



ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2021 | № 14

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



КАРДИОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ • SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

CARDIOLOGY



Учредитель и издатель:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор:

Айдар Ишмухаметов, чл.-корр. РАН,
д.м.н., профессор

Редакция:

Ответственный за выпуск: Ксения Кириллова

Ведущие редакторы: Людмила Головина,
Ирина Филиппова, Юлия Чередниченко,
Наталья Шпынова

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Сергей Палилов, Янина
Шаповалова, Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:

Марина Ткачева
podpiska@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер©

Адрес учредителя и редакции:

105005, Россия, г. Москва,
набережная Академика Туполева, дом 15, корп. 2
remedium@remedium.ru

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25

(многоканальный).

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»:

<https://remedium.ru>

Сайт журнала: <https://www.med-sovet.pro>

Издание зарегистрировано в Федеральной
службе по надзору в сфере массовых
коммуникаций, связи и охраны культурного
наследия.

Свидетельство о регистрации
ПИ №ФС77-30814 от 26.12.2007.

Каталог Пресса России –
подписной индекс 88144.

Каталог Почты России –
подписной индекс П5802.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых на-
учных журналов ВАК РФ. Авторские материалы
не обязательно отражают точку зрения редак-
ции. Воспроизведение материалов допускается
в соответствии с лицензией Creative Commons
BY-NC-ND.

Редакция не несет ответственности за содер-
жание рекламных материалов.

Печать: ООО «Графика»

Адрес: Москва, ул. Новолесная, 5.

Дата выхода в свет 30 сентября 2021 г.

Тираж 40 000 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 21 выпуск в год

Цель журнала «Медицинский совет» – участие в последипломном образовании врачей пу-
тем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной
аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер по-
священ одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийско-
му конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушер-
ство и гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия,
Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал
публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам раз-
личных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным ис-
следованиям и фундаментальным научным работам, обзоры, лекции, описания клинических
случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам медицины.
Журнал ориентирован на практикующих врачей как общего профиля, так и узких специалистов.
В журнал поступают статьи из всех профильных медицинских учреждений Российской Фе-
дерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партне-
рами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со спе-
циалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки,
Америки и Австралии.

Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Статьи, пришедшие в редак-
цию на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публи-
куются в журнале на русском языке, а оригинальная (англоязычная) версия статьи разме-
щается на сайте журнала. Лучшие по мнению редакционного совета русскоязычные статьи
переводятся на английский язык и публикуются на сайте журнала.

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

№1	Педиатрия <i>Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	28.02.2021
№2	Неврология/ревматология <i>Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	28.02.2021
№3	Акушерство и гинекология <i>Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович</i>	31.03.2021
№4	Терапия <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	31.03.2021
№5	Гастроэнтерология <i>Гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович</i>	30.04.2021
№6	Оториноларингология <i>Гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович</i>	30.04.2021
№7	Эндокринология <i>Гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна</i>	30.04.2021
№8	Дерматология/косметология <i>Гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна</i>	31.05.2021
№9	Онкология <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i> при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.06.2021
№10	Неврология/ревматология <i>Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	30.06.2021
№11	Педиатрия <i>Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	30.06.2021
№12	Поликлиника <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	31.07.2021
№13	Акушерство и гинекология <i>Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович</i>	30.09.2021
№14	Кардиология <i>Гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович</i>	30.09.2021
№15	Гастроэнтерология <i>Гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич</i>	30.09.2021
№16	Пульмонология <i>Гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич</i>	31.10.2021
№17	Педиатрия <i>Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	31.10.2021
№18	Оториноларингология <i>Гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович</i>	30.11.2021
№19	Неврология/ревматология <i>Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	30.11.2021
№20	Онкология <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i> при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2021
№21	Поликлиника <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	30.12.2021

Главный редактор журнала:

Ишмухаметов Айдар Айратович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Главный редактор номера:

Напалков Дмитрий Александрович, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Редакционный совет:

Авдеев С.Н., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (Москва, Россия) (*ревматология*)

Амарян Г.Г., д.м.н., Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци (Ереван, Армения) (*педиатрия*)

Андреев Д.Н., к.м.н., Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Белюсцова Е.А., д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Блохин Б.М., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт клинической хирургии Российского национального исследовательского университета им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*хирургия*)

Иван Ванденплас (Yvan Vandenplas), доктор медицины, профессор, Университетская клиника Брюсселя (Брюссель, Бельгия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Визель А.А., д.м.н., профессор, Казанский государственный медицинский университет (Казань, Россия) (*пульмонология*)

Вялова А.А., д.м.н., профессор, Оренбургский государственный медицинский университет (Оренбург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Гарашенко Т.И., д.м.н., профессор, Научно-клинический Центр оториноларингологии; Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Гасилина Е.С., д.м.н., Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*педиатрия*)

Гнусев С.Ф., д.м.н., профессор, Тверской государственный медицинский университет (Тверь, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Демидова Т.Ю., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Доля О.В., д.м.н., профессор, Московской научно-практической центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Жукова О.В., д.м.н., профессор, Российский университет дружбы народов; Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, Государственный научный центр «Институт иммунологии» (Москва, Россия) (*иммунология*)

Камилова А.Т., д.м.н., профессор, Ташкентский институт усовершенствования врачей; Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии (Ташкент, Узбекистан) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Каторкин С.Е., д.м.н., Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*хирургия*)

Колачек Сания (Sanja Kolacek, Kolaček, Sanja), больница Загреб (Загреб, Хорватия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Королева И.А., д.м.н., профессор, Многопрофильная клиника РЕАВИЗ (Самара, Россия) (*онкология*)

Корсунская И.М., д.м.н., профессор, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Крюков А.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Кузденбаева Р.С., академик НАН РК, д.м.н., профессор, Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий (Алматы, Республика Казахстан) (*клиническая фармакология*)

Курушина О.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*неврология*)

Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Мазуров В.И., академик РАН, д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*ревматология*)

Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Меркулова Е.П., д.м.н., Белорусская медицинская академия последипломного образования (Минск, Республика Беларусь) (*оториноларингология*)

Мизерничий Ю.Л., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; Детский научно-практический пульмонологический центр (Москва, Россия) (*пульмонология, педиатрия*)

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, Центральная государственная медицинская академия (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Михин В.П., д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия) (*кардиология*)

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*ревматология*)

Недогода С.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*кардиология*)

Никитина И.Л., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Парфенов В.А., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*неврология*)

Рачин А.П., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии (Москва, Россия) (*неврология*)

Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*онкология*)

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*оториноларингология*)

Савино Франческо (Francesco Savino), д.м.н., профессор, Университет Триеста – XXI Цикл (Турин, Италия) (*педиатрия*)

Салухов В.В., д.м.н., Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия) (*терапия, эндокринология*)

Свиштушкин В.М., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Семиглазов В.Ф., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*онкология*)

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российской общества акушеров-гинекологов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Синопальников А.И., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Сухих Т.Г., академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Сушков С.А., к.м.н., доцент, Витебский государственный медицинский университет (Витебск, Беларусь) (*хирургия*)

Таранушко Т.Е., д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия) (*педиатрия*)

Трухан Д.И., д.м.н., доцент, Омский государственный медицинский университет (Омск, Россия) (*терапия*)

Фассахов Р.С., д.м.н., профессор, Казанский (Приволжский) федеральный университет; Институт фундаментальной медицины и биологии; Центр медицины и фармации (Казань, Россия) (*аллергология, иммунология*)

