-Jacobson DJ, Wright JS; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Secondary Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Peripheral Vascular Disease. Cardio-oncology rehabilitation to manage cardiovascular outcomes in cancer patients and survivors: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(21):e997–e1012. doi: 10.1161/CIR.0000000000000679.
- Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Astegiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, Boriani G, Cardinale D, Cordoba R, Cosyns B, Cutter DJ, de Azambuja E, de Boer RA, Dent SF, Farmakis D, Gevaert SA, Gorog DA, Herrmann J, Lenihan D, Moslehi J, Moura B, Salinger SS, Stephens R, Suter TM, Szmit S, Tamargo J, Thavendiranathan P, Tocchetti CG, van der Meer P, van der Pal HJH; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229–4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244. Erratum in: *Eur Heart J*. 2023;44(18):1621. doi: 10.1093/eurheartj/ehad196.
- Groarke JD, Payne DL, Claggett B, Mehra MR, Gong J, Caron J, Mahmood SS, Hainer J, Neilan TG, Partridge AH, Di Carli M, Jones LW, Nohria A. Association of post-diagnosis cardiorespiratory fitness with cause-specific mortality in cancer. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2020;6(4):315–322. doi: 10.1093/ehjqcco/qcaa015.
- Schmid D, Leitzmann MF. Cardiorespiratory fitness as predictor of cancer mortality: A systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2015;26(2):272–278. doi: 10.1093/annonc/mdl250.
- Погосова НВ, Соколова ОЮ, Юферева ЮМ, Курсаков АА, Аушева АК, Арутюнов АА, Калинина АС, Карпова АВ, Выгодин ВА, Бойцов СА, Оганов РГ. Психосоциальные факторы риска у пациентов с наиболее распространенными сердечно-сосудистыми заболеваниями – артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (по данным российского многоцентрового исследования КОМЕТА). *Кардиология*. 2019;59(8):54–63. doi: 10.18087/cardio.2019.8.n469. Pogosova NV, Sokolova OYu, Yufereva YuM, Kursakov AA, Ausheva AK, Arutyunov AA, Kalinina AS, Karpova AV, Vygodin VA, Boytsov SA, Oganov RG. [Psychosocial risk factors in patients with most common cardiovascular diseases such as hypertension and coronary artery disease (based on results from the Russian multicenter COMET study)]. *Kardiologiya*. 2019;59(8):54–63. Russian. doi: 10.18087/cardio.2019.8.n469.
- Смирнова МД, Свирида ОН, Фофанова ТВ, Бланова ЗН, Яровая ЕБ, Агеев ФТ, Бойцов СА. Субклинические депрессия и тревога как дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с низким и умеренным риском (по данным десятилетнего наблюдения). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(4):2762. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2762. Smirnova MD, Svirida ON, Fofanova TV, Blankova ZN, Yarovaya EB, Ageev FT, Boytsov SA. [Subclinical depression and anxiety as an additional risk factor for cardiovascular events in low- and moderate-risk patients: data from 10-year follow-up]. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(4):2762. Russian. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2762.
- Бойцов СА, Поросова НВ, Аншелес АА, Бадтиева ВА, Балахонова ТВ, Барбараш ОЛ, Васюк ЮА, Гамбарян МГ, Гендлин ГЕ, Голицын СП, Драпкина ОМ, Дроздова ЛЮ, Ежов МВ, Ершова АИ, Жиров ИВ, Карпов ЮА, Кобалава ЖД, Концевая АВ, Литвин АЮ, Лукьянов ММ, Марцевич СЮ, Мацкеплишвили СТ, Метельская ВА, Мешков АН, Мишина ИЕ, Панченко ЕП, Попова АБ, Сергиенко ИВ, Смирнова МД, Смирнова МИ, Соколова ОЮ, Стародубова АВ, Сухарева ОЮ, Терновой СК, Ткачева ОН, Шальнова СА, Шестакова МВ. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5452. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5452. Boytsov SA, Pogosova NV, Ansheles AA, Badtjeva VA, Balakhonova TV, Barbarash OL, Vasyuk YuA, Gambaryan NG, Gendlin GE, Golitsyn SP, Drapkina OM, Drozdova LYu, Yezhov MV, Ershova AI, Zhiron IV, Karpov YuA, Kobalava ZhD, Kontsevaya AV, Litvin AYu, Lukyanov MM, Martsevich SYu, Matskeplishvili ST, Metelskaya VA, Meshkov AN, Mishina IE, Panchenko EP, Popova AB, Sergienko IV, Smirnova MD, Smirnova MI, Sokolova OYu, Starodubova AV, Sukhareva OYu, Ternovoy SK, Tkacheva ON, Shalnova SA, Shestakova MV. [Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines]. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5452. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5452.
- Мешков АН, Ершова АИ, Деев АД, Метельская ВА, Жернакова ЮВ, Ротарь ОП, Шальнова СА, Бойцов СА. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012–2014 гг. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(4):62–67. doi: 10.15829/1728-8800-2017-4-62-67. Meshkov AN, Ershova AI, Deev AD, Metelskaya VA, Zhernakova YV, Rotar OP, Shalnova SA, Boytsov SA. [Distribution of lipid profile values in economically active men and women in Russian Federation: results of the ESSE-RF study for the years 2012–2014]. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(4):62–67. Russian. doi: 10.15829/1728-8800-2017-4-62-67.
- Okwuosa TM, Morgans A, Rhee JW, Reding KW, Maliski S, Plana JC, Volgman AS, Moseley KF, Porter CB, Ismail-Khan R; American Heart Association Cardio-Oncology Subcommittee of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; and Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. Impact



- of hormonal therapies for treatment of hormone-dependent cancers (breast and prostate) on the cardiovascular system: Effects and modifications: A scientific statement from the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med*. 2021;14(3):e000082. doi: 10.1161/HCG.0000000000000082.
14. Бойцов СА, Драпкина ОМ, Шляхто ЕВ, Конради АО, Баланова ЮА, Жернакова ЮВ, Метельская ВА, Ощепкова ЕВ, Ротарь ОП, Шальнова СА. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):3007. doi: 10.15829/1728-8800-2021-3007.
Boytsov SA, Drapkina OM, Shlyakhto EV, Konradi AO, Balanova YuA, Zhernakova YuV, Metelskaya VA, Oshchepkova EV, Rotar OP, Shalnova SA. [Epidemiology of cardiovascular diseases and their risk factors in regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later]. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):3007. Russian. doi: 10.15829/1728-8800-2021-3007.
 15. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, Lear SA, Ndumele CE, Neeland IJ, Sanders P, St-Onge MP; American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; and Stroke Council. Obesity and cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(21):e984–e1010. doi: 10.1161/CIR.0000000000000973.
 16. Jiralerspong S, Kim ES, Dong W, Feng L, Hortobagyi GN, Giordano SH. Obesity, diabetes, and survival outcomes in a large cohort of early-stage breast cancer patients. *Ann Oncol*. 2013;24(10):2506–2514. doi: 10.1093/annonc/mdt224.
 17. Potter AW, Chin GC, Looney DP, Friedl KE. Defining overweight and obesity by percent body fat instead of body mass index. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;dgae341. doi: 10.1210/clinem/dgae341.
 18. Libby P, Kobold S. Inflammation: A common contributor to cancer, aging, and cardiovascular diseases-expanding the concept of cardio-oncology. *Cardiovasc Res*. 2019;115(5):824–829. doi: 10.1093/cvr/cvz058.
 19. Danforth DN. The role of chronic inflammation in the development of breast cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(15):3918. doi: 10.3390/cancers13153918.
 20. Евстифеева СЕ, Шальнова СА, Куценко ВА, Яровая ЕБ, Баланова ЮА, Имаева АЭ, Капустина АВ, Муромцева ГА, Максимов СА, Кaramnova HC, Самохина ЮЮ, Драпкина ОМ, Кулакова НВ, Трубачева ИА, Ефанов АО, Шабунова АА, Белова ОА, Ротарь ОП. Связь высокочувствительного С-реактивного белка с фатальными и нефатальными сердечно-сосудистыми событиями у лиц трудоспособного возраста (данные проспективного исследования ЭССЕ-РФ). Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4399. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4399.
Evstifeeva SE, Shalnova SA, Kutsenko VA, Yarova-ya EB, Balanova YuA, Imaeva AE, Kapustina AV, Muromtseva GA, Maksimov SA, Karamnova NS, Samokhina YuYu, Drapkina OM, Kulakova NV, Trubacheva IA, Efanov AYU, Shabunova AA, Belova OA, Rotar OP. [Association of high-sensitivity C-reactive protein with fatal and non-fatal cardiovascular events in working-age people: data from the ESSE-RF study]. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):4399. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4399.
 21. Mason C, Alfano CM, Smith AW, Wang CY, Neuhouser ML, Duggan C, Bernstein L, Baumgartner KB, Baumgartner RN, Ballard-Barbash R, McTiernan A. Long-term physical activity trends in breast cancer survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(6):1153–1161. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0141.
 22. Баринова ИВ, Вицня МВ, Ареев ФТ, Порогова НВ. Роль физических нагрузок в реабилитации больных раком молочной железы. Кардиологический вестник. 2022;17(4):16–23. doi: 10.17116/Cardiobulletin20221704116.
Barinova IV, Vitsenya MV, Ageev FT, Pogosova NV. [Exercise in rehabilitation of patients with breast cancer]. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(4):16–23. Russian. doi: 10.17116/Cardiobulletin20221704116.
 23. Vella CA, Allison MA, Cushman M, Jenny NS, Miles MP, Larsen B, Lakoski SG, Michos ED, Blaha MJ. Physical activity and adiposity-related inflammation: The MESA. *Med Sci Sports Exerc*. 2017;49(5):915–921. doi: 10.1249/MSS.0000000000001179.
 24. Jones LW, Courneya KS, Mackey JR, Muss HB, Pituskin EN, Scott JM, Hornsby WE, Coan AD, Herndon JE 2nd, Douglas PS, Haykowsky M. Cardiopulmonary function and age-related decline across the breast cancer survivorship continuum. *J Clin Oncol*. 2012;30(20):2530–2537. doi: 10.1200/JCO.2011.39.9014.
 25. Peel AB, Thomas SM, Dittus K, Jones LW, Lakoski SG. Cardiorespiratory fitness in breast cancer patients: A call for normative values. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(1):e000432. doi: 10.1161/JAHA.113.000432.
 26. Lakoski SG, Barlow CE, Koelwyn GJ, Hornsby WE, Hernandez J, Defina LF, Radford NB, Thomas SM, Herndon JE 2nd, Peppercorn J, Douglas PS, Jones LW. The influence of adjuvant therapy on cardiorespiratory fitness in early-stage breast cancer seven years after diagnosis: The Cooper Center Longitudinal Study. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;138(3):909–916. doi: 10.1007/s10549-013-2478-1.
 27. Ross R, Blair SN, Arena R, Church TS, Després JP, Franklin BA, Haskell WL, Kaminsky LA, Levine BD, Lavie CJ, Myers J, Niebauer J, Sallis R, Sawada SS, Sui X, Wisløff U; American Heart Association Physical Activity Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Functional Genomics and Translational Biology; Stroke Council. Importance of assessing cardiorespiratory fitness in clinical practice: A case for fitness as a clinical vital sign: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(24):e653–e699. doi: 10.1161/CIR.0000000000000461.
 28. Hashemi SM, Rafiemanesh H, Aghamohammadi T, Badakhsh M, Amirshahi M, Sari M, Behnamfar N, Roudini K. Prevalence of anxiety among breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer*. 2020;27(2):166–178. doi: 10.1007/s12282-019-01031-9.
 29. Pilevarzadeh M, Amirshahi M, Afsargharehbagh R, Rafiemanesh H, Hashemi SM, Balouchi A. Global prevalence of depression among breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;176(3):519–533. doi: 10.1007/s10549-019-05271-3.
 30. Edmed SL, Huda MM, Smith SS, Seib C, Porter-Steele J, Anderson D, McCarthy AL. Prevalence and predictors of sleep problems in women following a cancer diagnosis: Results from the women's wellness after cancer program. *J Cancer Surviv*. 2024;18(3):960–971. doi: 10.1007/s11764-023-01346-9.
 31. Silverman AL, Herzog AA, Silverman DI. Hearts and minds: Stress, anxiety, and depression: Un-sung risk factors for cardiovascular disease. *Cardiol Rev*. 2019;27(4):202–207. doi: 10.1097/CRD.0000000000000228.
 32. Wang X, Wang N, Zhong L, Wang S, Zheng Y, Yang B, Zhang J, Lin Y, Wang Z. Prognostic value of depression and anxiety on breast cancer recurrence and mortality: A systematic review and meta-analysis of 282,203 patients. *Mol Psychiatry*. 2020;25(12):3186–3197. doi: 10.1038/s41380-020-00865-6.
 33. Tillmann T, Läll K, Dukes O, Veronesi G, Pikhart H, Peasey A, Kubinova R, Kozela M, Pajak A, Nikitin Y, Malyutina S, Metspalu A, Esko T, Fischer K, Kivimäki M, Bobak M. Development and validation of two SCORE-based cardiovascular risk prediction models for Eastern Europe: a multicohort study. *Eur Heart J*. 2020;41(35):3325–3333. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa571. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021;42(6):670. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa875.



Prevalence of cardiovascular diseases and risk factor assessment in breast cancer survivors exposed to cardiotoxic therapy

M.V. Vitsenya¹ • I.V. Barinova¹ • N.V. Pogosova¹ • T.A. Terteryan¹ • D.T. Kuchiev¹ • Y.V. Khrushcheva¹ • A.A. Gerasimova¹ • A.Y. Filatova¹ • N.M. Ibragimova¹ • O.O. Frolkova² • F.T. Ageev¹

Background: Patients having been treated for breast cancer (BC) are at increased risk of cardiovascular disease (CVD). Participation of patients with high cardiovascular risk (CVR) in comprehensive cardiac rehabilitation programs seems to be a promising area of prevention; however, at present there is no understanding of the scope of the need for such programs in Russia.

Aim: To evaluate the frequency of CVDs and their risk factors, and total CVR in BC patients who have undergone cardiotoxic antitumor treatment to determine the need for the development of cardiac rehabilitation programs in this patient category.

Methods: This was a single center cross-sectional study performed in 2021 to 2023 in a specialized cardiology clinic in 90 women who had undergone cardiotoxic breast cancer therapy. The patients were examined for CVDs and their risk factors, with assessment of clinical status, serum lipids, glucose, creatinine, and C-reactive protein, levels of physical activity (International Physical Activity Questionnaire), stress (Visual Analog Scale), anxiety and depression (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), and sleep quality (Pittsburgh Sleep Quality Questionnaire). Electrocardiography (ECG), echocardiography, exercise tolerance ECG test, including cardiorespiratory exercise test (n = 53), and bioimpedancemetry (n = 83) were also performed.