Фриго Н.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Хилькевич Е.Г., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Шляхто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова; генеральный директор, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

Явелов И.С., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины (Москва, Россия) (*кардиология*)

**Editor in Chief of the Journal:**

Aydar A. Ishmukhametov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of RAS; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editor in Chief of the Issue:

Dmitriy A. Napalkov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editorial review board:

S.N. Avdeev, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

L.I. Alekseeva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

G.G. Amaryan, Dr. Sci. (Med.), Yerevan State Medical University named after Mkhit'ar Heratsi (Yerevan, Armenia) (*Pediatrics*)

D.N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia (*Gastroenterology*)

E.A. Belousova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

B.M. Blokhin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

V.Yu. Bogachev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Clinical Surgery Research Institute, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Surgery*)

Yvan Vandenplas, Dr. Sci. (Med.), Prof., Universitair Ziekenhuis Brussel (Brussels, Belgium) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

A.A. Vizev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia) (*Pulmonology*)

A.A. Vjalkova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

T.I. Garashchenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology; Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

E.S. Gasilina, Dr. Sci. (Med.), Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Pediatrics*)

S.F. Gnusayev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Tver State Medical University (Tver, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

T.Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

O.V. Dolya, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

O.V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia; Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Health Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

I.N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

N.I. Ilina, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Research Center Institute of Immunology (Moscow, Russia) (*Immunology*)

A.T. Kamilova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Tashkent Postgraduate Institute; Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics (Tashkent, Uzbekistan) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

S.E. Korkin, Dr. Sci. (Med.), Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Surgery*)

S. Kolacek (Kolaček, Sanja), Dr. Sci. (Med.), Prof., Referral Centre for Paediatric Gastroenterology and Nutrition, Children's Hospital Zagreb (Zagreb, Croatia) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

I.A. Koroleva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic REAVIZ (Samara, Russia) (*Oncology*)

I.M. Korsunskaya, Dr. Sci. (Med.), Prof., Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

A.I. Kryukov, Dr. Sci., Prof., Sverzhhevskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

R.S. Kuzdenbaeva, Acad. NAS RK, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Center for Expertise in Medicines and Medical Devices (Almaty, Republic of Kazakhstan) (*Clinical Pharmacology*)

O.V. Kurushina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Neurology*)

I.V. Maev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.I. Mazurov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Rheumatology*)

I.Yu. Melnikova, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

E.P. Merkulova, Dr. Sci. (Med.), Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Minsk, Republic of Belarus) (*Otorhinolaryngology*)

Yu.L. Mizernitskiy, Dr. Sci. (Med.), Honoured Healthcare Worker of the Russian Federation, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University; Children's Scientific and Practical Pulmonary Center (Moscow, Russia) (*Pulmonology, Pediatrics*)

O.N. Minushkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.P. Mikhin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University (Kursk, Russia) (*Cardiology*)

A.M. Mkrtumyan, Dr. Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

E.L. Nasonov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

S.V. Nedogoda, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Cardiology*)

I.L. Nikitina, Dr. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

A.P. Rachin, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology (Moscow, Russia) (*Neurology*)

I.G. Rusakov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Oncology*)

S.V. Ryazantsev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Honored Doctor of Russian Federation, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.A. Parfenov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Neurology*)

V.V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Military Medical Academy named after S.M. Kirov (St Petersburg, Russia) (*Therapy, Endocrinology*)

F. Savino, Dr. Sci. (Med.), Prof., University Hospital of the City of Health and Science of Turin (Turin, Italy) (*Pediatrics*)

V.M. Svishtushkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.F. Semiglazov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., N.N. Petrov National Medical Research Institute of Oncology; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Oncology*)

V.N. Serov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

M.V. Shestakova, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); National Medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

E.V. Shlyakhto, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First St Petersburg State Medical University; General Director Almazov National Medical Research Center (St Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

A.I. Sinopalnikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

G.T. Sukhikh, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Director of Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

S.A. Sushkou, MD, PhD Sci. (Med.), Assistant, Prof., Vitebsk State Medical University (Vitebsk, Belarus) (*Surgery*)

T.E. Taranushenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia) (*Pediatrics*)

D.I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Ass. Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia) (*Therapy*)

R.S. Fassakhov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan Federal University; Institute of Fundamental Medicine and Biology; Medicine and pharmacy center (Kazan, Russia) (*Allergology, Immunology*)

N.V. Frigo, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

E.G. Khilkevich, Dr. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

I.S. Yavelov, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Preventive Medicine (Moscow, Russia) (*Cardiology*)

Содержание

Новости. Открытия и события 8

Артериальная гипертензия

Зырянов С.К., Бутранова О.И., Гришин М.А.
Артериальная гипертензия: современные
достижения метабономики 10

Полякова О.А., Остроумова О.Д., Миронова Е.В.,
Долдо Н.М., Листратов А.И., Филиппова А.В.
Перспективы применения фиксированной
комбинации бисопролола и амлодипина в лечении
пациентов с постковидным синдромом 23

Летягина С.В., Баев В.М., Агафонова Т.Ю.
Гемодинамические эффекты комбинации
блокатора кальциевых каналов и ингибитора
ангиотензинпревращающего фермента
при физической нагрузке у мужчин с артериальной
гипертензией и хроническими заболеваниями вен 36

Дислипидемия

Константинова Е.В., Богданова А.А., Сагателян А.А.,
Ковайкин А.И., Першина Е.С., Гиляров М.Ю.
Особенности атеросклеротического поражения
в каротидных и коронарных артериях 44

Острый коронарный синдром

Воронина Л.П., Кеспелери Э.В., Ахминеева А.Х.,
Полунина О.С., Кузьмичев Б.Ю., Полунина Е.А.
Уровень белка Клото у пациентов с инфарктом
миокарда на фоне хронической обструктивной
болезни легких в зависимости от распространенности
поражения коронарных артерий 54

Брюханова И.А., Горбунова Е.В., Баковский К.В.,
Мамчур С.Е.
Особенности ведения больных с инфарктом
миокарда и электрокардиостимулятором 61

Антитромботическая терапия

Гиляревский С.Р., Бенделиани Н.Г., Голшмид М.В.,
Кузьмина И.М.
Систематические ошибки в выборе дозы прямых
пероральных антикоагулянтов: актуальность
проблемы и подходы к ее решению 68

Ройтман Е.В.
Восстановление функции эндотелия
при новой коронавирусной инфекции COVID-19
(обзор литературы) 78

Семиголовский Н.Ю., Мазуренко С.О.,
Шабалина М.О., Семиголовский С.Н.

Восьмилетнее наблюдение успешного исхода
массивной тромбоэмболии легочной артерии
с кардиогенным шоком 88

Коморбидный пациент

Суплотова Л.А., Судницына А.С., Романова Н.В.
Анализ качества жизни пациентов с сахарным
диабетом 1-го типа в реальной клинической
практике, получавших инсулин деглудек 96

Трухан Д.И.
Актуальность самоконтроля уровня глюкозы крови
в аспекте профилактики сердечно-сосудистых
осложнений у больных сахарным диабетом 104

Стаценко М.Е., Туркина С.В., Лопушкова Ю.Е.
Новые данные о хорошо известном препарате:
фокус на мельдоний 110

Фомина Е.С., Никифоров В.С.
Артериальная жесткость и диастолическая функция
левого желудочка у больных артериальной
гипертензией с наличием старческой астении 118

Демидова Т.Ю., Плахотная В.М.
Предиабет. Новая парадигма ранней профилактики
сердечно-сосудистых заболеваний 124

Гайсёнок О.В., Леонова М.В.
Индекс гетерогенности эритроцитов как биомаркер
тяжести хронической сердечной недостаточности
у пожилых пациентов 134

Багешева Н.В., Мордык А.В., Викторова И.А., Трухан Д.И.
Сердечно-сосудистая патология у пациентов
с впервые выявленным туберкулезом
и хронической обструктивной болезнью легких 142

Практика

Леонова М.В.
Эволюция полипрагмазии: соответствующая
и проблемная полипрагмазия,
выбор правильной стратегии и тактики 150

Мартirosян Л.П., Баландина И.А.
Толщина желудочков и межжелудочковой
перегородки у мужчин с избыточной массой тела
по данным эхокардиографии 158

Листратов А.И., Остроумова О.Д., Клепикова М.В.,
Алешкович Е.В.
Лекарственно-индуцированная гипокальциемия 164

Content

News, discoveries and events 8

Arterial hypertension

Zyryanov S.K., Butranova O.I., Grishin M.A.
 Arterial hypertension: modern advances
 in metabolomics 10

Polyakova O.A., Ostroumova O.D., Mironova E.V.,
 Doldo N.M., Listratov A.I., Filippova A.V.
 Prospects for the use of a fixed combination
 of bisoprolol and amlodipine in the treatment
 of patients with post-covid syndrome 23

Letyagina S.V., Baev V.M., Agafonova T.Yu.
 Hemodynamic effects of a combination of a calcium
 channel blocker and an angiotensin-converting
 enzyme inhibitor during exercise in men with arterial
 hypertension and chronic venous diseases 36

Dyslipidemia

Konstantinova E.V., Bogdanova A.A., Sagatelyan A.A.,
 Kovaikin A.I., Pershina E.S., Gilyarov M.Yu.
 Features of atherosclerosis in carotid
 and coronary arteries 44

Acute coronary syndrome

Voronina L.P., Kespleri E.V., Akhmineeva A.Kh.,
 Polunina O.S., Kuzmichev B.Yu., Polunina E.A.
 Klotho protein level in patients with myocardial
 infarction and chronic obstructive pulmonary
 disease in relation to the number of stenosis 54

Bryuhanova I.A., Gorbunova E.V., Bakovskiy K.V.,
 Mamchur S.E.
 Management of pacemaker patients
 after myocardial infarction 61

Antithrombotic therapy

Gilyarevskiy S.R., Bendeliani N.G., Golshmid M.V.,
 Kuzmina I.M.
 Systematic errors in the choice of the dose of direct
 oral anticoagulants: urgency of an issue
 and approaches to its solution 68

Roitman E.V.
 The recovery of endothelial function in novel
 coronavirus infection COVID-19 (review) 78

Semigolovskii N.Yu., Mazurenko S.O.,
 Shabalina M.O., Semigolovskii S.N.
 8-year follow-up of a successful outcome of massive
 pulmonary embolism with cardiogenic shock 88

Comorbid patient

Suplotova L.A., Sudnitsyna A.S., Romanova N.V.
 Analysis of the quality of life of patients with type 1
 diabetes mellitus in real clinical practice who received
 insulin degludec 96

Trukhan D.I.
 Relevance of self-control of blood glucose
 in the aspect of prevention of cardiovascular
 complications in patients with diabetes mellitus 104

Statsenko M.E., Turkina S.V., Lopushkova Yu.E.
 New data on well-known drug: focus on meldonium... 110

Fomina E.S., Nikiforov V.S.
 Arterial stiffness and diastolic function
 of the left ventricle in patients with arterial
 hypertension and frailty 118

Demidova T.Y., Plakhotnyaya V.M.
 Prediabetes. A new paradigm for early prevention
 of cardiovascular disease 124

Gaisenok O.V., Leonova M.V.
 Red blood cell distribution width
 as a biomarker of chronic heart failure severity
 in elderly patients 134

Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Viktorova I.A., Trukhan D.I.
 Cardiovascular pathology in patients with newly
 diagnosed tuberculosis and chronic obstructive
 pulmonary disease 142

Practice

Leonova M.V.
 The evolution of polypharmacy: appropriate
 and problematic polypharmacy, choosing
 the right strategy and tactics 150

Martirosyan L.P., Balandina I.A.
 The thickness of the ventricles and interventricular
 septum in males with overweight according
 to echocardiography 158

Listratov A.I., Ostroumova O.D., Klepikova M.V.,
 Aleshckovich E.V.
 Drug-induced hypocalcemia 164

Артериальная гипертензия: современные достижения метаболомики

С.К. Зырянов^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>, zyryanov_sk@rudn.university

О.И. Бутранова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7729-2169>, butranova-oi@rudn.ru

М.А. Гришин¹, 1042200212@rudn.university

¹ Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

² Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10

Резюме

Ранняя диагностика и эффективная фармакотерапия артериальной гипертензии являются актуальными задачами, значительный вклад в решение которых может внести метаболомика. Этиология артериальной гипертензии остается неизвестной для большей части пациентов с повышенным артериальным давлением; диагноз для 90% определяется как эссенциальная (первичная) гипертензия. Для данной популяции пациентов характерны нарушения путей метаболизма липидов, глюкозы, биогенных аминов и аминокислот, что находит проявление в виде гиперлипидемии, гипергликемии, снижения чувствительности к инсулину с возможным последующим развитием сахарного диабета второго типа. Изучение метаболомного профиля может дать ключ к определению метаболитов – маркеров гипертензии и способствовать эффективному развитию доклинической диагностики и определению групп риска, равно как и более полному пониманию этиологических и патогенетических механизмов повышения артериального давления. Осуществленные исследования указывают на существование характерных для пациентов с гипертензией метаболомных профилей, отличающих их от субъектов с нормотензией. Наиболее типичными являются случаи изменения содержания ряда аминокислот, полиненасыщенных жирных кислот, карнитинов, фосфатидилхолинов и ацилглицеринов.

Вариабельность ответа на гипотензивную терапию не позволяет достичь эффективного контроля величин артериального давления у значимой части пациентов. Особенности изменения метаболомного профиля на фоне приема препаратов различных фармакологических групп могут быть использованы для идентификации метаболитов – маркеров ответа на применение основных классов гипотензивных средств, а также маркеров развития побочных эффектов лекарственной терапии. Таким образом, индивидуализация фармакотерапевтического подхода на основе данных фармакометабономики может значительно повысить эффективность и безопасность гипотензивной терапии.

Настоящий обзор направлен на изучение основных групп метаболитов, определенных в опубликованных исследованиях в качестве предикторов развития гипертензии, а также метаболитов – маркеров ответа на гипотензивную терапию.

Ключевые слова: фармакометабомика, артериальная гипертензия, метаболомный профиль, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, диуретики

Для цитирования: Зырянов С.К., Бутранова О.И., Гришин М.А. Артериальная гипертензия: современные достижения метаболомики. *Медицинский совет.* 2021;(14):10–22. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-10-22>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Arterial hypertension: modern advances in metabolomics

Sergey K. Zyryanov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>, zyryanov_sk@rudn.university

Olga I. Butranova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7729-2169>, butranova-oi@rudn.ru

Mikhail A. Grishin¹, 1042200212@rudn.university

¹ Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

² City Clinical Hospital No. 24; 10, Pitzovaya St., Moscow, 127015, Russia

Abstract

Early diagnosis and effective pharmacotherapy of arterial hypertension are urgent problems, a significant contribution to the solution of which can be made by metabolomics. The etiology of hypertension remains unknown for the majority of patients with high blood pressure; the diagnosis for 90% is defined as essential (primary) hypertension. This population is characterized by disturbance of the metabolic pathways of lipids, glucose, biogenic amines and amino acids, which may manifest with hyperlipidemia, hyperglycemia, and insulin resistance with the possible subsequent development of type II diabetes mellitus. The study of the metabolomic signature can provide a clue to the identification of biomarkers of hypertension and contribute to the effective development of preclinical diagnosis and identification of risk groups, as well as a more complete understanding of the etiological and pathogenetic mechanisms of increased blood pressure. Published studies indicate the existence of metabolome characteristic of hypertensive patients, distinguishing them from normotensive subjects. The most typical are changes involving amino acids, polyunsaturated fatty acids, carnitines, phosphatidylcholines, and acylglycerols.