Results: The median patient age was 49 [46; 56] years. All patients (100%) had undergone surgery and anthracycline-based chemotherapy. The median time after the end of anthracycline-based chemotherapy was 36 [11.8; 56.5] months. Radiation therapy had been performed in 68 (75.6%) patients, including 42 patients with left-sided BC. Nine (10%) patients were smokers, 52 (57.8%) were overweight or obese, 37 (41.1%) had abdominal

obesity, 70 (77.8%) dyslipidemia, 42 (46.7%) arterial hypertension, and 6 (6.7%) diabetes mellitus. Insufficient physical activity was reported by 69 (76.7%) patients. The cardiorespiratory endurance was reduced, with median peak oxygen consumption being 71% of the predicted values. Anxiety symptoms were found in 45 (50%) patients, depressive symptoms in 16 (17.8%), high stress levels in 51 (56.7%), and sleep disorders in 80 (88.9%). Heart failure was diagnosed in 11 (12.2%) patients, coronary heart disease in 1 (1.1%), and paroxysmal atrial fibrillation in 3 (3.3%). Fifty six (56, 62.2%) patients had a high/very high CVR (according to the 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology).

Conclusion: There is a high prevalence of cardiovascular risk factors in the patients who underwent cardiotoxic antitumor treatment for BC. The most frequent CVD was heart failure; two thirds of the patients had a high cardiovascular risk. Given the prevalence of BC in Russia, there is a clear need to develop programs for cardiac rehabilitation and CVD prevention in this patient category.

Key words: breast cancer, antitumor treatment, cardiovascular toxicity, risk factors, cardiovascular risk

For citation: Vitsenya MV, Barinova IV, Pogosova NV, Terteryan TA, Kuchiev DT, Khrushcheva YV, Gerasimova AA, Filatova AY, Ibragimova NM, Frolkova OO, Ageev FT. Prevalence of cardiovascular diseases and risk factor assessment in breast cancer survivors exposed to cardiotoxic therapy. Almanac of Clinical Medicine. 2025;53(1):21–33. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-004.

Received 2 February 2025; revised 25 February 2025; accepted 3 March 2025; published online 10 March 2025

Marina V. Vitsenya – MD, PhD, Senior Research Fellow, Outpatient Treatment and Diagnostic Technologies Department¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1996-3416> [✉] Ul. Akademika Chazova 15a, Moscow, 121552, Russian Federation. E-mail: marinavitsenya@gmail.com

Irina V. Barinova – MD, PhD, Cardiologist, Outpatient Cardiac Rehabilitation Department¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3753-1860>. E-mail: ndo-barinova@yandex.ru

Nana V. Pogosova – MD, PhD, Professor, Deputy General Director for Scientific and Analytical Work and Preventive Cardiology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4165-804X>. E-mail: nanapogosova@gmail.com

Tatevik A. Terteryan – Cardiologist, Outpatient Cardiac Rehabilitation Department¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0702-661X>. E-mail: terteryant@yandex.ru

David T. Kuchiev – Cardiologist, Outpatient Cardiac Rehabilitation Department¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3492-5373>. E-mail: david988721@mail.ru

Yulia V. Khrushcheva – MD, PhD, Nutritionist, Outpatient Cardiac Rehabilitation Department¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2670-140X>. E-mail: ylyvictor@yandex.ru

Anna A. Gerasimova – Clinical Psychologist, Outpatient Cardiac Rehabilitation Department¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5298-6084>. E-mail: anna.al.gerasimova@gmail.com

Anastasiya Y. Filatova – MD, PhD, Research Fellow, Myocardial Fibrosis and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Laboratory¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8911-1628>. E-mail: anastasia.m088@yandex.ru

Nursiyat M. Ibragimova – Functional Diagnostics Doctor, Consultative and Diagnostic Center¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4649-7004>. E-mail: nursik0205@gmail.com

Olya O. Frolkova – Cardiologist²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0900-2331>. E-mail: olya_doc@mail.ru

Fait T. Ageev – MD, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Outpatient Treatment and Diagnostic Technologies Department¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4369-1393>. E-mail: ftageev@gmail.com

Funding

The study was performed as a part of the State Task from the Ministry of Health of the Russian Federation (registration number #121031300223-4).

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contribution

M.V. Vitsenya, I.V. Barinova, the study concept and design, data collection and management, statistical analysis, text writing; N.V. Pogosova, F.T. Ageev, the study concept and design, text editing; T.A. Terteryan, D.T. Kuchiev, Y.V. Khrushcheva, A.A. Gerasimova, A.Y. Filatova, N.M. Ibragimova, O.O. Frolkova, data collection and management. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

¹ National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; ul. Akademika Chazova 15a, Moscow, 121552, Russian Federation

² Moscow Municipal Oncologic Hospital No. 62; pos. Istra 27, Krasnogorsk, Moscow Region, 143515, Russian Federation



Оригинальная статья

Оценка вариабельности ритма сердца и кардиальных биомаркеров у юных спортсменов, проживающих в условиях Крайнего Севера: поперечное исследование

Лукьянчик Ю.Д.¹ • Чернышева Т.В.¹ • Малинина Е.И.^{1,2} • Гапон Л.И.¹ • Петелина Т.И.¹ • Леонович С.В.¹ • Зуева Е.В.¹ • Лыкасова Е.А.¹

Актуальность. Активная спортивная нагрузка при определенных условиях может быть триггером развития сердечно-сосудистых катастроф, особенно в высокодинамичных видах спорта. Спортсмены, тренирующиеся в холодных климатических условиях, подвергаются повышенному риску истощения функциональных резервов организма и спортивного перенапряжения.

Цель – определить особенности вариабельности ритма сердца (ВРС) и кардиальных биомаркеров у юных хоккеистов и футболистов Крайнего Севера для поиска предикторов патологического ремоделирования миокарда.

Материал и методы. Проведено обсервационное поперечное исследование, в рамках которого весной 2022 г. на базе Центра здоровья детей Новоуренгойской центральной областной больницы обследованы 160 мальчиков 12–17 лет I–II группы здоровья. Выполнены стандартная и суточная электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (Эхо-КГ), а также забор крови на маркеры повреждения миокарда, эндотелиальной дисфункции и протеолиза. Группу исследования составили 86 детей, занимающихся хоккеем и футболом, контрольную группу – 74 подростка, не занимающихся активными видами спорта.

Результаты. Медиана показателей основных зубцов и интервалов стандартной ЭКГ находилась в пределах возрастной нормы в обеих группах. При холтеровском мониторировании ЭКГ между группой спортсменов и контрольной группой выявлены различия в средних (медиана 84 [78; 91] vs 93 [83; 100], $p < 0,001$) и максимальных (медиана 150 [128; 159] vs 159 [147; 184], $p = 0,001$) значениях частоты сердечных сокращений. Доля обследованных детей со сниженной ВРС была выше в контрольной группе – 64,2%, у спортсменов данный показатель составил 36,4%. Медианы концентрации маркеров повреждения миокарда не превышали референсных значений у всех участников исследования, при этом уровни лактатдегидрогеназы ($p = 0,034$), аспартатаминотрансферазы ($p = 0,001$) и тропонина I ($p = 0,011$) были ниже у спортсменов. При сравнительном анализе параметров Эхо-КГ значения индекса массы миокарда левого желудочка и систолической площади правого желудочка оказались в 1,2 раза выше у тренирующихся подростков по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Методом ROC-анализа определено пороговое значение уровня матриксной металлопротеиназы 2 (ММП-2) – 337,49 нг/мл, при превышении которого прогнозируется высокий риск ремоделирования миокарда у спортсменов.

Чувствительность метода составила 75%, специфичность – 87,2%.

Заключение. Уровень ММП-2 $> 337,49$ нг/мл, низкие показатели ВРС могут рассматриваться как факторы риска ремоделирования миокарда у спортсменов с пограничными электрокардиографическими и эхокардиографическими параметрами.

Ключевые слова: вариабельность ритма сердца, юные спортсмены, матриксные металлопротеиназы, высокодинамичные виды спорта, холтеровское мониторирование электрокардиограммы, биохимические маркеры

Для цитирования: Лукьянчик ЮД, Чернышева ТВ, Малинина ЕИ, Гапон ЛИ, Петелина ТИ, Леонович СВ, Зуева ЕВ, Лыкасова ЕА. Оценка вариабельности ритма сердца и кардиальных биомаркеров у юных спортсменов, проживающих в условиях Крайнего Севера: поперечное исследование. Альманах клинической медицины. 2025;53(1):34–42. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-003.

Поступила 19.08.2024; доработана 02.02.2025; принята к публикации 19.02.2025; опубликована онлайн 07.03.2025



У молодых спортсменов частота внезапной сердечной смерти варьирует от 0,24 до 6,8 на 100 тыс. детей [1, 2]. Физические упражнения могут служить пусковым фактором возникновения критических кардиальных событий у атлетов, имеющих наследственную или врожденную аномалию сердца, не диагностированную до начала тренировочного процесса [3]. Неблагоприятные события встречаются значительно чаще в футболе и хоккее, чем в других видах спорта [4], поэтому особое внимание следует уделять поиску методов доклинической диагностики патологических состояний и дифференциальной диагностики различных признаков спортивного перенапряжения, органной патологии именно в этой когорте спортсменов.

Показатели variability ритма сердца (BPC) рассматривают как предикторы патологических состояний сердечно-сосудистой системы (ССС) [5]. Ремоделирование миокарда, существенным компонентом которого является фиброз [6], относят к числу значимых факторов, влияющих на BPC [7–9]. Соотношение матриксных металлопротеиназ (ММП) (в частности, ММП-1, ММП-2, ММП-9) и их тканевых ингибиторов (ТИМП) участвует в формировании ремоделирования сердечной мышцы, играя важную роль в разрушении компонентов внеклеточного матрикса, внутриклеточной

деградации тяжелых цепей миозина, модуляции передачи сигналов с цитокинов [10–12]. В диагностике патологической перестройки миокарда используются кардиальные биомаркеры, такие как тропонин I, мозговой натрийуретический пептид (англ. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP), креатинфосфокиназа-MB (КФК-MB) [13].

Помимо интенсивных физических нагрузок на здоровье атлета влияет окружающая среда. Так, спортсмены, тренирующиеся в холодных климатических условиях, подвергаются повышенному риску истощения функциональных резервов организма и спортивного перенапряжения [14–16]. В связи с вышесказанным представляет научный интерес изучение вегетативной регуляции сердечного ритма и биохимических маркеров повреждения миокарда как возможных предикторов патологических состояний у юных атлетов, занимающихся высокодинамичными видами спорта в условиях Крайнего Севера.

Цель – определить особенности BPC и кардиальных биомаркеров у юных хоккеистов и футболистов Крайнего Севера для поиска предикторов патологического ремоделирования миокарда.

Материал и методы

В рамках исследования поперечного типа обследованы 160 мальчиков 12–17 лет I–II группы здоровья,

Лукьянчик Юлия Дмитриевна – мл. науч. сотр. отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, врач детский кардиолог детского консультативного отделения¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1892-0150>
✉ 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111, Российская Федерация. E-mail: lukyanchik.yulia@yandex.ru

Чернышева Татьяна Викторовна – канд. мед. наук, зав. детским консультативным отделением, врач детский кардиолог, врач функциональной диагностики, врач-педиатр¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0137-3282>. E-mail: chernyshevaTV@infarkta.net

Малинина Елена Игоревна – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии¹; доцент кафедры

детских болезней и поликлинической педиатрии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9987-4899>. E-mail: malininaele@mail.ru

Гапон Людмила Ивановна – д-р мед. наук, профессор, зав. научным отделом клинической кардиологии, научный руководитель отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности, врач-кардиолог¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3620-0659>. E-mail: gapon@infarkta.net

Петелина Татьяна Ивановна – д-р мед. наук, профессор учебно-методического отдела, вед. науч. сотр. отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, зав. лабораторией клинко-диагностических и молекулярно-генетических исследований¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6251-4179>. E-mail: petelina@infarkta.net

Леонович Светлана Владимировна – зав. клинко-диагностической лабораторией, врач клинической лабораторной диагностики¹, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8562-6955>. E-mail: Leonovich@infarkta.net

Зуева Екатерина Владимировна – мл. науч. сотр. лаборатории клинко-диагностических и молекулярно-генетических исследований научного отдела клинической кардиологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6108-811X>. E-mail: Zuevaev@infarkta.net

Лыкасова Елена Александровна – канд. мед. наук, врач отделения функциональной диагностики¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1487-9412>. E-mail: Lykasova@infarkta.net

¹ Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54, Российская Федерация



проживающих в Новом Уренгое. Обследование проведено в 2022 г. на базе Центра здоровья детей Новоуренгойской центральной областной больницы. Группу исследования составили 86 юных спортсменов, контрольную группу – 74 подростка, не занимающихся активными видами спорта.

Критерии включения: подписанное информированное добровольное согласие; возраст ≥ 12 лет и < 18 лет; I и II группа здоровья; виды спорта – футбол и хоккей на 3, 4, 5-м этапах спортивной подготовки; количество тренировок ≥ 5 в неделю, продолжительностью $\geq 1,5$ –2 часов; тренировочный стаж ≥ 5 лет. Критерии не включения: инфекционные заболевания в активной фазе; установленный диагноз врожденного порока сердца или генетически детерминированной кардиомиопатии.

Подросткам проведена стандартная электрокардиография (ЭКГ) с оценкой частоты сердечных сокращений (ЧСС), продолжительности основных зубцов и интервалов (P, PR, QRS, QTc, рассчитанный по формуле Базетта), холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ) с оценкой ВРС и ЧСС; эхокардиография (Эхо-КГ) с определением размеров полостей сердца, толщины стенок (с оценкой по Z-score с использованием калькулятора, расположенного на сайте Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра: <https://el.cardio-tomsk.ru/ChildCalc>) и индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ); а также забор крови на гормональный и биохимический профиль (уровень NT-proBNP, тропонина I, КФК-MB, высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ), аспаргатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов – ММП-1, -2, -9, ТИМП-1, -2, -4, выполненный методом иммуноферментного анализа. Анализ ВРС производили автоматически в ходе ХМ-ЭКГ с оценкой следующих временных и спектральных показателей: SDNN – стандартное отклонение всех NN-интервалов (промежутков между последовательными ударами сердца); SDNNi – среднее значение стандартных отклонений NN-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи; RMSSD – корень из средней квадратичной разницы между последовательными NN-интервалами; pNN50 – процент последовательных NN-интервалов, отличающихся более чем на 50 миллисекунд; AVNN – средняя длительность NN-интервалов; CBVP – средневзвешенная вариация ритмограммы; VLF – очень низкочастотный спектральный диапазон; LF – низкочастотный спектральный диапазон, HF – высокочастотный спектральный диапазон.