The variability of the response to antihypertensive therapy does not allow achieving effective control of blood pressure in a significant proportion of patients. The peculiarities of changes in the metabolome under the use of various pharmacological groups can be used to identify metabolite markers of the response to the main classes of antihypertensive drugs, as well as markers of the development of side effects of drug therapy. Thus, individualization of the pharmacotherapeutic approach based on pharmacometabolomics can significantly increase the efficacy and safety of antihypertensive therapy.

This review aims to study the main groups of metabolites identified in published trials as predictors of the development of hypertension, as well as metabolite markers of response to antihypertensive therapy.

Keywords: pharmacometabolomics, arterial hypertension, metabolomics signature, beta-blockers, ACE inhibitors, diuretics

For citation: Zyryanov S.K., Butranova O.I., Grishin M.A. Arterial hypertension: modern advances in metabolomics. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(14):10–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-10-22>.

Conflict of interest: authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Успешная фармакотерапия артериальной гипертензии (АГ) является основой снижения рисков развития сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, инсультов, нарушений ритма сердца, хронических заболеваний почек [1]. Доля эссенциальной, первичной гипертензии достигает среди пациентов 95% [2]. Генетические факторы оказывают доминирующее влияние на формирование моногенных форм гипертензии, в то время как полигенные формы, более распространенные, являются результатом активного взаимодействия факторов внешней среды и генетики [3]. Генотипирование может выявить полный перечень соответствующих данному уровню факторов, в то время как действие окружающей среды и образа жизни зафиксировать значительно сложнее. Ответ на гипотензивную терапию характеризуется достаточно высокой вариабельностью, зависящей во многом и от характеристик собственно организма пациента. В работе 2017 г. I.M. Schrover et al. было показано, что ответ на терапию алискиреном зависел от уровня индекса массы тела и уровня С-реактивного белка, гидрохлоротиазидом – от уровня ренина и частоты сердечных сокращений [4]. Полноценная оценка фенотипа пациента с АГ обладает значительным потенциалом в построении персонализированного подхода к фармакотерапии, но не является доступным методом в современной клинической практике. Возможным способом решения данного вопроса может явиться применение омиксных технологий, в частности метаболомики, науки, изучающей метаболом человека. Данные о человеческом метаболоме в настоящее время включают информацию о 115 518 метаболитах¹, молекулах, являющихся как непосредственными продуктами эндогенных реакций организма, кодируемыми геномом, так и экзогенными, поступающими из внешней среды с пищей, лекарственными препаратами, образующимися в результате жизнедеятельности микробиоты тела человека. Профиль метаболома здорового человека отличается от больного, при этом метаболомные отличия могут быть установлены значительно ранее клинически значимых симптомов, что делает метаболомику уникальным инструментом доклинической диагностики и потенциальной профилактики развития различных заболеваний [5].

Изменение профиля метаболома на фоне фармакотерапии является предметом изучения фармакометаболомики. Целью данной области науки является улучшение знания о механизмах действия лекарственных препаратов и повышение способности прогнозировать индивидуальные вариации ответа на фармакотерапию на основе изучения данных метаболитических профилей до лечения и после [6]. Изучение метаболома пациентов с АГ может быть ценным инструментом персонализированной медицины, способным как улучшить исходы лечения пациентов, так и дать более глубокое понимание молекулярных механизмов повышения артериального давления [7]. Настоящий обзор представляет данные исследований метаболитов у пациентов с АГ в сравнении со здоровыми, а также об изменении профиля метаболитов на фоне приема гипотензивной терапии.

МЕТАБОЛОМНЫЙ ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Изучение метаболитов, которые могут являться маркерами АГ и отражать патофизиологические процессы, лежащие в основе развития заболевания, может быть выполнено в исследованиях как проспективных, так и ретроспективных. В качестве исходных биологических образцов могут быть использованы слюна, моча, плазма и сыворотка крови. Основные аналитические платформы для определения малых молекул метаболитов включают ядерный магнитный резонанс (ЯМР) и масс-спектрометрию (МС). Потенциально определяемые метаболиты относятся к широкому спектру соединений, но чаще всего представлены липидами, органическими кислотами, углеводами, аминокислотами, нуклеотидами и стероидами. При идентификации возможного метаболита-биомаркера необходимо понимать, что как количественный, так и качественный состав метаболитов может значительно различаться в зависимости от возраста, пола, пищевых предпочтений и уровня физической активности пациента. Еще одним определяющим фактором является прием лекарственных препаратов. В исследованиях, изучающих метаболитический профиль пациентов с гипертензией в сравнении с популяцией с нормальным уровнем артериального давления (АД), идеальным условием является отсутствие как предшествующей, так и текущей гипотензивной терапии.

¹ Available at: <https://hmdb.ca/metabolites>.

Потенциальные метаболиты – маркеры артериальной гипертензии

В настоящее время доступны данные по достаточно широкому спектру метаболитов, которые могут быть использованы в качестве потенциальных биомаркеров АГ. Одной из наиболее изученных групп метаболитов являются аминокислоты. Во многих работах у пациентов с гипертензией продемонстрировано снижение уровня ряда аминокислот, включая незаменимые. По данным L. Zhong et al. [8], пациенты с гипертензией характеризовались значительным снижением уровней таких аминокислот, как валин, аланин, пировиноградная кислота, β -гидроксифенилаланин и метилгистидин ($p < 0,05$), при этом отмечалось значительное повышение содержания ЛПОНП, ЛПНП, молочной кислоты и ацетона ($p < 0,05$). H. Zhao et al. в 2018 г. установили, что изменения в метаболизме аминокислот имеют значение в развитии эссенциальной гипертензии, наибольший эффект был отмечен для нарушения метаболизма триптофана, цистеина, метионина и тирозина [9]. Модель диагностики АГ, основывающаяся на изменениях уровней аминокислот, была предложена Q. Bai et al. в 2018 г. и включала орнитин, глицин, деканоилкарнитин, отношения «орнитин/цитруллин», «фенилаланин/тирозин» и «3-гидроксиизовалерилкарнитин/октаноилкарнитин» [10]. Повышение уровней глицина, цитруллина и L-тирозина у пациентов с АГ было отмечено M. Yang et al., в работе которых тем не менее основными маркерами АГ были определены олеиновая кислота и миоинозитол [11]. Сравнительное изучение трех биологических жидкостей (моча, кровь, интерстициальная жидкость) у пациентов с АГ и нормотонией (когорта онкологических пациентов) позволило определить наборы специфических для каждого образца метаболитов. В интерстициальной жидкости было выявлено девять потенциальных метаболитных биомаркеров гипертензии (креатинин, пролин, пироглутамин, глицин, аланин, 1-метилгистидин, лизильная группа альбумина, треонин, липиды), в плазме – семь (креатинин, манноза, изобутират, глицин, аланин, лактат, ацетат), в моче – также семь (метилмалонат, цитруллин, фенилацетилглицин, фумарат, цитрат, 1-метилникотинамид, трансаконитат) [12]. Корреляция между повышенными уровнями АД и различными метаболитами была продемонстрирована K. Ameta et al. в 2017 г. Регрессионный анализ обнаружил отличную корреляцию в группе изолированного диастолического АД (ДАД): ДАД vs аланин ($R^2 = 0,35$), ДАД против аргинина ($R^2 = 0,56$), ДАД против метионина ($R^2 = 0,64$), ДАД по сравнению с пируватом ($R^2 = 0,78$), ДАД по сравнению с аденином ($R^2 = 0,77$) и ДАД по сравнению с урацилом ($R^2 = 0,73$). В группе пациентов с комбинированным повышенным систолическим (САД) и диастолическим АД (14 пациентов с АГ I стадии и 19 пациентов с АГ II стадии) линейная регрессия обнаружила следующие результаты: САД vs аланин ($R^2 = 0,39$), САД vs аргинин ($R^2 = 0,50$), САД vs метионин ($R^2 = 0,68$), САД vs пируват ($R^2 = 0,77$), САД vs аденин ($R^2 = 0,78$), САД vs урацил ($R^2 = 0,76$); ДАД vs аланин ($R^2 = 0,38$), ДАД vs аргинин ($R^2 = 0,50$), ДАД vs метионин ($R^2 = 0,59$), ДАД vs пируват ($R^2 = 0,69$), ДАД vs аденин ($R^2 = 0,73$), ДАД vs урацил ($R^2 = 0,69$) [13].

S. Dietrich в 2016 г. осуществил анализ 127 метаболитов с целью идентификации маркеров риска возникновения АГ. В работу была включена субкогорта исследования EPIC-Potsdam (1 116 участников без гипертензии на момент включения, период наблюдения 9,9 года, группа с развившейся гипертензией – 135 человек). Было выявлено шесть метаболитов, обладающих наибольшей ценностью для прогнозирования развития гипертензии. Более высокие концентрации серина, глицина и ацилалкилфосфатидилхолинов C42:4 и C44:3 были ассоциированы с более высоким прогнозом 10-летней выживаемости без АГ, в то время как уровень диацилфосфатидилхолинов C38:4 и C38:3 – с более низким прогнозом [14].

Связь метаболомного профиля и риска гипертензии оценивалась в работе Y. Nao et al. [15]. Исходная популяция включала 460 человек с оптимальными значениями АД ($<120/80$ мм рт. ст.). За 5 лет наблюдения АГ развилась у 55 субъектов, в анализ были включены данные 29 пациентов с развитием АГ и 29 с нормотонией (контроль). Среди 241 метаболита, идентифицированного в этом исследовании, значительные отличия между группами были установлены для 26 метаболитов, дальнейшая коррекция с учетом индекса массы тела, курения и употребления алкоголя позволила выделить 16 метаболитов, ассоциированных с риском развития гипертензии. Содержание аминокислот (включая треонин и фенилаланин) имело отрицательную связь с риском развития АГ (отношение шансов (OR) от 0,33 до 0,53). Повышение концентрации ликозы (продукт ферментации кишечной микрофлоры) имело связь с более высоким риском гипертензии.

Метаболиты – маркеры высоких значений систолического (САД) и диастолического давления (ДАД) были представлены в работе H. Kulkarni et al., анализировавшей 319 видов липидов у 1 192 участников (в рамках San Antonio Family Heart Study). Была продемонстрирована связь между уровнем диацилглицеринов (DG) в целом и подвидов DG 16:0/22:5 и DG 16:0/22:6 и значением систолического, диастолического и среднего артериального давления. Вероятность возникновения гипертензии измерялась в течение 7 767,42 человеко-лет. Исследование продемонстрировало потенциальную роль нарушения метаболизма диацилглицеринов в генезе АГ, что дает возможность их использования в качестве независимых биомаркеров гипертензии [16].

Возрастные отличия метаболомного профиля у пациентов с артериальной гипертензией

Возраст является одним из факторов, оказывающих значительное влияние на биохимические процессы в организме человека. Метаболомный профиль, характерный для АГ, может отличаться в различных возрастных группах. Анализ метаболитов – маркеров АГ у пациентов молодого возраста (мужчины) был осуществлен в работе L. Wang et al. в 2015 г. [17]. В исследование было включено 20 молодых людей с АГ ($26,7 \pm 8,6$ года, САД: $148,75 \pm 6,6$ мм рт. ст., ДАД: $98,1 \pm 6,7$ мм рт. ст.) и 20 здоровых добровольцев ($27,4 \pm 7,3$ года, САД: $119,6 \pm 9,4$ мм рт. ст., ДАД: $72,4 \pm 7,0$ мм рт. ст.). Результаты обнаружили

нарушения системного метаболизма (путей метаболизма пуринов, окислительного фосфорилирования, метаболизма глицеролипидов и биосинтеза жирных кислот). В работе продемонстрировано снижение у молодых пациентов с АГ содержания изолейцина, треонина, метионина, валина, лизина, триптофана, каприновой кислоты, а также повышение содержания мочевого кислоты, фумарата, аденина, глицерина и пироглифата.

Поиск маркеров прогрессирования АГ у пожилых пациентов был целью исследования Y.T. Lin et al. (исследуемая когорта, участники PIVUS (Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors Study), валидационная когорта – участники Uppsala Longitudinal Study of Adult Men (ULSAM)) [18]. Период наблюдения составил 5 лет, участники исследования PIVUS-70 (70-летние жители Уппсалы, Швеция) проходили обследование в 2001–2004 гг., участники PIVUS-75 (75-летние) – в 2006–2009 гг., PIVUS-80 (80-летние) – в 2011–2014 гг. В период наблюдения между PIVUS-70 и PIVUS-75 498 субъектов имели полные данные об уровнях АД в обоих исследованиях; у 476 из них выявлены исходные метаболомные данные (PIVUS-70). В период наблюдения между PIVUS-75 и PIVUS-80 263 участника прошли цикл измерений АД при обоих исследованиях, из них 259 имели метаболомные данные в PIVUS-75. Валидационная когорта (n = 222) включала данные об участниках исследования ULSAM, в качестве исходных данных использовались сведения четвертого цикла обследований (77-летние, период 1998–2001 гг.), в качестве контрольного наблюдения – данные пятого цикла (возраст участников ≈82 года, период 2003–2005 гг.). В исследуемой когорте среднее исходное значение САД/ДАД составило 144 (±19,7)/76 (±9,7) мм рт. ст.; изменение САД и ДАД за 5 лет наблюдения составило 3,7 (±15,8) и -0,5 (±8,6) мм рт. ст. Метаболиты, ассоциированные с изменением ДАД, включали церамид, триацилглицерин, общие глицеролипиды, олеиновую кислоту и эфир холестерина. Связи метаболитов с изменениями САД или стадией АГ не было выявлено. Идентифицированные в исследуемой когорте метаболиты были изучены в валидационной группе, результаты подтвердили связь диацилглицерина (36:2), моноацилглицерина (18:0) и двух глицеролипидов с изменением ДАД.