Протокол исследования и форма информированного согласия одобрены комитетом по биоэтической этике Тюменского кардиологического научного центра – филиала Томского национального медицинского исследовательского центра Российской академии наук (протокол № 163 от 06.11.2020). Получено добровольное информированное согласие подростков и их законных представителей.

Для описания данных, не соответствующих нормальному распределению, использовали медиану и квартили (первый и третий) в формате Me [Q1; Q3]. Статистическую значимость различий между анализируемыми показателями оценивали с помощью непараметрического U-теста Манна – Уитни. Для выявления взаимосвязей между переменными применяли ранговую корреляцию, используя коэффициент Спирмена. Для оценки диагностической значимости отдельных параметров проведен ROC-анализ с определением точек отсечения. Расчет и оценку отношения шансов и его 95% доверительного интервала (ДИ) выполняли с помощью однофакторной логистической регрессии. Критическим уровнем значимости (p) считали 0,05. Математическая обработка материала проведена с использованием статистического пакета Statistica 12, IBM SPSS Statistics 26.

Результаты

При анализе данных медиана показателей основных зубцов и интервалов ЭКГ находилась в пределах общепринятой возрастной нормы [17] в обеих группах, тем не менее у 15,1% спортсменов и у 8,2% детей, не занимающихся спортом, зафиксированы изменения (табл. 1). При интерпретации результатов ХМ-ЭКГ в группе юных спортсменов в сравнении с контрольной группой выявлено снижение средних (дневных и ночных) и максимальных (дневных и ночных) значений ЧСС в отсутствие различий между минимальными показателями (табл. 2). Сравнительная характеристика показателей временного анализа ВРС между двумя группами показала, что более высокие значения всех анализируемых параметров были у юных спортсменов (рис. 1). При программном автоматическом анализе процент снижения ВРС был значительно выше в группе детей, не занимающихся спортом, – 64,2%; у спортсменов данный показатель (снижение ВРС) составил 36,4%. При спектральном анализе показатели ВРС оказались выше у юных атлетов, чем в контрольной группе (табл. 3). Общая мощность спектра (TP) у спортсменов в 1,5 раза превышала аналогичный показатель у подростков, не занимающихся спортом ($p = 0,016$). Индекс

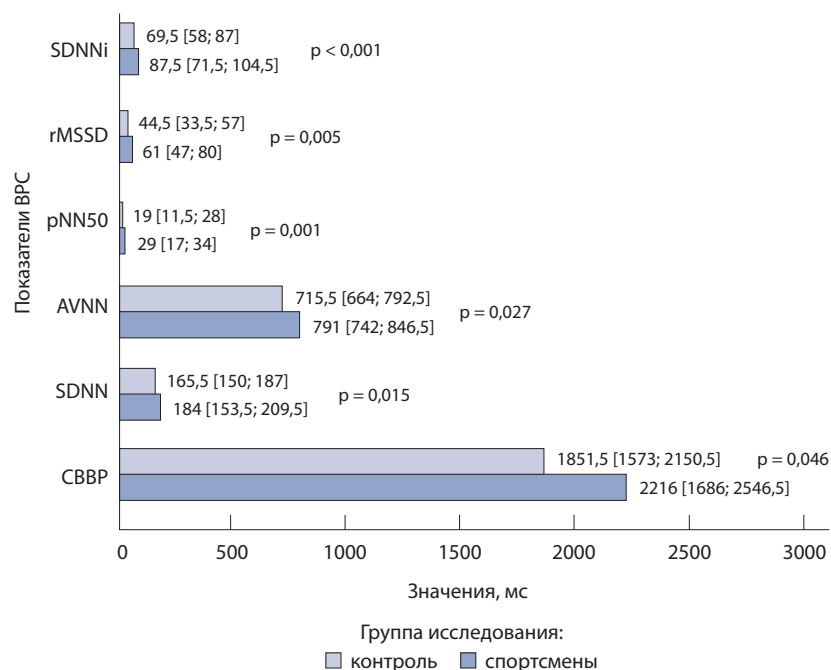


Рис. 1. Медиана показателей variability ритма сердца (ВРС) у подростков Крайнего Севера 12–17 лет. AVNN – средняя длительность NN-интервалов; pNN50 – процент последовательных NN-интервалов, отличающихся более чем на 50 мс; RMSSD – корень из средней квадратичной разницы между последовательными NN-интервалами; SDNN – стандартное отклонение всех NN-интервалов (промежутков между последовательными ударами сердца); SDNNi – среднее значение стандартных отклонений NN-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи; CBBP – средневзвешенная вариация ритмограммы

вагосимпатического взаимодействия (LF/HF) не различался между группами, что указывает на равный вклад высокочастотного (HF) и низкочастотного компонента (LF) в общую ВРС.

Медианы показателей КФК, КФК-МВ, ЛДГ, АСТ, тропонина I, NT-proBNP, вчСРБ не превышали референтных значений в обеих группах (табл. 4). Уровни ММП-2 ($p = 0,001$) и ТИМП-2 ($p = 0,002$) оказались выше у нетренированных подростков, тогда как ТИМП-1 ($p < 0,001$), ТИМП-4 ($p = 0,006$), соотношение ММП-2/ТИМП-2 ($p = 0,003$), наоборот, были выше у спортсменов. При анализе Эхо-КГ (табл. 5) в обеих группах размеры полостей сердца не превышали нормативных значений (по Z-score). При сравнительном анализе параметров левого (ЛЖ) и правого желудочков (ПЖ) выявлено превышение показателей ИММЛЖ и систолической площади ПЖ (RVAs) у спортсменов в 1,2 раза ($p < 0,001$). В обеих группах исследования не зафиксировано нарушений систолической и диастолической функций ЛЖ.

Выявлены слабые корреляционные взаимосвязи между данными инструментальных и биохимических методов исследования ССС (табл. 6).

По данным ХМ-ЭКГ и Эхо-КГ у четырех спортсменов обнаружены патологические изменения: удлинение среднесуточного интервала QTc > 460 мс, выраженная брадикардия до 30

Таблица 1. Электрокардиографические изменения, регистрируемые у подростков 12–17 лет

Параметр	Количество пациентов, абс. (%)		Значение p
	группа спортсменов (n = 86)	контрольная группа (n = 74)	
Удлинение интервала QTc ≥ 440 мс	2 (2,3)	0	0,187
Брадикардия < 2-го перцентиля	5 (5,8)	3 (4,1)	0,611
Нарушение процессов реполяризации желудочков	4 (4,7)	3 (4,1)	0,854
Атриовентрикулярная блокада I степени	2 (2,3)	0	0,187

Данные представлены как абсолютное число пациентов и их доля (%) в группе

Таблица 2. Частота сердечных сокращений у подростков 12–17 лет по данным суточного мониторинга электрокардиограммы

Параметр, Ме [Q1; Q3], уд/мин	Группа спортсменов (n = 86)	Контрольная группа (n = 74)	Значение p
ЧСС средняя дневная	84 [78; 91]	93 [83; 100]	< 0,001
ЧСС минимальная дневная	56 [52; 61]	59 [52; 65]	0,118
ЧСС максимальная дневная	150 [128; 159]	159 [147; 184]	0,001
ЧСС средняя ночная	60 [55; 64]	65 [59; 70]	< 0,001
ЧСС минимальная ночная	49 [47; 55]	52 [46; 55]	0,568
ЧСС максимальная ночная	94 [86; 107]	113 [103; 120]	< 0,001

ЧСС – частота сердечных сокращений

**Таблица 3.** Показатели спектрального анализа вариабельности ритма сердца у подростков 12–17 лет

Параметр, Ме [Q1; Q3]	Группа спортсменов (n = 86)	Контрольная группа (n = 74)	Значение p
VLF, мс ²	5118 [3892; 6443]	3505 [2190; 4867,7]	0,006
LF, мс ²	2989 [1967; 3800]	1944,5 [1205,5; 2815]	0,003
HF, мс ²	1544 [881; 2132]	871 [464; 1337,5]	0,002
TP, мс ²	9781 [7173; 13739]	6564 [4329; 9625]	0,016
LF/HF	2,16 [1,48; 2,69]	2,28 [1,78; 2,98]	0,316

HF – высокочастотный спектральный диапазон, LF – низкочастотный спектральный диапазон, LF/HF – индекс вагосимпатического взаимодействия, TP – общая мощность спектра, VLF – очень низкочастотный спектральный диапазон

ударов в минуту [18], признаки эксцентрической гипертрофии миокарда ЛЖ, что диктует необходимость углубленного обследования. Определено пороговое значение уровня ММП-2 – 337,49 нг/мл (площадь под кривой (англ. area under the curve, AUC) $0,808 \pm 0,086$, 95% ДИ 0,640–0,975, $p = 0,039$), при превышении которого прогнозируется высокий риск вышеуказанных изменений ССС

у спортсменов. Чувствительность и специфичность метода составили 75 и 87,2% соответственно (рис. 2). Установлена взаимосвязь между повышением концентрации ММП-2 выше порогового значения и систолической площадью ПЖ: возрастание систолической площади ПЖ на 1 см² увеличивает шансы повышения ММП-2 более 337,49 нг/мл в 1,39 раза (95% ДИ 1,108–1,747, $p = 0,005$).

Таблица 4. Уровень кардиальных биомаркеров у подростков 12–17 лет

Биохимический маркер, Ме [Q1; Q3]	Группа спортсменов (n = 86)	Контрольная группа (n = 74)	Верхняя граница нормы	Значение p
КФК, ЕД/л	157 [98,3; 223,7]	123,2 [92,8; 190]	270	0,157
КФК-МВ, ЕД/л	17,5 [13; 21,2]	15,1 [12,8; 17]	24	0,002
вЧСРБ, мг/л	0,82 [0,31; 1,63]	1,23 [0,41; 1,7]	5	0,118
АСТ, ЕД/л	13 [10,7; 17,4]	17,3 [14,2; 19,8]	38	0,001
ЛДГ, ЕД/л	162 [146; 196,5]	193,1 [134,1; 235,1]	279	0,034
NT-proBNP, мг/мл	48,2 [30; 73,1]	49,2 [27,9; 79,8]	125	0,860
Тропонин I, нг/мл	0,09 [0; 0,29]	0,30 [0,06; 0,322]	0,5	0,011
ММП-1, нг/мл	4,3 [2,7; 7,4]	3,66 [2,5; 5,2]		0,246
ММП-2, пг/мл	204,8 [158,1; 283,1]	236,45 [193,7; 318,6]		0,001
ММП-9, нг/мл	61,6 [39,4; 88,4]	67,37 [60,29; 80,71]		0,050
ТИМП-1, нг/мл	182,1 [124,9; 237,2]	127,21 [98,76; 156,67]		< 0,001
ТИМП-2, нг/мл	109,6 [97,2; 120,2]	193,8 [167,1; 236,7]		0,002
ТИМП-4, нг/мл	976 [833,5; 1198,2]	818 [625; 1078]		0,006
ММП-2/ТИМП-2	1,87 [1,48; 2,34]	1,243 [0,968; 2,034]		0,003

NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide) – мозговой натрийуретический пептид, АСТ – аспартатаминотрансфераза, вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, КФК – креатинфосфокиназа, КФК-МВ – креатинфосфокиназа-МВ, ММП – матриксная металлопротеиназа, ТИМП – тканевый ингибитор металлопротеиназы

**Таблица 5.** Основные эхокардиографические показатели у подростков 12–17 лет

Показатель, Ме [Q1; Q3]	Группа спортсменов (n = 86)	Контрольная группа (n = 74)	Значение p
Межжелудочковая перегородка, мм	8 [7; 8]	8 [7; 8]	0,7
Задняя стенка ЛЖ, мм	8 [7; 8]	8 [7; 8]	0,117
Конечно-диастолический диаметр ЛЖ, мм	46 [44; 48,7]	45 [42; 48]	0,082
Конечно-систолический диаметр ЛЖ, мм	27 [25; 29]	26 [24,75; 29]	0,316
ИММЛЖ, г/м ²	31,31 [28,7; 36,6]	25,82 [22,25; 28,07]	< 0,001
Относительная толщина стенки ЛЖ	0,33 [0,32; 0,36]	0,33 [0,31; 0,37]	0,583
Фракция выброса, %	71 [69; 73]	68,5 [65; 74]	0,097
Диастолическая длина ПЖ, мм	66 [63; 70]	62,5 [54; 68,25]	< 0,001
Диастолическая площадь ПЖ, см ²	13,5 [11,7; 15,6]	11,9 [9,1; 15,1]	0,002
Систолическая длина ПЖ, мм	52 [48,2; 57,7]	46 [39; 51,25]	< 0,001
Систолическая площадь ПЖ, см ²	8,05 [7,02; 9,4]	6,6 [4,8; 8,53]	< 0,001

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ЛЖ – левый желудочек, ПЖ – правый желудочек

Таблица 6. Корреляционные взаимосвязи между показателями инструментального и биохимического обследования у подростков 12–17 лет

Показатель	AVNN	VLF	HF	RVAs
ММП-1	r = -0,439, p = 0,004			
ММП-2				r = 0,316, p = 0,048
ТИМП-4	r = 0,405, p = 0,008		r = 0,336, p = 0,031	
Тропонин I		r = 0,461, p = 0,002		
ИММЛЖ		r = 0,312, p = 0,040		

AVNN – средняя длительность интервала NN, HF – высокочастотный спектральный диапазон, RVAs – систолическая площадь правого желудочка, VLF – очень низкочастотный спектральный диапазон, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ММП – матриксная металлопротеиназа, ТИМП – тканевый ингибитор металлопротеиназы

Обсуждение

Физические нагрузки могут оказывать как положительное, так и отрицательное воздействие на ССС и адаптационные способности организма в зависимости от интенсивности тренировочного процесса и совокупности влияния внешних и внутренних факторов [19]. Для обнаружения спортивного перенапряжения и скрытой патологии ССС (гипертрофической кардиомиопатии, аритмогенной дисплазии ПЖ, жизнеугрожаемых нарушений сердечного ритма) у юных атлетов используют сочетание разных методов диагностики: электрофизиологических, визуализирующих и биохимических [13, 20].

В нашем исследовании наблюдалось превышение медиан всех показателей временного анализа, характеризующих превалирование парасимпатической

иннервации, в группе юных хоккеистов и футболистов в сравнении с группой контроля, что свидетельствует о позитивном влиянии активных физических нагрузок на ВРС у подростков. Снижение ВРС, установленное у 36,6% спортсменов, говорит об истощении вегетативной регуляции, неадекватном ответе миокарда на стимуляцию [21] и может служить маркером перетренированности [22]. Концентрация КФК-МВ была выше у спортсменов, чем у нетренированных подростков, что связано с ростом числа кардиомиоцитов и нарастанием массы миокарда ЛЖ [23]. Уровень внутриклеточных ферментов (АСТ, ЛДГ) находился в пределах возрастных норм, но был ниже (АСТ при $p = 0,001$, ЛДГ при $p = 0,034$) в группе юных спортсменов, что может отражать удовлетворительную адаптацию к длительной

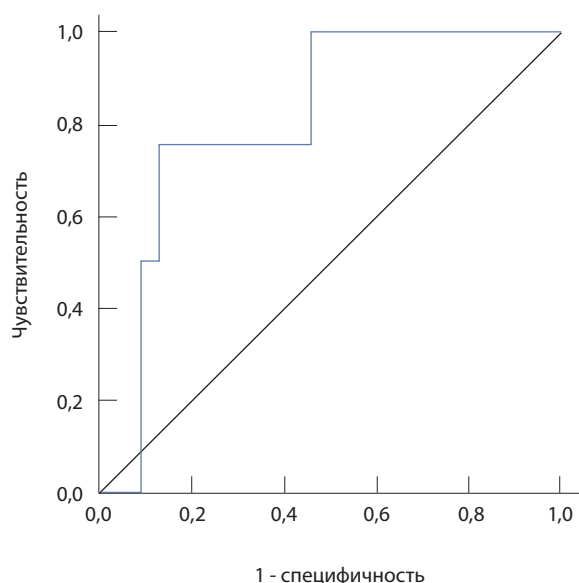


Рис. 2. Результаты ROC-анализа для определения порогового значения матричной металлопротеиназы 2

физической нагрузке [19]. Более низкие значения тропонина I, независимого предиктора сердечно-сосудистых событий [24], у спортсменов по сравнению с нетренирующимися детьми того же региона также объясняются положительным влиянием физических нагрузок на адаптационные возможности подростков, проживающих в условиях Крайнего Севера [16, 25].

ММП-2 – металлопротеиназа, участвующая в расщеплении саркомерных белков кардиомиоцитов во время повреждения, в том числе вызванного окислительным стрессом [10]. Более низкие уровни ММП-2 и ТИМП-2 при более высоком значении соотношения ММП-2/ТИМП-2 у юных атлетов по сравнению с нетренирующимися подростками позволяют предполагать абсолютное снижение ММП-2 и ТИМП-2 как адаптивную реакцию при спортивных нагрузках для защиты тканей

от избыточного разрушения и поддержания структурной целостности эндотелия сосудов, внеклеточного матрикса, миофибрилл [12]. Повышение уровня ММП-2 более 337,49 нг/мл, по данным нашего исследования, можно рассматривать как предиктор патологического ремоделирования миокарда у юных спортсменов Крайнего Севера. Взаимосвязь увеличения систолической площади ПЖ и нарастания концентрации ММП-2 выше порогового значения (337,49 нг/мл) дает основания предположить появление начальных маркеров повреждения с ПЖ.

К ограничению настоящего исследования следует отнести небольшое количество участников с признаками ремоделирования миокарда. Формирование более многочисленной выборки с участием атлетов разных климатических регионов позволит разработать прогностическую модель спортивного перенапряжения для создания персонализированного алгоритма наблюдения спортсменов с пограничными инструментальными (эхокардиографическими) и электрокардиографическими показателями.

Заключение

В ходе обследования юношей в возрасте 12–17 лет, проживающих в условиях Крайнего Севера, было установлено положительное влияние активных физических нагрузок на состояние ССС: среди юных атлетов зафиксирован меньший процент детей с пониженной ВРС (36,4% против 64,2%, $p = 0,018$), а также выявлены более низкие значения маркеров протеолиза (ММП-2, $p = 0,001$) и повреждения миокарда (тропонин I, $p = 0,011$) по сравнению с аналогичными показателями у нетренирующихся подростков. Концентрация ММП-2 выше 337,49 нг/мл, снижение ВРС могут рассматриваться как факторы риска ремоделирования миокарда у спортсменов с пограничными электрокардиографическими и эхокардиографическими параметрами. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ № 122020300112-4.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Ю.Д. Лукьянчик – концепция и дизайн исследования, формирование групп пациентов, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; Т.В. Чернышева – концепция и дизайн

исследования, редактирование статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи; Е.И. Малинина – анализ полученных данных, статистическая обработка данных, написание текста; Л.И. Гапон – концепция и дизайн исследования, утверждение итогового варианта текста рукописи; Т.И. Петелина, С.В. Леонович, Е.В. Зуева – выполнение лабораторных тестов, анализ и интерпретация результатов; Е.А. Лыкасова – анализ и интерпретация результатов электрокардиографических методов исследования, редактирование статьи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.



Список литературы / References

- Finocchiaro G, Westaby J, Sheppard MN, Papadakis M, Sharma S. Sudden cardiac death in young athletes: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2024;83(2):350–370. doi: 10.1016/j.jacc.2023.10.032.
- Landry CH, Allan KS, Connelly KA, Cunningham K, Morrison LJ, Dorian P; Rescu Investigators. Sudden cardiac arrest during participation in competitive sports. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1943–1953. doi: 10.1056/NEJMoa1615710.
- MacLachlan H, Drezner JA. Cardiac evaluation of young athletes: Time for a risk-based approach? *Clin Cardiol.* 2020;43(8):906–914. doi: 10.1002/clc.23364.
- Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, Tierney DM, Mueller FO. Sudden deaths in young competitive athletes: Analysis of 1866 deaths in the United States, 1980–2006. *Circulation.* 2009;119(8):1085–1092. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.804617.
- Shaffer F, Ginsberg JP. An overview of heart rate variability metrics and norms. *Front Public Health.* 2017;5:258. doi: 10.3389/fpubh.2017.00258.
- Malek ŁA, Bucciarelli-Ducci C. Myocardial fibrosis in athletes – current perspective. *Clin Cardiol.* 2020;43(8):882–888. doi: 10.1002/clc.23360.
- Kozjek T, Zupet P, Azman-Juvan K, Golja P. O-48 Electrical remodelling of the heart in endurance athletes. *Br J Sports Med.* 2016;50(Suppl 1):A28.1–A28. doi: 10.1136/bjsports-2016-097120.48.
- Sammito S, Thielmann B, Böckelmann I. Update: Factors influencing heart rate variability – a narrative review. *Front Physiol.* 2024;15:1430458. doi: 10.3389/fphys.2024.1430458.
- Topal L, Polyák A, Tóth N, Ágoston G, Bencsik P, Kohajda Z, Prorok J, Déri S, Nagy N, Jost N, Virág L, Farkas AS, Varró A, Baczkó I. Endurance training-induced cardiac remodeling in a guinea pig athlete's heart model. *Can J Physiol Pharmacol.* 2022;100(10):993–1004. doi: 10.1139/cjpp-2022-0073.
- Bassiouni W, Ali MAM, Schulz R. Multifunctional intracellular matrix metalloproteinases: Implications in disease. *FEBS J.* 2021;288(24):7162–7182. doi: 10.1111/febs.15701.
- Raeesazadeh-Sarmazdeh M, Do LD, Hritz BG. Metalloproteinases and their inhibitors: Potential for the development of new therapeutics. *Cells.* 2020;9(5):1313. doi: 10.3390/cells9051313.
- Jaoude J, Koh Y. Matrix metalloproteinases in exercise and obesity. *Vasc Health Risk Manag.* 2016;12:287–295. doi: 10.2147/VHRM.S103877.
- Costache AD, Leon-Constantin MM, Roca M, Maștaleru A, Anghel RC, Zota IM, Drugescu A, Costache II, Chetran A, Moisă ȘM, Huzum B, Mitu O, Cumpăt C, Honceriu C, Mitu F. Cardiac biomarkers in sports cardiology. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022;9(12):453. doi: 10.3390/jcdd9120453.
- Кобелькова ИВ, Коростелева ММ, Никитюк ДБ. Некоторые аспекты влияния экстремальных климатических факторов на физическую работоспособность спортсменов. *Спортивная медицина: наука и практика.* 2022;12(1):25–36. doi: 10.47529/2223-2524.2022.1.5.
- Kobelkova IV, Korosteleva MM, Nikityuk DB. [Some aspects of the influence of extreme climatic factors on the physical performance of athletes]. *Sports medicine: research and practice.* 2022;12(1):25–36. Russian. doi: 10.47529/2223-2524.2022.1.5.
- Segreti A, Celeski M, Guerra E, Crispino SP, Vespasiano F, Buzzelli L, Fossati C, Papalia R, Pigozzi F, Grigioni F. Effects of environmental conditions on athlete's cardiovascular system. *J Clin Med.* 2024;13(16):4961. doi: 10.3390/jcm13164961.
- Kong X, Liu H, He X, Sun Y, Ge W. Unraveling the mystery of cold stress-induced myocardial injury. *Front Physiol.* 2020;11:580811. doi: 10.3389/fphys.2020.580811.
- Макаров ЛМ, Киселева ИИ, Комолятова ВН, Федина НН. Новые нормы и интерпретации детской электрокардиограммы. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2015;94(2). Makarov LM, Kiseleva II, Komolyatova VN, Fedina NN. [New standards and interpretations of children electrocardiogram]. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky.* 2015;94(2). Russian.
- Макаров ЛМ, Комолятова ВН, Куприянова ОО, Первова ЕВ, Рябыкина ГВ, Соболев АВ, Тихоненко ВМ, Тузов АН, Шубик ЮВ, Ардашев АВ, Баевский РМ, Балькова ЛА, Берестень НА, Васюк ЮА, Горбунова ИА, Долгих ВВ, Дроздов ДВ, Дупляков ДВ, Иванов ГГ, Киселева ИИ, Колбасова ЕВ, Лиманкина ИН, Мареев ВЮ, Трешкур ТВ, Тюрина ТВ, Яковлева МВ, Певзнер АВ, Поздняков ЮМ, Ревишвили АШ, Рогоза АН, Стручков ПВ, Федина НН, Федорова СИ. Национальные Российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. *Российский кардиологический журнал.* 2014;(2):6–71. doi: 10.15829/1560-4071-2014-2-6-71.
- Makarov LM, Komolyatova VN, Kupriyanova OA, Pervova EV, Ryabykina GV, Sobolev AV, Tikhonenko VM, Turov AN, Shubik YV, Ardashov AV, Baevsky RM, Balykova LA, Beresten NA, Vasyuk YA, Gorbunova IA, Dolgikh VV, Drozdov DV, Duplyakov DV, Ivanov GG, Kiseleva II, Kovbasova EV, Limacina IN, Mareev VY, Tresser TV, Tyurina TV, Yakovleva MV, Pevzner AV, Pozdnyakov YM, Revishvili AS, Rogozha AN, Struchkov PV, Fedina NN, Fedorova SI. [National Russian guidelines on application of the methods of Holter monitoring in clinical practice]. *Russian Journal of Cardiology.* 2014;(2):6–71. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2014-2-6-71.
- Martinez MW, Kim JH, Shah AB, Phelan D, Emery MS, Wasfy MM, Fernandez AB, Bunch TJ, Dean P, Danielian A, Krishnan S, Baggish AL, Eijssvogels TMH, Chung EH, Levine BD. Exercise-induced cardiovascular adaptations and approach to exercise and cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(14):1453–1470. doi: 10.1016/j.jacc.2021.08.003.
- D'Andrea A, Sperlongano S, Russo V, D'Ascenzi F, Benfari G, Renon F, Palermi S, Ilardi F, Giallauria F, Limongelli G, Bossone E. The role of multimodality imaging in athlete's heart diagnosis: Current status and future directions. *J Clin Med.* 2021;10(21):5126. doi: 10.3390/jcm10215126.
- Шлык НИ, Гаврилова ЕА. Брадикардия и вариабельность сердечного ритма у спортсменов. *Человек. Спорт. Медицина.* 2023;23(51):59–69. doi: 10.14529/hsm23s109.
- Shlyk NI, Gavrilova EA. [Bradycardia and heart rate variability in athletes]. *Human. Sport. Medicine.* 2023;23(51):59–69. Russian. doi: 10.14529/hsm23s109.
- Lucini D, Marchetti I, Spataro A, Malacarne M, Benzi M, Tamorri S, Sala R, Pagani M. Heart rate variability to monitor performance in elite athletes: Criticalities and avoidable pitfalls. *Int J Cardiol.* 2017;240:307–312. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.05.001.
- Евдокимова НЕ, Цыганкова ОВ, Латынцева ЛД. Синдром повышенной креатинфосфокиназы плазмы как диагностическая дилемма. *РМЖ.* 2021;(2):18–25.
- Evdokimova NE, Cygankova OV, Latynceva LD. [Evaluation of plasma creatine phosphokinase as a diagnostic dilemma]. *RMJ.* 2021;(2):18–25. Russian.
- Blankenberg S, Salomaa V, Makarova N, Ojeda F, Wild P, Lackner KJ, Jørgensen T, Thorand B, Peters A, Nauck M, Petersmann A, Vartiainen E, Veronesi G, Brambilla P, Costanzo S, Iacoviello L, Linden G, Yarnell J, Patterson CC, Everett BM, Ridker PM, Kontto J, Schnabel RB, Koenig W, Kee F, Zeller T, Kuulasmaa K; BiomarcARE Investigators. Troponin I and cardiovascular risk prediction in the general population: The BiomarcARE consortium. *Eur Heart J.* 2016;37(30):2428–2437. doi: 10.1093/eurheartj/ehw172.
- Al-Muraikhy S, Ramanjaneya M, Dömling AS, Bettahi I, Donati F, Botre F, Abou-Samra AB, Sellami M, Elrayess MA. High endurance elite athletes show age-dependent lower levels of circulating complements compared to low/moderate endurance elite athletes. *Front Mol Biosci.* 2021;8:715035. doi: 10.3389/fmolb.2021.715035.



Assessment of the heart rate variability and cardiac biomarkers in young athletes: a cross-sectional study

Yu.D. Lukyanchik¹ • T.V. Chernysheva¹ • E.I. Malinina^{1,2} • L.I. Gapon¹ • T.I. Petelina¹ • S.V. Leonovich¹ • Ye.V. Zuyeva¹ • E.A. Lykasova¹

Background: Active athletic activity can occasionally trigger the development of cardiovascular diseases, especially in highly dynamic sports. Athletes who perform their training in cold climatic conditions are at risk of exhaustion of the functional reserve of the body and the sports-associated overstrain.

Aim: To determine the characteristics of heart rate variability (HRV) and cardiac biomarkers in young hockey and football players in the Far North, to search for predictors of pathological myocardial remodeling.

Methods: This was an observational cross-sectional study in 160 boys aged 12 to 17 with health groups II to III performed in the Children's Health Center of the Novourengoy Central Regional Hospital in Spring 2022. We performed a standard electrocardiography (ECG) and 24-hour ECG monitoring, echocardiography (EchoCG), and blood sampling for markers of myocardial damage, endothelial dysfunction, and proteolysis. The study group consisted of 86 children involved in hockey and football, and the control group consisted of 74 teenagers not going in for active sports.