Гендерные отличия метаболомного профиля у пациентов с артериальной гипертензией

Гендерные отличия в наборе метаболитов – маркеров АГ были обнаружены в работе Y. Goïta et al. в 2020 г. [19]. Для пациентов с гипертензией мужского пола наиболее значимыми метаболитами были 65: тринадцать аминокислот и биогенных аминов (общий диметиларгинин, симметричный диметиларгинин, гистидин, метионин, лейцин, триптофан, треонин, спермидин, валин, орнитин, ацетил-орнитин, лизин и c4-OH-Pro), один ацилкарнитин (C4), 39 фосфатидилхолинов, пять лизофосфатидилхолинов и семь сфингомиелинов. Среди них для 12 (гистидин, лейцин, триптофан, метионин, валин, орнитин, лизин, спермидин и три лизофосфатидилхолина) было продемонстрировано снижение в срав-

нении с нормотензивными участниками исследования; для 53 – повышение. Для женщин маркеры гипертензии включали 75 метаболитов: 20 аминокислот и биогенных аминов (аргинин, общий диметиларгинин, симметричный диметиларгинин, ацетил-орнитин, транс- и цис-гидроксипролин стереоизомеры (t4-OH-Pro и c4-OH-Pro), глутамин, метионин, цитруллин, лизин, гистидин, тирозин, лейцин, изолейцин, фенилаланин, триптофан, кинуренин, спермин, таурин и альфа-аминоадипат), три ацилкарнитина (C12:0, C10:1 и C12:1), 44 фосфатидилхолина, два лизофосфатидилхолина и шесть сфингомиелинов. Снижение содержания было установлено для спермина и лизофосфатидилхолина C16:0. Общими чертами метаболомного профиля для обоих полов являлось повышение концентрации симметричного диметиларгинина и общего диметиларгинина [19].

Анализ метаболитов у 3 980 женщин – участниц исследования TwinsUK обнаружил наиболее значимые 15, продемонстрировавших независимую выраженную связь с уровнем артериального давления. Из них гексадекандионат (дикарбоновая кислота) обнаружил согласованную связь с уровнем АД (САД: β [95% ДИ], 1,31 [0,83–1,78], $p = 6,81 \times 10^{-8}$; ДАД: 0,81 [0,5–1,11], $p = 2,96 \times 10^{-7}$) и смертностью (отношение рисков [95% ДИ], 1,49 [1,08–2,05]; $p = 0,02$) [20].

Расовые отличия метаболомного профиля у пациентов с артериальной гипертензией

Расовые отличия в маркерах АГ были представлены в результатах работы С.М. Mels et al. [21]. Было выявлено 34 метаболита, отличающих черных пациентов с АГ от белых. Группа черных пациентов характеризовалась более низким уровнем потребления белка с пищей ($p < 0,001$), но вместе с тем более высокой концентрацией заменимых аминокислот в моче ($q \leq 0,05$). В моделях многофакторной регрессии была выявлена обратная корреляция между величинами центрального систолического давления черных пациентов и уровнями 4-гидроксипролина ($\beta = -0,24$; $p = 0,042$), аланина ($\beta = -0,29$; $p = 0,015$), глутамина ($\beta = -0,25$; $p = 0,028$), глицина ($\beta = -0,26$; $p = 0,027$), гистидина ($\beta = -0,30$; $p = 0,009$), серина ($\beta = -0,29$; $p = 0,012$). Аналогичная корреляция была обнаружена у черных пациентов между величиной центрального пульсового давления и содержанием аланина ($\beta = -0,31$; $p = 0,005$) и серина ($\beta = -0,26$; $p = 0,019$). В группе белых пациентов подобные корреляции не были обнаружены.

Y. Zheng et al. в 2013 г. оценивали маркеры возникновения АГ в популяции исходно нормотензивных афроамериканцев (n = 896, период наблюдения 10 лет, группа пациентов с развившейся АГ – 344 человека). Наиболее значимые результаты включили выявление связи между различиями в исходном уровне 4-гидроксилипурата (продукт жизнедеятельности микробиоты кишечника) и повышением на 17% риска возникновения гипертензии ($p = 2,5 \times 10^{-4}$). Также риск развития АГ был связан с профилем половых стероидов (отношение рисков наивысшего квинтиля к самому низкому, 1,72; 95% ДИ: 1,05–2,82; p для тенден-

ции = 0,03); стратифицированный анализ показал, что эта связь была одинаково выражена для обоих полов [22].

Возможный вклад в патогенез гипертензии со стороны нарушения путей метаболизма этанола посредством сдвига глобального соотношения НАДН/НАД⁺ был продемонстри-

рован в работе С.А. van Deventer et al., включавшей данные 25 черных мужчин [23].

В табл. 1 приведены сводные данные исследований, изучавших особенности метаболомного профиля, которые могут лечь в основу ранней диагностики АГ, в т.ч. на бессимптомной стадии.

● **Таблица 1.** Метаболомный профиль пациентов с артериальной гипертензией

● **Table 1.** Metabolomic profile of patients with arterial hypertension

Источник	Исследуемая популяция	Исследуемая жидкость	Потенциальные метаболомные маркеры гипертензии
[8]	Уйгуры: группа с АГ (n = 157), группа контроля – здоровые добровольцы (n = 99)	Плазма	Снижение: валин, аланин, пировиноградная кислота, иноза, p-гидроксифенилаланин, метилгистидин Повышение: ЛПОНП, ЛПНП, молочная кислота, ацетон
[9]	Пациенты с эссенциальной гипертензией (n = 75), здоровые добровольцы (n = 75)	Моча	Снижение: мелатонин, L-метионин, 3,4-дигидроксифенилгликоль, 5-гидроксииндолуксусная кислота, 2-аминооктановая кислота Повышение: кортолон, масляная кислота, o-тирозин, 5-гидроксигексановая кислота, 11-гидроксиандростерон
[10]	Пациенты с эссенциальной гипертензией (n = 87), здоровые добровольцы (n = 91)	Образцы высушенной крови	Снижение: глицин, октаоилкарнитин, деканоилкарнитин, лауроилкарнитин, тетрадецеоилкарнитин, глутарилкарнитин, децеоилкарнитин, 3-гидроксил-тетрадекаоилкарнитин, тетрадекадиеноилкарнитин, сукцинил-метилмалонилкарнитин, отношения глицин/аланин, фенилаланин/тирозин, тетрадецеоилкарнитин/пальмитоилкарнитин Повышение: отношения бутилкарнитин/октаоилкарнитин, 3-гидроксиизовалерилкарнитин/октаоилкарнитин, малонилкарнитин/декаоилкарнитин, декадиеноилкарнитин/декаоилкарнитин, орнитин/цитруллин, глутарилкарнитин/октаоилкарнитин, орнитин
[11]	Пациенты с эссенциальной гипертензией (n = 113), здоровые добровольцы (n = 15)	Плазма	Повышение: олеиновая кислота, мио-инозитол, цитруллин, D- (+) – галактоза, глицин, фруктоза, L-тирозин
[12]	Онкологические пациенты с гипертензией (n = 29), с нормотензией (n = 35)	Интерстициальная жидкость	Снижение: треонин, пироглутамат, пролин, аланин 1-метилгистидин, лизильная группа альбумина, глицин, липиды (CP2-C = C) Повышение: креатинин
		Плазма	Снижение: аланин, лактат, ацетат, глицин, орнитин Повышение: креатинин, манноза, изобутират
		Моча	Снижение: фумарат, цитрат, 1-метилникотинамид, трансаконитат Повышение: метилмалонат, цитруллин, фенилацетилглицин
[13]	Пациенты с эссенциальной гипертензией (n = 64), группа контроля (n = 59)	Сыворотка крови	Снижение: метионин, аланин, пируват, урацил, S-аденозил-метионин, аденин Повышение: аргинин, гомоцистеин, S-аденозил-гомоцистеин
[14]	Субкогорта исследования EPIC-Potsdam (на момент включения пациенты имели нормальный уровень давления, срок наблюдения 9,9 года, группа с возникновением гипертензии, n = 135; группа отсутствия гипертензии, n = 981), терапии на момент забора крови не получали		Снижение: серин, глицин, пролин, треонин, ацилалкилфосфатидилхолины C42:4 и C44:3 Повышение: диацилфосфатидилхолины C38:4 и C38:3
[15]	Исходная когорта, пациенты с нормальным уровнем давления, n = 460. Период наблюдения 5 лет. Группа с развившейся гипертензией (n = 29) и группа контроля (n = 29)	Сыворотка крови	Снижение: треонин, никотиноил глицин, фенилаланин, S-карбоксиметилцистеин, тирозин, аспарагиновая кислота, глицил-L-пролин, галактоза, метил-бета-D-галактопиранозид, дигидроксияцетон, мелецитоза, щавелевая кислота, тимол, норадреналин, 2-аминофенол, 2-метоксизэстрон, альфа-токоферол, октадеканол, 2-аминоэтантол Повышение: шикимовая кислота, малоновая кислота, метилмалоновая кислота, ликсоза, талоза