Results: The median values of the primary waves and intervals on the standard ECG were within the normal range in both groups. The 24-hour ECG monitoring showed significant differences between the study groups for average heart rate (84 [78; 91] vs. 93 [83; 100], $p < 0.001$) and maximal heart rate (150 [128; 159] vs. 159 [147; 184], $p = 0.001$). The proportion of children with reduced HRV in the control group was significantly higher than in the athlete group (64.2% vs. 36.4%). Median levels of

the myocardial damage markers were within the reference ranges in all study children, with lactate dehydrogenase ($p = 0.034$), aspartate aminotransferase ($p = 0.001$), and troponin I ($p = 0.011$) levels being significantly lower in the athlete group. As for the EchoCG parameters, there was a 1.2-fold increase in the left ventricular mass index and the right ventricular systolic area in the athletes compared to the control group ($p < 0.001$). According to the ROC analysis, the cut-off value of matrix metalloproteinase 2 predictive for the high risk of myocardial remodeling in the athletes was > 337.49 ng/mL, with sensitivity of 75% and specificity of 87.2%.

Conclusion: The matrix metalloproteinase 2 levels above 337.49 ng/mL and low HRV may be considered as risk factors for myocardial remodeling in athletes with borderline electrocardiographic and echocardiographic parameters.

Key words: heart rate variability, young athletes, matrix metalloproteinases, highly dynamic sports, 24-hour ECG monitoring, biochemical markers

For citation: Lukyanchik YuD, Chernysheva TV, Malinina EI, Gapon LI, Petelina TI, Leonovich SV, Zuyeva YE, Lykasova EA. Assessment of the heart rate variability and cardiac biomarkers in young athletes: a cross-sectional study. Almanac of Clinical Medicine. 2025;53(1):34–42. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-003.

Received 19 August 2024; revised 2 February 2025; accepted 19 February 2025; published online 7 March 2025

Yuliya D. Lukyanchik – Junior Research Fellow, Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency, Scientific Department of Clinical Cardiology, Pediatric Cardiologist, Pediatric Consultative Department¹;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1892-0150>

✉ Ul. Melnikayte 111, Tyumen, 625026, Russian Federation. E-mail: lukyanchik.yulia@yandex.ru

Tatyana V. Chernysheva – MD, PhD, Head of Pediatric Consultative Department, Pediatric Cardiologist, Functional Diagnostics Doctor, Pediatrician¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0137-3282>. E-mail: chernyshevaTV@infarkta.net

Elena I. Malinina – MD, PhD, Research Fellow, Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency, Scientific Department of Clinical Cardiology¹; Associate Professor, Department of Childhood Diseases and Outpatient Pediatrics²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9987-4899>. E-mail: malininaee@mail.ru

Lyudmila I. Gapon – MD, PhD, Professor, Head of Scientific Department of Clinical Cardiology, Scientific Supervisor of Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency, Cardiologist¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3620-0659>. E-mail: gapon@infarkta.net

Tatyana I. Petelina – MD, PhD, Professor, Educational and Methodological Department, Leading Research Fellow, Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency, Scientific Department of Clinical Cardiology, Head of Clinical Diagnostic and Molecular Genetic Research Laboratory¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6251-4179>. E-mail: petelina@infarkta.net

Svetlana V. Leonovich – Head of Clinical Diagnostic Laboratory, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8562-6955>. E-mail: Leonovich@infarkta.net

Yekaterina V. Zuyeva – Junior Research Fellow, Clinical Diagnostic and Molecular Genetic Research Laboratory, Scientific Department of Clinical Cardiology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6108-811X>. E-mail: Zuevaev@infarkta.net

Elena A. Lykasova – MD, PhD, Doctor of the Functional Diagnostics Department¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1487-9412>. E-mail: Lykasova@infarkta.net

Funding

The study was performed as a part of the State Project of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation #122020300112-4.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contribution

Yu.D. Lukyanchik, the study concept and design, recruitment of the patient groups, data collection and management, data analysis, text writing; T.V. Chernysheva, the study concept and design, text editing, approval of the final version of the manuscript; E.I. Malinina, data analysis, statistical analysis, text writing; L.I. Gapon, the study concept and design, approval of the final version of the manuscript; T.I. Petelina, S.V. Leonovich, Ye.V. Zuyeva, laboratory studies, data analysis and interpretation; E.A. Lykasova, analysis and interpretation of the electrocardiography studies, text editing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

¹Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science; ul. Mel'nikayte 111, Tyumen, 625026, Russian Federation

²Tyumen State Medical University; ul. Odesskaya 54, Tyumen, 625023, Russian Federation



Обзор

Расчетные формулы холестерина липопротеинов низкой плотности в кардиологической практике: чем больше формул, тем лучше?

Садовников П.С.¹ • Гуревич В.С.^{1,2,3}

Садовников Павел Сергеевич – лаборант-исследователь лаборатории микроангиопатических механизмов атерогенеза медицинского института¹;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6022-5709>

✉ 197350, г. Санкт-Петербург, ул. Парашютная, 61–4, Российская Федерация. E-mail: sadovnikovps@gmail.com

Гуревич Виктор Савельевич – д-р мед. наук, зав. отделом атеросклероза медицинского института¹; профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии²; руководитель центра атеросклероза и нарушений липидного обмена³;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-444X>

E-mail: atermed122@gmail.com

Контроль уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) – ключевой элемент антиатерогенной терапии у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно у лиц высокого и очень высокого риска. Целевые уровни ХС-ЛНП ($\leq 1,8$ ммоль/л для высокого риска и $\leq 1,4$ ммоль/л для очень высокого риска) служат важным показателем качества медицинской помощи. Традиционно для определения ХС-ЛНП используют формулу Friedewald, однако ее точность ограничена при уровне триглицеридов (ТГ) выше 4,5 ммоль/л.

В статье рассмотрены современные подходы к оптимизации расчетных формул ХС-ЛНП, их применимость в клинической практике и региональные особенности.

Формула Friedewald, предложенная в 1972 г., долгое время оставалась главным методом расчета ХС-ЛНП. Однако ее ограничения, особенно при высоких уровнях ТГ, привели к разработке альтернативных формул, таких как метод Martin и формула Sampson. Метод Martin, основанный на анализе более 1,35 млн липидограмм, предлагает использование поправочных коэффициентов в зависимости от уровня ТГ. Формула Sampson, учитывающая комплексные метаболические процессы, демонстрирует высокую точность, особенно при уровнях ТГ $< 4,5$ ммоль/л. Имеются региональные различия в уровнях липидов, обусловленные климатическими, культурными и генетическими факторами. В Южной Корее, например, предложена формула, учитывающая особенности местной популяции, которая показала более высокую точность по сравнению с формулой Friedewald. В Российской Федерации разработана формула, основанная на анализе 750 000 липидограмм, которая демонстрирует высокую точность при широком диапазоне уровней ТГ (0,1–30 ммоль/л). Эти исследования подчеркивают необходимость адаптации расчетных методов к локальным популяциям.

В клинической практике выбор метода расчета ХС-ЛНП зависит от целей исследования и клинических особенностей заболевания. Американская ассоциация сердца (АНА) рекомендует метод Martin, тогда как Национальный институт здоровья США (NIH) предпочитает формулу Sampson. В Российской Федерации по-прежнему используется формула Friedewald, хотя ее точность подвергается сомнению. В многоцентровых исследованиях гиполипидемических препаратов предпочтение отдается новым формулам, таким как формула NIH, которая показала высокую точность при низких уровнях ХС-ЛНП.

Необходимость точного определения ХС-ЛНП для оценки сердечно-сосудистого риска и контроля эффективности терапии стимулирует развитие новых расчетных методов. Формула Friedewald, несмотря на ее широкое использование, уступает по точности современным методам, особенно при высоких уровнях ТГ. Оптимизация расчетных формул с учетом региональных особенностей популяции представляется важным шагом к повышению качества диагностики и лечения атеросклеротических заболеваний.

Ключевые слова: формула Friedewald, расчетный холестерин липопротеинов низкой плотности, холестерин липопротеинов низкой плотности, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска

Для цитирования: Садовников П.С., Гуревич В.С. Расчетные формулы холестерина липопротеинов низкой плотности в кардиологической практике: чем больше формул, тем лучше? Альманах клинической медицины. 2025;53(1):43–52. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-005.

Поступила 25.12.2024; доработана 17.02.2025; принята к публикации 04.03.2025; опубликована онлайн 17.03.2025

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России; 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, Российская Федерация

³ ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова ФМБА России»; 194291, г. Санкт-Петербург, пр. Культуры, 4, Российская Федерация

Необходимость регулярного контроля уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) для осуществления эффективной антиатерогенной терапии при ведении пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями не вызывает сомнений. В особенности это касается пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, так как одним из основополагающих принципов патогенетически обоснованного лечения этой когорты пациентов является достижение целевых уровней ХС-ЛНП, соблюдение которых признается, в частности, важным показателем качества оказания медицинской помощи. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями целевые уровни ХС-ЛНП для пациентов высокого риска – значения $\leq 1,8$ ммоль/л, а для пациентов очень высокого риска – $\leq 1,4$ ммоль/л. Следует заметить, что базальные показатели ХС-ЛНП широко используются не только для контроля гиполипидемической терапии, но и для стратификации риска как при первичной, так и при вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний¹ [1].

Референтными методами для определения основных липопротеиновых фракций крови в течение многих десятилетий считались подходы, базирующиеся на ультрацентрифугировании проб крови [2–4], которое сопряжено с использованием уникального оборудования, остающегося до настоящего времени малодоступным в реальной клинической практике. Уже во второй половине прошлого века появилась необходимость массового обследования пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, обусловленная в основном проведением эпидемиологических и клинических исследований. Наиболее подходящим для этого оказался предложенный W.T. Friedewald и соавт. расчет, основанный на допущении о постоянном соотношении холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) в липопротеинах очень низкой плотности (ЛОНП) [4]. Формула Friedewald до сих пор применяется в клинко-лабораторной практике, несмотря на важное ограничение – критическое искажение результатов расчета ХС-ЛНП при уровне ТГ выше 4,5 ммоль/л. Кроме того, выявлены отклонения расчетных показателей, хотя и в меньшей степени, даже при уровнях ТГ ниже 4,5 ммоль/л. Это привело к появлению ряда предложений, оптимизировавших общепринятую формулу [5–7].

В последние десятилетия в клиническую практику внедряются прямые методы определения ХС-ЛНП [8, 9], которые значительно ниже по стоимости и менее трудоемки по сравнению

с ультрацентрифугированием. Тем не менее расчетные методы остаются предпочтительными для популяционных обследований и особенно для тестирования новых гиполипидемических препаратов в рамках многоцентровых клинических исследований. В связи с этим в настоящей статье мы рассмотрели работы, в которых исследователи предлагают варианты оптимизации расчетных формул ХС-ЛНП, с точки зрения их применимости в условиях клинической практики.

Основные подходы к оптимизации расчетной формулы холестерина липопротеинов низкой плотности

Формула Friedewald, предложенная более 50 лет назад [10] на основании изучения липидных показателей небольшой выборки американских пациентов, длительное время оставалась без пристального внимания кардиологов, что отчасти объясняется историческими особенностями развития исследований в области липидологии. На заре развития клинической липидологии расчет ХС-ЛНП по Friedewald предназначался для определения фенотипа дислипидемий по классификации D.S. Fredrickson и соавт. [11]. Широкое распространение метод получил в начале 1980-х гг., когда в связи с пониманием наличия зависимости частоты коронарных событий от уровня ХС-ЛНП стали проводиться многоцентровые клинические исследования гиполипидемических препаратов и рутинное определение уровня ХС-ЛНП было внедрено в процесс диагностики и лечения коронарной болезни сердца [12]. В дальнейшем, начиная с середины 80-х годов прошлого века, широкое использование формулы Friedewald в условиях реальной клинической практики выявило ряд ее недостатков, в частности риск некорректной классификации уровня сердечно-сосудистого риска по сравнению с разработанными в конце 1990-х гг. прямыми методами определения ХС-ЛНП [8].

Вместе с тем, поскольку прямое измерение концентрации ХС-ЛНП обычно экономически нецелесообразно, исследователи неоднократно разрабатывали альтернативные расчетные формулы, которые характеризовались более высокой точностью по сравнению с формулой Friedewald в отдельных локальных популяциях. Многообразие ориентированных на конкретную популяцию расчетных формул ХС-ЛНП отражено в таблице.

Анализ большинства публикаций позволяет выделить два основных подхода к оптимизации расчетной формулы ХС-ЛНП, основанных, в отличие от допущения Friedewald, на представлениях о вариабельности соотношения ХС / ТГ



Сравнительная характеристика расчетных формул холестерина липопротеинов низкой плотности

Первый автор, ссылка	Год	Формула	Страна, единица измерения	Размер выборки, абс.	Годы проведения измерений	ХС-ЛНП, референтный метод
Friedewald W.T. [10]	1972	$\text{ОХС} - \text{ХС-ЛВП} - \text{ТГ} / 5$	США, мг/дл	448	–	β-квантификация
DeLong D.M. [13]	1986	$\text{ОХС} - \text{ХС-ЛВП} - 0,16 \times \text{ТГ}$	США, мг/дл	10000	1972–1975	Ультрацентрифугирование
Rao A. [14]	1988	$(4,7 \times \text{ОХС} - 4,364 \times \text{ХС-ЛВП} - \text{ТГ}) / 4,487$	Кувейт, мг/дл	196	–	β-квантификация
Hattori Y. [15]	1998	$0,94 \times \text{ОХС} - 0,94 \times \text{ХС-ЛВП} - 0,19 \times \text{ТГ}$	Япония, мг/дл	2161	1992–1996	Ультрацентрифугирование
Anandaraja S. [16]	2005	$(0,9 \times \text{ОХС}) - (0,9 \times \text{ТГ} / 5) - 28$	Индия, мг/дл	2008	1998	Прямое измерение (Beckman)
Teerakanchana T. [17]	2007	$(0,91 \times \text{ОХС}) - (0,634 \times \text{ХС-ЛВП}) - (0,111 \times \text{ТГ}) - 6,755$	Таиланд, мг/дл	1016	2004–2005	Прямое измерение (Hitachi)
Ahmadi S.A. [18]	2008	$\text{ОХС} / 1,19 + \text{ТГ} / 1,9 - \text{ХС-ЛВП} / 1,1 - 38$	Иран, мг/дл	230	2002–2003	Прямое измерение (Technicon)
Puavilai W. [19]	2009	$\text{ОХС} - \text{ХС-ЛВП} - (\text{ТГ} / 6)$	Таиланд, мг/дл	999	–	Прямое измерение (Hitachi)
Chen Y. [20]	2010	$(\text{ОХС} - \text{ХС-ЛВП}) \times 0,9 - \text{ТГ} \times 0,1$	Китай, мг/дл	2180	–	Прямое измерение (Hitachi)
Vujovic A. [21]	2010	$\text{ОХС} - (\text{ТГ} / 6,85) - \text{ХС-ЛВП}$	Сербия, мг/дл	2053	2007–2008	Прямое измерение (Kyowa Medex)
Chowdhury N. [22]	2013	$\text{ОХС} - \text{ТГ} / 5 - \text{ХС-ЛВП} + 15,3 \times (\text{ТГ} / \text{ОХС}) - 2,4$	Бангладеш, мг/дл	1052	2011	Прямое измерение (Olympus AU400)
de Cordova C.M. [23]	2013	$0,75 \times (\text{ОХС} - \text{ХС-ЛВП})$	Бразилия, мг/дл	10664	2000–2002	Прямое измерение (Wako)
Martin S.S. [24]	2013	$\text{ОХС} - \text{ХС-ЛВП} - (\text{ТГ} / \text{корректируемый множитель})$	США, мг/дл	1350908	2009–2011	Вертикальное аналитическое центрифугирование
Dansethakul P. [25]	2015	$0,9955 \times \text{ОХС} - 0,9853 \times \text{ХС-ЛВП} - 0,1998 \times \text{ТГ} + 7,1449$	Таиланд, мг/дл	1786	2008	Прямое измерение (Roche)
Hu C.Y. [26]	2015	$\text{ОХС} \times 0,75 - 0,6465$	Китай, мг/дл	21689	2010–2014	Прямое измерение (Wako)
Rasouli M. [27]	2017	$\text{ОХС} \times 0,75 - 0,5 \times \text{ХС-ЛВП} - 0,1 \times \text{ТГ}$	Иран, мг/дл	310	–	Прямое измерение (Pars Azmon Inc)
Saldaña Orejon I.M. [28]	2017	$0,974 \times \text{ОХС} - 0,160 \times \text{ТГ} - 0,968 \times \text{ХС-ЛВП} + 5,361$	Перу, мг/дл	4644	2015	Прямое измерение (Siemens)
Ghasemi A. [29]	2018	$\text{ОХС} - \text{ХС-ЛВП} - \text{ТГ} / 4$	Иран, мг/дл	5030	2012–2015	Прямое измерение (Pars Azmon Inc)
Ephraim R.K.D. [30]	2018	$\text{ОХС} - \text{ХС-ЛВП} - \text{ТГ} / 4$	Гана, ммоль/л	1518	2016–2017	Прямое измерение (URIT)
Molavi F. [31]	2020	$0,97 \times \text{ОХС} - 0,93 \times \text{ХС-ЛВП} - 0,19 \times \text{ТГ}$	Иран, мг/дл	3844	2015	Прямое измерение (Hitachi)
Sampson M. [32]	2020	$\text{ОХС} / 0,948 - \text{ХС-ЛВП} / 0,971 - (\text{ТГ} / 8,56 + \text{ТГ} \times \text{нелВП} / 2140 - \text{ТГ}^2 / 16100) - 9,44$	США, мг/дл	8656	1976–1999	β-квантификация
Bauer F. [33]	2021	$\text{ОХС} - \text{ХС-ЛВП} - \text{ТГ} / 7,98$	Германия, мг/дл	3514	2014–2019	Прямое измерение (Roche)
Choi R. [34]	2021	$\text{ОХС} - 0,87 \times \text{ХС-ЛВП} - 0,13 \times \text{ТГ}$	Южная Корея, мг/дл	7537	2017–2018	Прямое измерение (Roche)
Садовников П.С. [35]	2022	$\text{ХС-нелВП} - (\text{ТГ} / 3 - 0,14)$	РФ, ммоль/л	750000	2016–2020	Прямое измерение (Roche)
Jeong Y.W. [36]	2023	$0,94 \times \text{ОХС} - 0,94 \times \text{ХС-ЛВП} - 0,12 \times \text{ТГ}$	Южная Корея, мг/дл	18837	2009–2019	Прямое измерение (Hitachi)

ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС-ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-нелВП – холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности

в ЛОНП. Так, S.S. Martin и соавт. удалось организовать в Соединенных Штатах Америки (США) уникальный проект Very Large Database of Lipids (VLDB) [37], в рамках которого было проанализировано более 1 350 000 липидограмм за период с 2009 по 2011 г. Масштаб исследования превзошел аналогичные проекты, реализованные в других странах, и в результате была предложена достаточно громоздкая таблица, состоящая из 180 поправочных коэффициентов для разных уровней ТГ в исходной формуле Friedewald [24]. Метод Martin в связи с высокой степенью совпадения с референтными методами был рекомендован Американской ассоциацией сердца (American Heart Association, АНА) и Американской коллегией кардиологии (American College of Cardiology, ACC) к применению как альтернатива формуле Friedewald [38]. Это стимулировало исследователей к проверке таблиц Martin на локальных популяциях, которая показала разные результаты в зависимости от региона мира. Несмотря на то что большинство исследований подтвердило увеличенную точность формулы [39–41], существуют и данные о превосходстве формулы Friedewald для некоторых локальных популяций, например в Непале [42]. Для облегчения использования практическими врачами таблица Martin в настоящее время представлена и в режиме онлайн, что, к сожалению, ненамного увеличило удобство ее использования для расчета индивидуальных показателей ХС-ЛНП.

Более приближенным к современным представлениям о метаболизме липидов оказался расчетный метод M. Sampson и соавт. [32]. Формула Friedewald претерпела комплексное преобразование: к каждому члену уравнения добавлен корректирующий коэффициент, что по определению предполагает отсутствие обратного транспорта нативных ЛОНП в печень [13] и отсутствие влияния на уровень ТГ других факторов, например увеличения активности внепеченочной липопротеинлипазы [14]. Основными ограничениями формулы Sampson, по признанию ее авторов, является исходно однородная выборка с исключением данных, выпадающих за пределы 99-го перцентиля каждого показателя, и популяции с дислипидемией III типа, где отношение ХС-ЛОНП / ТГ > 0,33 [32]. Однако имеется и ряд публикаций, подтверждающих улучшенную точность этой формулы при определении целевых значений ХС-ЛНП для оценки сердечно-сосудистого риска [43, 44].

По результатам исследования при уровнях ТГ > 4,50 ммоль/л ни одно уравнение – Martin, Sampson или Friedewald – не показало

удовлетворительных значений по сравнению с референтным методом прямого определения [45]. Вместе с тем в данной работе, выполненной во Франции, обнаружено, что в состоянии натощак (n = 5826) уравнение Sampson было наиболее точным, так как показало самый высокий процент остаточной ошибки ниже 0,13 ммоль/л (67% против 57% и 63% при использовании уравнения Friedewald или Martin – Hopkins соответственно) и наиболее низкий уровень ошибочной классификации целевых значений ХС-ЛНП. Превосходство этого уравнения было менее выражено, когда рассматривалась концентрация ТГ < 4,5 ммоль/л. В состоянии после приема пищи (n = 1180) уравнение Martin – Hopkins было наиболее точным, показав самый высокий процент остаточной ошибки ниже 0,13 ммоль/л (73% против 39% и 57% при использовании уравнений Friedewald и Sampson соответственно) [45].

Различия в точности расчетного определения ХС-ЛНП имеют место и в рамках одной страны. Так, на территории Индии предлагается использовать уравнение Sampson вместо уравнения Friedewald [46], тогда как для популяции Южной Индии наилучшие результаты показало уравнение Martin [47].

Региональные отличия расчетных значений холестерина липопротеинов низкой плотности

Существует значительное число наблюдений, в которых отражены региональные отличия в расчетных значениях ХС-ЛНП [48, 49], обусловленные различными факторами: загрязнением воздуха [50], изменением физической активности [51, 52], сезонным изменением температуры на улице [53] и в помещениях [54], влиянием атмосферного давления и сезонным изменением влажности воздуха [49], культурными особенностями, связанными с изменением диеты во время праздников [55].

Средние уровни общего ХС (ОХС), скорректированные по полу и возрасту, варьировались от 4,58 ммоль/л в Республике Корея, где традиционная диета богата морепродуктами и овощами, до 5,40 ммоль/л в Австрии, что может быть связано с высоким уровнем потребления насыщенных жиров в рационе и ограниченной физической активностью. В ряде стран, включая Австрию, Германию, Словакию, Северную Македонию и Швейцарию, средние уровни ОХС превышали рекомендуемый Всемирной организацией здравоохранения порог 5,00 ммоль/л [56]. В США наблюдается тенденция к снижению ОХС



за последние десятилетия, но уровень ХС-ЛНП остается высоким из-за распространенности ожирения и метаболических заболеваний [57]. Средний популяционный уровень ОХС в африканских странах составляет 4 ммоль/л, хотя и там наблюдаются значительные региональные различия не только уровня ОХС, но и других липидных показателей, которые обусловлены как традиционными диетическими привычками, так и степенью урбанизации [57].

Динамика изменения популяционного уровня липидов разнонаправленна: если в Бельгии и Финляндии наблюдается значительное снижение уровня ОХС начиная с 1980-х гг., то Малайзия и Таиланд, напротив, показывают значительный рост, который составляет более чем 0,1 ммоль/л каждую декаду и у мужчин, и у женщин [58].

Для пакистанской популяции уравнение Friedewald, по мнению авторов работы [59], показавших, что в нем медианное смещение было наименьшим по сравнению с другими уравнениями, оказалось предпочтительным в отличие от тенденций глобальной литературы, выступающей за использование новых популяционно-ориентированных уравнений.

Y.W. Jeong и соавт. продемонстрировали преимущество собственной формулы расчета ХС-ЛНП для корейской популяции [36]. В исследовании использовались результаты Корейского национального обследования здоровья и питания с 2009 по 2019 г. с включением 18 837 субъектов с уровнями ХС липопротеинов высокой плотности, ТГ, ОХС и ХС-ЛНП, измеренными прямыми ферментативными методами. Авторы исходили из того, что, во-первых, прямое измерение ХС-ЛНП неэффективно с точки зрения затрат и времени, а во-вторых, уравнение Friedewald, выведенное на основании данных небольшой выборки североамериканских пациентов, не учитывало популяционные особенности липидных показателей для корейского населения. Было предложено новое уравнение оценки ХС-ЛНП для южнокорейцев с использованием утвержденных на национальном уровне статистических данных. Авторы сравнили 12 уравнений, разработанных в предыдущих исследованиях, с собственной формулой. В результате частота ошибочной классификации сердечно-сосудистого риска в соответствии с категориями NECP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III – Национальная образовательная программа по холестерину, группа по лечению взрослых III) в предложенной ими модели была достоверно

ниже по сравнению с другими и совпадала с прямым определением ХС-ЛНП [36].

Немногочисленные популяционные данные анализа точности формулы Friedewald в Российской Федерации (РФ) показали неоднозначные результаты: одни авторы отмечают, что расчет по формуле Friedewald характеризуется низкой воспроизводимостью и не отражает истинной концентрации аналита [60], а классификация пациентов по группам сердечно-сосудистого риска в 45% приводит к неверному заключению [61]. В других исследованиях, наоборот, получена высокая корреляция между прямым и расчетным по Friedewald методами определения ХС-ЛНП с разницей только у 9% пациентов [62].

Анализ 750 000 результатов обезличенных полных липидограмм пациентов европейской части РФ, выполненных в лабораторной службе «Хеликс» за период с 1 января 2016 по 31 декабря 2020 г. на анализаторах одного типа с едиными стандартами контроля качества, подтвержденными международными аудиторами, позволил нам создать расчетную формулу уровня ХС-ЛНП крови, основанную на линейной модели описания популяционных взаимоотношений циркулирующих ХС-ЛОНП и ХС, не входящего в состав липопротеинов высокой плотности [35]. Тестирование этой формулы на выборке 150 000 липидограмм выявило возможность рассчитывать ХС-ЛНП для популяции европейской части РФ в пределах допустимой ошибки в 96,12% случаев при значении ТГ от 0,1 до 30 ммоль/л, что превосходило по этим показателям формулы Friedewald, Martin и Sampson.

Перечень подобных исследований можно продолжить. Обширный объем данных о региональных различиях популяционных липидных показателей делает их не только предметом отдельного интереса, но и в известной мере объясняет далеко не единичные попытки приведения расчетных формул ХС-ЛНП в соответствие с локальными особенностями метаболизма липидов.

Клиническая релевантность расчетных формул холестерина липопротеинов низкой плотности

На региональном уровне общепризнанные ограничения формулы Friedewald привели к рекомендациям Американской ассоциации сердца и Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) использовать в клинической практике формулу Martin, а Национальный институт здоровья США (National Institutes of Health, NIH) и Канадское

общество клинической химии (Canadian Society of Clinical Chemist, CSCC) рекомендуют для собственных исследований формулу Sampson, которая получила название «формула NIH» [32, 63]. Согласно обновленным рекомендациям Польского общества лабораторной диагностики (Polish Society of Laboratory Diagnostics, PSLD) и Польской ассоциации липидов (Polish Lipid Association, PoLA), при первичном обращении пациента можно применять любые расчетные методы определения ХС-ЛНП, если в отчете указано, какой из них был использован, чтобы в дальнейшем эффективно контролировать результаты гиполипидемической терапии [64]. Другие авторы предлагают выбор между методами определения ХС-ЛНП в зависимости от причины дислипидемии. Например, при диабетической дислипидемии и метаболическом синдроме предпочтительно, по их мнению, уравнение Sampson или прямое определение [65]. Текущие клинические рекомендации РФ не включают какую-либо другую формулу, кроме формулы Friedewald¹.

В клинических многоцентровых рандомизированных исследованиях гиполипидемических препаратов последнего поколения, когда из-за большого количества повторных определений ХС-ЛНП в течение длительного периода предпочтение по финансовым причинам отдается расчетным методам, необходимость использования новых формул оказалась актуальной, так как при достижении низких целевых уровней липидов имеет место наибольшее искажение расчетов по Friedewald в зависимости от уровня ТГ. В программе клинических исследований ОДИСЕЙ ингибитора PCSK9 алирокумаба обнаружено преимущество «формулы NIH» не только в отношении уравнения Friedewald, но и по сравнению с методом Martin [66]. Напротив, ранее опубликованный анализ исследования FOURIER, в котором испытывался другой ингибитор PCSK9 – эволокумаб, показал, что при низких уровнях ХС-ЛНП по точности предпочтительнее усовершенствованная формула Martin – Hopkins [67]. В недавнем же исследовании взрослой популяции ЮАР с неконтролируемым диабетом ($n = 57\,165$) с использованием прямого ферментативного метода определения ХС-ЛНП и уравнений Sampson, Martin – Hopkins, Friedewald, Hattori и Anandaraja было показано, что формулу Martin – Hopkins можно применять вместо прямых методов, поскольку при этом с наименьшей вероятностью недооценивается сердечно-сосудистый

риск по сравнению с другими четырьмя формулами [68].