- **Таблица 1 (окончание).** Метаболомный профиль пациентов с артериальной гипертензией
- **Table 1 (ending).** Metabolomic profile of patients with arterial hypertension

Источник	Исследуемая популяция	Исследуемая жидкость	Потенциальные метаболомные маркеры гипертензии
[16]	Участники San Antonio Family Heart Study, n = 1 192 (7 140,17 человеко-лет наблюдения)	Плазма	<p>Маркеры высокого уровня САД: 6 видов липидов (фосфатидилинозитол 36:2) и 5 диацилглицеринов: DG 16:0/18:0, DG 16:0/20:3, DG 16:0/22:5, DG 16:0/22:6 и DG 18:0/22:4</p> <p>Маркеры высокого уровня ДАД: 8 видов липидов (3 вида моногексозилцерамидов: МНС 22:0, МНС 24:0 и 24:1; фосфатидилхолин PC 34:4; фосфатидилинозит PI 40:6; 3 вида диацилглицерина: DG 16:0/22:5, DG 16:1/18:1 и DG 18:0/18:1)</p> <p>Маркеры высокого среднего уровня АД: 10 видов липидов: МНС 24:0, МНС 24:1, PC 34:4, PI 34:1, PI 36:2, DG 16:0/18:0, DG 16:0/22:5, DG16:0/22:6, DG 16:1/18:1 и DG 18:0/20:4</p> <p>Маркеры высоких уровней одновременно САД, ДАД и среднего уровня АД: DG 16:0/22:5</p> <p>Маркеры риска развития артериальной гипертензии (средний период наблюдения ≈6 лет): фосфатидилэтанолламин 40:6 и диацилглицерины 16:0/22:5 и 16:0/22:6</p>
[17]	20 пациентов-мужчин с 1-й ст. артериальной гипертензией, не получавших гипотензивной терапии, и 20 здоровых добровольцев	Плазма	<p>Снижение: 13 аминокислот, включая изолейцин, треонин, метионин, валин, лизин, триптофан и каприновую кислоту</p> <p>Повышение: мочевая кислота, фумарат, аденин, глицерин и пироглюкаты</p>
[18]	Исследуемая когорта (n = 504, участники исследований PIVUS-70, PIVUS-75, PIVUS-80), валидационная когорта (n = 222, участники исследования ULSAM)	Плазма	<p>Положительная ассоциация изменений уровня диастолического давления и уровней церамидов (d18:1, C24:0), триацилглицеринов (C16:0, C16:1), общих глицеролипидов и олеиновой кислоты (C18:1) [9]</p> <p>Отрицательная ассоциация – для уровня холестеринэфира C16:0</p>
[19]	Женщины с гипертензией (n = 13), контрольная группа (n = 18)	Плазма крови	<p>Снижение: спермин, лизофосфатидилхолин aC16:0</p> <p>Повышение: 20 аминокислот и биогенных аминов (аргинин, общий диметиларгинин, симметричный диметиларгинин, ацетил-орнитин, транс- и цис-гидроксипролин (t4-ОН-Pro и c4-ОН-Pro), глутамин, метионин, цитруллин, лизин, гистидин, тирозин, лейцин, изолейцин, фенилаланин, триптофан, кинуренин, таурин, альфа-аминоадипат), три ацилкарнитина (C12:0, C10:1 и C12:1), 44 фосфатидилхолина, лизофосфатидилхолин aC28:1, шесть сфингомиелинов</p>
	Мужчины с гипертензией (n = 15), контрольная группа (n = 18)	Плазма крови	<p>Снижение: гистидин, лейцин, триптофан, метионин, валин, орнитин, лизин, спермидин, лизофосфатидилхолин (C16:0)</p> <p>Повышение: общий диметиларгинин, симметричный диметиларгинин, треонин, ацетил-орнитин, ацилкарнитин (C4), 39 фосфатидилхолинов, лизофосфатидилхолины (aC26:1 и aC28:1), 7 сфингомиелинов</p>
[20]	Женщины – участницы исследования TwinsUK, с нормальной функцией почек, не получавшие гипотензивной терапии, n = 3 980	Кровь	<p>Метаболиты, продемонстрировавшие независимую ассоциацию с САД и ДАД: фенилацетилглутамин, лактат, октаоилкарнитин, стеароилкарнитин, гексадеканоат, тетрадеканоат, 10-гептадеcanoат (17:1n7), дигомо-линолеат (20:2n6), нонадеканоат (19:0), пальмитат (16:0), 5-додеcanoат (12:1n7), 4-андростен-3β, 17β-диолдисульфат, кортизол, HWESASXX, кофеин</p> <p>Метаболиты, продемонстрировавшие однофакторную связь со смертностью от всех причин: гексадеканоат, дигомолинолеат (20:2n6) и кофеин</p>
[21]	Белые пациенты (n = 80), черные пациенты (n = 80)	Сыворотка крови	<p>Группа черных пациентов: повышение содержания ряда аминокислот (аланин, диметилглицин, глицин, гистидин, серин, глутамин, 4-гидроксипролин, метионин)</p> <p>Обратная корреляция между значением центрального САД и уровнями 4-гидроксипролина, аланина, глутамина, глицина, гистидина, серина; центрального пульсового давления и аланина, серина</p> <p>В группе белых пациентов корреляций не выявлено</p>
[22]	Исходная популяция черных пациентов с нормотонией (n = 896); период наблюдения 10 лет, число пациентов с развившейся гипертензией – 344	Сыворотка крови	<p>Предикторы развития артериальной гипертензии: эпиандростерон сульфат, 5α-андростан-3β,17β-диол-дисульфат, андростерон сульфат и 4-гидроксигиппурат</p>

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ФАРМАКОМЕТАБОЛОМИКА

Адекватное снижение уровня артериального давления является основным фактором выживаемости пациентов. Разница в уровне АД 20/10 мм рт. ст. связана с 50%-ной разницей в сердечно-сосудистом риске [24]. Современные клинические рекомендации по ведению пациентов с АГ включают назначение таких классов лекарственных препаратов, как ингибиторы АПФ, сартаны, дигидропиридины, тиазиды и тиазидоподобные диуретики, бета-блокаторы, калий-сберегающие диуретики, реже альфа1-адреноблокаторы либо центральные агонисты альфа2-адренорецепторов [24]. Вариативность ответа на гипотензивную терапию может быть связана с множественным полиморфизмом элементов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также возрастом и расовой принадлежностью пациентов [25]. Различная степень эффективности гипотензивных препаратов была продемонстрирована в исследовании M.A. Raz et al. [26], включившем 94 305 пациентов. Комбинации «олмесартан/амлодипин», «олмесартан/гидрохлоротиазид», «фелодипин/метопролол» и «валсартан/гидрохлоротиазид» обладали максимальной эффективностью в снижении среднего САД (>20 мм рт. ст.). Факторами более выраженного снижения САД и ДАД являлись женский пол и индекс массы тела > 25 кг/м²; афроамериканская этническая принадлежность, наоборот, была фактором менее эффективного снижения АД (меньше медианы).