Заключение

Потребность клинической кардиологии в своевременной и надежной диагностике атерогенных дислипидемий, равно как и в постоянном контроле эффективности гиполипидемической терапии, основанной на точном и безусловном достижении все более жестких целевых уровней ХС-ЛНП, значительно возросла в последние десятилетия. Этим объясняется постоянный интерес к совершенствованию качества и улучшению доступности лабораторных методов определения липидных показателей.

Подавляющее большинство исследователей придерживается мнения о том, что разработанная более 50 лет назад расчетная формула Friedewald недостаточно точно отражает реальные уровни ХС-ЛНП при популяционных и индивидуальных исследованиях липидного профиля и не может использоваться в рутинной практике при уровне ТГ выше 4,5 ммоль/л, а ее точность ощутимо снижается уже при уровне ТГ выше 1,7 ммоль/л. Это привело к внедрению новых подходов к созданию модифицированных методов и формул расчета ХС-ЛНП, основанных на непостоянстве соотношения ТГ и ХС в ЛОНП. Вместе с тем обзор текущих публикаций свидетельствует о продолжении активной дискуссии по этой проблеме. Этот процесс стимулируется и получением дополнительных подтверждений того, что соотношение липидных фракций крови широко варьируется в зависимости от климатических, культурных и генетических факторов, которые определяют обоснованность тенденции к оптимизации расчетных значений ХС-ЛНП. Этим объясняется и неизбежный интерес исследователей к адекватной имплементации известных и новых расчетных приемов для увеличения точности определения уровня ХС-ЛНП в локальной популяции. В свою очередь, это прочно согласуется с необходимостью достижения целевых значений этого ключевого показателя эффективности антиатеросклеротической терапии, а также с необходимостью оптимизации своевременной диагностики и коррекции нарушений липидного обмена с целью адекватной оценки и снижения сердечно-сосудистого риска, исходя из территориальной и этнической гетерогенности населения. ©

¹ Нарушение липидного обмена. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/752_1 (дата обращения 03.01.2025).



Дополнительная информация

Финансирование

Работа выполнена на базе лаборатории микроангиопатических механизмов атерогенеза ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» в рамках реализации программы мегагрантов Правительства РФ по Соглашению от 30.06.2022 № 075-15-2022-1110.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

П.С. Садовников – дизайн статьи, поиск и анализ литературы, обработка исходного материала, написание текста; В.С. Гуревич – концепция статьи, анализ литературы, написание текста, редактирование и финальное утверждение рукописи. Оба автора прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

1. Maher V, Gallagher J, Agar R, Griffin D, Colwell N, O'Connor P, McAdam B, Tomkin G, Owens D, Ryan M, Tormey W, Durkan M. Abbreviated lipid guidelines for clinical practice: Based on ESC lipid guidelines 2019 and ESC cardiovascular disease prevention in clinical practice guidelines 2021. *Ir J Med Sci.* 2023;192(5):2151–2157. doi: 10.1007/s11845-023-03277-x.
2. Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A, Chapman MJ, Aakre KM, Baum H, Borén J, Bruckert E, Catapano A, Cobbaert C, Collinson P, Descamps OS, Duff CJ, von Eckardstein A, Hammerer-Lercher A, Kamstrup PR, Kolovou G, Kronenberg F, Mora S, Pulkki K, Remaley AT, Rifai N, Ros E, Stankovic S, Stavljenic-Rukavina A, Sypniewska G, Watts GF, Wiklund O, Laitinen P; European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: Consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(4):496–517. doi: 10.1515/cclm-2019-1253.
3. Miller WG, Myers GL, Sakurabayashi I, Bachmann LM, Caudill SP, Dziekonski A, Edwards S, Kimberly MM, Korzun WJ, Leary ET, Nakajima K, Nakamura M, Nilsson G, Shamburek RD, Vetrovec GW, Warnick GR, Remaley AT. Seven direct methods for measuring HDL and LDL cholesterol compared with ultracentrifugation reference measurement procedures. *Clin Chem.* 2010;56(6):977–986. doi: 10.1373/clinchem.2009.142810.
4. Nakamura M, Kayamori Y, Iso H, Kitamura A, Kiyama M, Koyama I, Nishimura K, Nakai M, Noda H, Dasti M, Vesper HW, Miyamoto Y. LDL cholesterol performance of beta quantification reference measurement procedure. *Clin Chim Acta.* 2014;431:288–293. doi: 10.1016/j.cca.2014.02.018.
5. Parvin M, Saiedullah M, Khan A, Rahman M, Islam S. Validation of the modified Friedewald's formula to calculate low-density lipoprotein cholesterol in Bangladeshi population. *J Bangladesh Coll Phys Surg.* 2012;30:141–144. doi: 10.3329/jbcps.v30i3.12463.
6. Mendes de Cordova CM, de Santa Helena ET, Galgowski C, Figueira VH, Setter GB, Markus MRP, Schmidt CO, Völzke H, Ittermann T. Evaluation of a new equation for LDL-c estimation and prediction of death by cardiovascular related events in a German population-based study cohort. *Scand J Clin Lab Invest.* 2018;78(3):187–196. doi: 10.1080/00365513.2018.1432070.
7. Krishnaveni P, Gowda VM. Assessing the validity of Friedewald's formula and Anandraja's formula for serum LDL-cholesterol calculation. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(12):BC01–DC04. doi: 10.7860/JCDR/2015/16850.6870.
8. Okada M, Matsui H, Ito Y, Fujiwara A, Inano K. Low-density lipoprotein cholesterol can be chemically measured: A new superior method. *J Lab Clin Med.* 1998;132(3):195–201. doi: 10.1016/s0022-2143(98)90168-8.
9. Bansal E, Kaur N. Does Friedewald formula underestimate the risk of ischemic heart disease? *Indian J Clin Biochem.* 2014;29(4):496–500. doi: 10.1007/s12291-013-0392-2.
10. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18(6):499–502.
11. Fredrickson DS, Levy RI, Lees RS. Fat transport in lipoproteins – an integrated approach to mechanisms and disorders. *N Engl J Med.* 1967;276(1):34–42 contd. doi: 10.1056/NEJM196701052760107.
12. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA.* 1984;251(3):351–364. doi: 10.1001/jama.1984.03340270029025.
13. DeLong DM, DeLong ER, Wood PD, Lippe K, Rifkind BM. A comparison of methods for the estimation of plasma low- and very low-density lipoprotein cholesterol. The Lipid Research Clinics Prevalence Study. *JAMA.* 1986;256(17):2372–2377.
14. Rao A, Parker AH, el-Sheroni NA, Babely MM. Calculation of low-density lipoprotein cholesterol with use of triglyceride/cholesterol ratios in lipoproteins compared with other calculation methods. *Clin Chem.* 1988;34(12):2532–2534.
15. Hattori Y, Suzuki M, Tsushima M, Yoshida M, Tokunaga Y, Wang Y, Zhao D, Takeuchi M, Hara Y, Ryomoto KI, Ikebuchi M, Kishioka H, Mannami T, Baba S, Harano Y. Development of approximate formula for LDL-cholesterol and LDL-cholesterol/apo B as indices of hyperapobetalipoproteinemia and small dense LDL. *Atherosclerosis.* 1998;138(2):289–299. doi: 10.1016/s0021-9150(98)00034-3.
16. Anandaraaj S, Narang R, Godeswar R, Lakshmy R, Talwar KK. Low-density lipoprotein cholesterol estimation by a new formula in Indian population. *Int J Cardiol.* 2005;102(1):117–120. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.05.009.
17. Teerakanchana T, Puavilai W, Suriyaprom K, Tungtrongchitr R. Comparative study of LDL-cholesterol levels in Thai patients by the direct method and using the Friedewald formula. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2007;38(3):519–527.
18. Ahmadi SA, Boroumand MA, Gohari-Moghaddam K, Tajik P, Dibaj SM. The impact of low serum triglyceride on LDL-cholesterol estimation. *Arch Iran Med.* 2008;11(3):318–321.
19. Puavilai W, Laorugpongse D, Deerochanawong C, Muthapongthavorn N, Srilert P. The accuracy in using modified Friedewald equation to calculate LDL from non-fast triglyceride: A pilot study. *J Med Assoc Thai.* 2009;92(2):182–187.
20. Chen Y, Zhang X, Pan B, Jin X, Yao H, Chen B, Zou Y, Ge J, Chen H. A modified formula for calculating low-density lipoprotein cholesterol values. *Lipids Health Dis.* 2010;9:52. doi: 10.1186/1476-511X-9-52.
21. Vujovic A, Kotur-Stevuljjevic J, Spasic S, Bujisic N, Martinovic J, Vujovic M, Spasojevic-Kalimanovska V, Zeljkovic A, Pajic D. Evaluation of different formulas for LDL-C calculation. *Lipids Health Dis.* 2010;9:27. doi: 10.1186/1476-511X-9-27.
22. Chowdhury N, Saiedullah M, Khan MA, Rahman MR. Comparison of modified Friedewald's formula to calculate low-density lipoprotein cholesterol in Bangladeshi population. *J Bangladesh Coll Phys Surg.* 2012;30:141–144. doi: 10.3329/jbcps.v30i3.12463.



- wald's formula with direct measurement of low-density lipoprotein cholesterol in Bangladeshi population. *Bangladesh Med Res Counc Bull.* 2013;39(3):120–123. doi: 10.3329/bmrcb.v39i3.20312.
23. de Cordova CM, de Cordova MM. A new accurate, simple formula for LDL-cholesterol estimation based on directly measured blood lipids from a large cohort. *Ann Clin Biochem.* 2013;50(Pt 1):13–19. doi: 10.1258/acb.2012.011259.
24. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Toth PP, Kwiterovich PO, Blumenthal RS, Jones SR. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. *JAMA.* 2013;310(19):2061–2068. doi: 10.1001/jama.2013.280532.
25. Dansethakul P, Thapanathamchai L, Saichanma S, Worachartcheewan A, Pidetcha P. Determining a new formula for calculating low-density lipoprotein cholesterol: Data mining approach. *EXCLI J.* 2015;14:478–483. doi: 10.17179/excli2015-162.
26. Hu CY, Lee CL, Sheu WH, Wang JS, Lee IT, Song YM, Fu CP, Ling JT, Li YF, Lin SY. A new formula for estimation of low-density lipoprotein cholesterol in an ethnic Chinese population. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53(11):1871–1879. doi: 10.1515/cclm-2014-1029.
27. Rasouli M, Mokhtari H. Calculation of LDL-cholesterol vs. direct homogenous assay. *J Clin Lab Anal.* 2017;31(3):e22057. doi: 10.1002/jcla.22057.
28. Saldaña Orejón IM, Benites Ricra MA, Chipana Huallpa JA. Derivación y validación de una ecuación para estimar el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad en una población de Lima, Perú. *Anales de la Facultad de Medicina.* 2017;78(1):41–48. doi: 10.15381/anales.v78i1.13020.
29. Ghasemi A, Asgari S, Hadaegh F, Kheirandish M, Azimzadeh I, Azizi F, Tohidi M. New modified Friedewald formulae for estimating low-density lipoprotein cholesterol according to triglyceride levels: Extraction and validation. *Endocrine.* 2018;62(2):404–411. doi: 10.1007/s12020-018-1685-2.
30. Ephraim RKD, Acheampong E, Swaray SM, Odame Anto E, Agbodzakey H, Adoba P, Oppong Afranie B, Nsenbah Batu E, Adu P, Ahenkorah Fondjo L, Sakyi SA, Amoah B. Developing a modified low-density lipoprotein (M-LDL-C) Friedewald's equation as a substitute for direct LDL-C measure in a Ghanaian population: A comparative study. *J Lipids.* 2018;2018:7078409. doi: 10.1155/2018/7078409.
31. Molavi F, Namazi N, Asadi M, Sanjari M, Motlagh ME, Shafiee G, Qorbani M, Heshmat R, Kelishadi R. Comparison common equations for LDL-C calculation with direct assay and developing a novel formula in Iranian children and adolescents: The CASPIAN V study. *Lipids Health Dis.* 2020;19(1):129. doi: 10.1186/s12944-020-01306-7.
32. Sampson M, Ling C, Sun Q, Harb R, Ashmaig M, Warnick R, Sethi A, Fleming JK, Otvos JD, Meeusen JW, Delaney SR, Jaffe AS, Shamburek R, Amar M, Remaley AT. A new equation for calculation of low-density lipoprotein cholesterol in patients with normolipidemia and/or hypertriglyceridemia. *JAMA Cardiol.* 2020;5(5):540–548. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0013.
33. Bauer F, Seibert FS, Rohn B, Babel N, Westhoff TH. Estimation of LDL cholesterol in chronic kidney disease. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28(12):1402–1408. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa003.
34. Choi R, Park MJ, Oh Y, Kim SH, Lee SG, Lee EH. Validation of multiple equations for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels in Korean adults. *Lipids Health Dis.* 2021;20(1):111. doi: 10.1186/s12944-021-01525-6.
35. Садовников ПС, Ольховик АО, Гуревич ВС. Расчетный метод определения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности на основании современной парадигмы метаболизма липидов. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2022;3(48):21–28. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.03.0003. Sadovnikov PS, Olkhovik AY, Gurevich VS. [Calculation method for the low-density lipoprotein cholesterol levels on the basis of the lipid metabolism modern paradigm]. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2022;3(48):21–28. Russian. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.03.0003.
36. Jeong YW, Koo JH, Huh JH, Kim YJ, Jeong H, Kim EY, Kang DR. Comparison of newly proposed LDL-cholesterol estimation equations. *J Korean Med Sci.* 2023;38(19):e145. doi: 10.3346/jkms.2023.38.e145.
37. Martin SS, Blaha MJ, Toth PP, Joshi PH, McEvoy JW, Ahmed HM, Elshazly MB, Swiger KJ, Michos ED, Kwiterovich PO, Kulkarni KR, Chimeria J, Cannon CP, Blumenthal RS, Jones SR. Very large database of lipids: Rationale and design. *Clin Cardiol.* 2013;36(11):641–648. doi: 10.1002/clc.22214.
38. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, de Ferranti S, Faiella-Tommasino J, Forman DE, Goldberg R, Heidenreich PA, Hlatky MA, Jones DW, Lloyd-Jones D, Lopez-Pajares N, Ndumele CE, Orringer CE, Peralta CA, Saaseen JJ, Smith SC Jr, Sperling L, Virani SS, Yeboah J. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;139(25):e1082–e1143. doi: 10.1161/CIR.0000000000000625. Erratum in: *Circulation.* 2019;139(25):e1182–e1186. doi: 10.1161/CIR.0000000000000698. Erratum in: *Circulation.* 2023;148(7):e5. doi: 10.1161/CIR.0000000000001172.
39. Ferrinho C, Alves AC, Bourbon M, Duarte S. Applicability of Martin-Hopkins formula and comparison with Friedewald formula for estimated low-density lipoprotein cholesterol in e_COR study population. *Rev Port Cardiol (Engl Ed).* 2021;S0870–2551(21)00241-9. English, Portuguese. doi: 10.1016/j.repc.2020.11.011.
40. Alpdemir M, Alpdemir MF. Comparison of Martin and Friedewald equation for estimated LDL-C in adults. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2021;49(8):619–626. doi: 10.5543/tkda.2021.90446.
41. Farheen F, Ambiger S, Jaalam K, Javali S. Martin's formula is best to calculate low-density lipoprotein cholesterol. *J Lab Physicians.* 2024;16:291–297. doi: 10.25259/JLP-2022-7-20-(1343).
42. Joshi BR, Rizal S. Comparative analysis between Martin's formula and Friedewald's formula with direct homogenous assay for estimating low density lipoprotein cholesterol level in Nepalese population. *J Nobel Med Coll.* 2021;10(1):36–41. doi: 10.3126/jonmc.v10i1.37944.
43. Cicero AFG, Fogacci F, Patrono D, Mancini R, Ramazzotti E, Borghi C, D'Addato S; BLIP Study group. Application of the Sampson equation to estimate LDL-C in children: Comparison with LDL direct measurement and Friedewald equation in the BLIP study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021;31(6):1911–1915. doi: 10.1016/j.numecd.2021.02.034.
44. Mănescu IB, Demian L, Dobreanu M. Low-density lipoprotein cholesterol gymnastics: Exploring the advantages and limitations of the Friedewald, Martin-Hopkins, and Sampson equations for personalized lipid management. *J Pers Med.* 2024;14(9):1000. doi: 10.3390/jpm14091000.
45. Vasse J, Lassartesse A, Marmontel O, Charrière S, Bouveyron C, Marrié N, Moulin P, Di Filippo M. Assessment of three equations to calculate plasma LDL cholesterol concentration in fasting and non-fasting hypertriglyceridemic patients. *Clin Chem Lab Med.* 2023;62(2):270–279. doi: 10.1515/cclm-2023-0360.
46. Dorairaj P, Hemnath C, Sreyan M, Kuppuswamy RV, Perumalraja R, Vijayakumar PG.



- Comparison of various low density lipoprotein cholesterol calculators: Is it time for the Friedewald equation to go in India? *J Assoc Physicians India*. 2024;72(9):e1–e5. doi: 10.59556/japi.72.0645.
47. Ramesh J, Selvarajan S, Krishnamurthy S, Koppula Sathyamoorthy S, Senthil Kumar D. Evaluation of 13 formulae for calculated LDL-C using direct homogenous assay in a South Indian population. *J Appl Lab Med*. 2024;9(5):963–977. doi: 10.1093/jalm/jfae048.
 48. Samuel C, Park J, Sajja A, Michos ED, Blumenthal RS, Jones SR, Martin SS. Accuracy of 23 equations for estimating LDL cholesterol in a clinical laboratory database of 5,051,467 patients. *Glob Heart*. 2023;18(1):36. doi: 10.5334/gh.1214.
 49. Kuzmenko NV, Shchegolev BF. Dependence of seasonal dynamics in healthy people's circulating lipids and carbohydrates on regional climate: Meta-analysis. *Indian J Clin Biochem*. 2022;37(4):381–398. doi: 10.1007/s12291-022-01064-6.
 50. Zhang Y, Shi J, Ma Y, Yu N, Zheng P, Chen Z, Wang T, Jia G. Association between air pollution and lipid profiles. *Toxics*. 2023;11(11):894. doi: 10.3390/toxics11110894.
 51. Honda H, Igaki M, Komatsu M, Tanaka S-i. Association between physical activity and seasonal variations in metabolic and vascular function in adults. *Endocrines*. 2021;2(2):150–159. doi: 10.3390/endocrines2020015.
 52. Ramirez-Jimenez M, Morales-Palomo F, Ortega JF, Moreno-Cabañas A, Guio de Prada V, Alvarez-Jimenez L, Mora-Rodriguez R. Effects of exercise training during Christmas on body weight and cardiometabolic health in overweight individuals. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(13):4732. doi: 10.3390/ijerph17134732.
 53. Ma X, Yan H, Zhang H, Wang M, Zhang Q, Zhou X. Progress in the seasonal variations of blood lipids: A mini-review. *Lipids Health Dis*. 2020;19(1):108. doi: 10.1186/s12944-020-01237-3.
 54. Umishio W, Ikaga T, Kario K, Fujino Y, Suzuki M, Hoshi T, Ando S, Yoshimura T, Yoshino H, Murakami S. Association between indoor temperature in winter and serum cholesterol: A cross-sectional analysis of the smart wellness housing survey in Japan. *J Atheroscler Thromb*. 2022;29(12):1791–1807. doi: 10.5551/jat.63494.
 55. Wang D, Zou Y, Li H, Yu S, Xia L, Cheng X, Qiu L, Xu T. Data mining: Traditional spring festival associated with hypercholesterolemia. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):526. doi: 10.1186/s12872-021-02328-4.
 56. Martin SS, Niles JK, Kaufman HW, Awan Z, Elgaddar O, Choi R, Ahn S, Verma R, Nagara-
jan M, Don-Wauchope A, Gurgel Castelo MHC, Hirose CK, James D, Truman D, Todorovska M, Momirovska A, Pivovarniková H, Rákociová M, Louzao-Gudin P, Batu J, El Banna N, Kapoor H. Lipid distributions in the Global Diagnostics Network across five continents. *Eur Heart J*. 2023;44(25):2305–2318. doi: 10.1093/eurheartj/ehad371.
 57. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, Singh GM, Gutierrez HR, Lu Y, Bahalim AN, Farzadfar F, Riley LM, Ezzati M; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index). National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*. 2011;377(9765):557–567. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62037-5.
 58. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Repositioning of the global epicentre of non-optimal cholesterol. *Nature*. 2020;582(7810):73–77. doi: 10.1038/s41586-020-2338-1.
 59. Hashmi SB, Ahmed S, Hashmi S, Bux R, Siddiqui I. Choosing the right equation for calculating indirect LDL-Cholesterol (LDL-C) in adult Pakistani population: Evaluation of seven equations using big data analytics. *Pract Lab Med*. 2024;41:e00418. doi: 10.1016/j.plabm.2024.e00418.
 60. Островский ОВ, Веровский ВЕ, Лучинин ДН, Мурзина НП. Анализ холестерина ЛПНП – 80 лет совершенствования. Итог: клиническое решение зависит от выбора аналитической процедуры? Медицинский алфавит. 2014;3(15):48–50. Ostrovsky OV, Verovsky VE, Luchinin DN, Murzina NP. [Analysis of LDL-cholesterol – 80 years of cultivation. Bottom line: a clinical decision depends on the choice of the analytical procedure?]. *Medical alphabet*. 2014;3(15):48–50. Russian.
 61. Островский ОВ, Веровский ВЕ, Салогубова МГ, Твердова ВО, Лучинин ДН. Изменение порогов принятия клинических решений в связи с внедрением в лабораторную практику прямого определения холестерина липопротеинов низкой плотности. Клиническая лабораторная диагностика. 2012;(2):13–15. Ostrovsky OV, Verovsky VE, Salogubova MG, Tverdova VO, Luchinin DN. [Changes in clinical decision thresholds associated with the implementation of direct low-density lipoprotein cholesterol determination in laboratory practice]. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2012;(2):13–15. Russian.
 62. Веровский ВЕ, Островский ОВ, Панина АА, Няхина ЕА, Шушкова ИГ. Сравнительный анализ результатов прямого измерения и расчетного определения холестерина липопротеинов низкой плотности. Атеросклероз и дислипидемии. 2024;1(54):29–36. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.01.0004. Verovsky VE, Ostrovsky OV, Pанина АА, Nyakhina EA, Shushkova IG. [Comparative analysis of the results of direct measurement against calculated determination of low-density lipoprotein cholesterol]. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2024;1(54):29–36. Russian. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.01.0004.
 63. White-Al Habeeb NMA, Higgins V, Venner AA, Bailey D, Beriault DR, Collier C, Adeli K; Canadian Society of Clinical Chemists Working Group on Reference Interval Harmonization. Canadian Society of Clinical Chemists Harmonized Clinical Laboratory Lipid Reporting Recommendations on the Basis of the 2021 Canadian Cardiovascular Society Lipid Guidelines. *Can J Cardiol*. 2022;38(8):1180–1188. doi: 10.1016/j.cjca.2022.03.019.
 64. Solnica B, Sygitowicz G, Sitkiewicz D, Jóźwiak J, Kasperczyk S, Broncel M, Wolska A, Odrowąż-Sypniewska G, Banach M. 2024 Guidelines of the Polish Society of Laboratory Diagnostics and the Polish Lipid Association on laboratory diagnostics of lipid metabolism disorders. *Arch Med Sci*. 2024;20(2):357–374. doi: 10.5114/aoms/186191.
 65. Martins J, Steyn N, Rossouw HM, Pillay TS. Best practice for LDL-cholesterol: When and how to calculate. *J Clin Pathol*. 2023;76(3):145–152. doi: 10.1136/jcp-2022-208480.
 66. Ginsberg HN, Rosenson RN, Hovingh GK, Lettierce A, Samuel R, Poulouin Y, Cannon CP. LDL-C calculated by Friedewald, Martin-Hopkins, or NIH equation 2 versus beta-quantification: Pooled alirocumab trials. *J Lipid Res*. 2022;63(1):100148. doi: 10.1016/j.jlcr.2021.100148.
 67. Martin SS, Giugliano RP, Murphy SA, Wasserman SM, Stein EA, Ceška R, López-Miranda J, Georgiev B, Lorenzatti AJ, Tikkanen MJ, Sever PS, Keech AC, Pedersen TR, Sabatine MS. Comparison of low-density lipoprotein cholesterol assessment by Martin/Hopkins estimation, Friedewald estimation, and preparative ultracentrifugation: Insights from the FOURIER trial. *JAMA Cardiol*. 2018;3(8):749–753. doi: 10.1001/jamacardio.2018.1533.
 68. Steyn N, Muller Rossouw H, Pillay TS, Martins J. Comparability of calculated LDL-C with directly measured LDL-C in selected paediatric and adult cohorts. *Clin Chim Acta*. 2022;537:158–166. doi: 10.1016/j.cca.2022.10.003.



Calculation formulas for low density lipoprotein cholesterol in cardiological practice: the more, the better?

P.S. Sadovnikov¹ • V.S. Gurevich^{1, 2, 3}

Monitoring of low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels is a key element of anti-atherogenic therapy in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases, especially those at high and very high risk. The target LDL-C levels (< 1.8 mmol/L for high risk and < 1.4 mmol/L for very high risk) are important indicators for quality of medical care. Traditionally, the Friedewald formula has been used to estimate LDL-C, but its accuracy is limited when triglyceride (TG) levels exceed 4.5 mmol/L. This article reviews current approaches to optimization of the LDL-C calculation formulas, their applicability in clinical practice, and regional variations.

The Friedewald formula, proposed in 1972, has long been the primary method for LDL-C estimation. However, its limitations, particularly at high TG levels, have led to the development of alternative formulas, such as the Martin method and the Sampson formula. The Martin method, based on the analysis of over 1.35 million lipid profiles, suggests the use of correction factors depending on TG levels. The Sampson formula, which accounts for complex metabolic processes, demonstrates high accuracy, especially at TG levels < 4.5 mmol/L.

There are regional variations in lipid levels associated with climatic, cultural, and genetic factors. For example, in South Korea, a formula tailored to the local population has been proposed, showing higher accuracy compared to the Friedewald formula. In the Russian Federation, a formula based on the analysis of 750,000 lipid profiles has been developed, demonstrating high accuracy across a wide range of TG levels (0.1–30 mmol/L). These studies highlight the need to adapt calculation methods to local populations.

In clinical practice, the choice of LDL-C calculation method depends on the study objectives and clinical characteristics of the disease. The American Heart Association (AHA) recommends the Martin method, while the National Institute of Health (NIH) favors the Sampson formula. In Russia, the Friedewald formula is still used, although its accuracy is questioned. In multicenter studies of lipid-lowering drugs, newer formulas are preferred, such as the NIH formula, which has shown high accuracy at low LDL-C levels. The need for accurate LDL-C determination to assess the cardiovascular risk and monitor the treatment efficacy drives the development of new calculation methods. The Friedewald formula, despite its widespread use, is less accurate than modern methods, especially at high TG levels. Optimization of the formulas to account for regional population characteristics seems an important step toward improvement of the quality of diagnosis and treatment of atherosclerotic diseases.

Key words: Friedewald formula, calculated low-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, cardiovascular diseases, risk factors

For citation: Sadovnikov PS, Gurevich VS. Calculation formulas for low-density lipoprotein cholesterol in cardiological practice: the more, the better? Almanac of Clinical Medicine. 2025;53(1):43–52. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-005.

Received 25 December 2024; revised 17 February 2025; accepted 4 March 2025; published online 17 March 2025

Funding

The work was performed in the Laboratory for the Study of Microangiopathic Mechanisms of Atherogenesis, Saint Petersburg State University, as a part of the mega-grant program of the Government of the Russian Federation according to the Agreement # 075-15-2022-1110 from 30.06.2022.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contribution

P.S. Sadovnikov, the paper design, literature search and analysis, data management, text writing; V.S. Gurevich, the paper concept, literature analysis, text writing, text editing, approval of the final version of the manuscript. Both authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Pavel S. Sadovnikov – Research Assistant, Laboratory of Microangiopathic Mechanisms of Atherogenesis, Medical Institute¹, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6022-5709>
✉ Ul. Parashutnaya 61–4, Saint Petersburg, 197350, Russian Federation.
E-mail: sadovnikovps@gmail.com

Victor S. Gurevich – MD, PhD, Head of the Atherosclerosis Department, Medical Institute¹; Professor, Department of Hospital Therapy and Cardiology²; Head of the Center for Atherosclerosis and Lipid Metabolism Disorders³, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-444X>.
E-mail: atermed122@gmail.com

¹ Saint Petersburg State University; Universitetskaya naberezhnaya 7–9, Saint Petersburg, 199034, Russian Federation

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; ul. Kirochnaya 41, Saint Petersburg, 191015, Russian Federation

³ North-Western District Research and Clinical Centre of the Federal Medical and Biological Agency named after L.G. Sokolov; pr. Kultury 4, Saint Petersburg, 194291, Russian Federation