Снижение эффективности комбинаций гипотензивных средств представляет актуальную проблему, обозначаемую как распространение резистентной гипертензии (РГ) [27]. РГ может быть диагностирована при отсутствии гипотензивного эффекта от применения трех препаратов в максимальных дозах, включая диуретик [28]. Уровень распространенности данной патологии варьирует, по данным различных исследований, от 8,3 до 48,5% [29, 30].

Изучение возможных предикторов эффективного применения гипотензивных препаратов является вопросом, ответ на который может дать фармакометаболизм.

Данные о метаболомных профилях, сопровождающих применение различных классов гипотензивных препаратов, приведены в исследовании E. Altmaier et al. [31]. Для бета-блокаторов было выявлено 11 метаболомных ассоциаций, для ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) – четыре, для диуретиков – семь. В случае бета-блокаторов была идентифицирована связь с изменением метаболитов (повышение уровня серотонина, снижение уровня свободных жирных кислот), указывающая на побочные эффекты лекарств. Была выявлена ассоциация между приемом ингибиторов АПФ и содержанием дез-аргинин(9)-брадикинина и аспартилфенилаланина.

В 2017 г. T. Hiltunen et al. изучали метаболомные профили, характеризующие применение амлодипина, биспролола, гидрохлоротиазида и лозартана. Амлодипин ($p < 0,002$), биспролол ($p < 2 \times 10^{-5}$) и лозартан ($p < 2 \times 10^{-4}$) последовательно снижали уровни циркулирующих длинноцепочечных ацилкарнитинов. Прием биспролола

сопровождался тенденцией к снижению уровней ряда средне- и длинноцепочечных жирных кислот ($p < 0,002$). Гидрохлоротиазид имел ассоциацию с повышением уровня мочевой кислоты в плазме ($p = 5 \times 10^{-4}$) и метаболитов цикла мочевины. Снижение как систолического ($p = 0,06$), так и диастолического ($p = 0,04$) артериального давления после приема амлодипина имело связь со снижением гексадекандиоата в плазме [32].

Согласно данным M. Shahin et al., ответ на монотерапию гидрохлоротиазидом был ассоциирован с тринадцатью метаболитами (изменения ДАД и САД): гликолевой, фумаровой, арахидоновой, каприловой, иминодиуксусной кислотами, тригидроксипиразином, додеканолом, 2,5-дигидрокси-пиразином, 2-гидроксивалериановой кислотой, дигидроабетиновой кислотой, фитолом, арабинозой, 2-гидроксипутановой кислотой. Наибольшее значение, по мнению авторов, имело изменение метаболита арахидоновой кислоты [33].

В исследовании D. Campbell et al. была продемонстрирована связь между уровнем гидроксиглутарата и изменением ДАД на фоне приема гидрохлоротиазида (p -значение Холма = 0,00045). Ответ на прием атенолола имел зависимость от этнической принадлежности и был связан с таким метаболитом, как ванилилманделат (p -значение Holm = 0,047) [34].

Оценка метаболомных профилей у пациентов с наличием хорошего ответа на лизиноприл обнаружила снижение 2-оксоглутарата, индол-3-ацетальдегида и повышение содержания инозина, сфингозина, сфингозин-1-фосфата, 9-оксононановой кислоты, бутановой кислоты, гамма-глутамилпутресцина, N-5-метил-глутамина и гамма-глутамил-гамма-аминобутирата [35].

Отличия метаболомных профилей у пациентов, принимавших иАПФ, в сравнении с пациентами с АГ, не принимавшими препаратов данной группы, были выявлены E. Altmaier et al. в 2016 г. Были определены различия в концентрации пяти дипептидов и трех соотношений ди- и олигопептидов между группами пациентов в исследовании, зависевшие от генотипа. Для дипептидов, аспартилфенилаланина и фенилаланилсерина была продемонстрирована значительная ассоциация с уровнем АД [36].

Анализ ассоциации побочных эффектов атенолола с определенными метаболитами был осуществлен в работе L. Weng [37]. Наличие (по сравнению с отсутствием) арахидоноилкарнитина (C20:4) имело значительную ассоциацию с повышением уровня глюкозы ($p = 0,0002$) и было связано со снижением уровня ЛПВП в плазме ($p = 0,017$) и с меньшим снижением АД ($p = 0,006$ для САД; $p = 0,002$ для ДАД).

Расовые отличия в ответе на прием атенолола продемонстрированы в работе W. Wikoff et al. [38]. У белых пациентов ($n = 150$) лечение атенололом приводило к снижению насыщенных (пальмитиновая), моновенасыщенных (олеиновая, пальмитолеиновая) и полиненасыщенных (арахидоновая, линолевая) свободных жирных кислот, а также к снижению на 33% уровня 3-гидроксипутирата. У афроамериканцев ($n = 122$) подобных изменений выявлено не было.

Ответ на прием атенолола и гидрохлоротиазида у белых и черных участников с неосложненной АГ оценивался в исследовании, включавшем измерение 489 метаболитов [39]. У белых пациентов, получавших гидрохлоротиазид, было выявлено увеличение уровня глюконеогенеза, синтеза плазмалогена и метаболизма триптофана ($p < 0,05$); наиболее значительные изменения были отмечены для восьми метаболитов: мочевой кислоты, рибоновой кислоты, 1-гексадеканолола, кинуренина, глицерин-гулогептозы, дигидроабетиновой кислоты, бегеновой кислоты и глюкозо-1-фосфата, снижение отмечалось для глицина. У черных пациентов, получавших гидрохлоротиазид, было отмечено значительное повышение четырех метаболитов ($q < 0,1$): мочевой кислоты, пропан-1-2-3-трикарбоксилата, метаболитов 223 865 и 455 836, снижение было отмечено для фитолла, метаболитов 428 330, 200 906, 617 225 и фосфоэтаноламина ($q < 0,1$). 5-метокситриптами (исходное измерение) обнаружил отрицательную связь с изменением давления в группе белых пациентов, получавших атенолол ($q < 0,2$). В группе черных пациентов, получавших атенолол, связь была продемонстрирована для семи метаболитов, измеренных на исходном уровне, из них были идентифицированы три, 2,4-диаминомасляная кислота, арабит и О-ацетилсерин. Арахидоновая кислота и метаболит 223 548 (исходное измерение) имели положительную ассоциацию с изменением уровня давления у белых пациентов, получавших гидрохлоротиазид ($q < 0,2$). Оценка ответа на терапию обнаружила

следующие результаты: в группе белых пациентов ответ на атенолол включал изменения в 4 метаболитах (2 известных: 2-оксоглюконовая кислота и мальтоза) ($q < 0,05$). В группе черных пациентов ответ на атенолол был связан с изменением шести метаболитов, из них четыре идентифицированных (изотреоновая кислота, глюконовая кислота, 4-гидроксипролин и индол-3-ацетат). Ответ на гидрохлоротиазид у белых пациентов не выявил изменений метаболитов. В группе черных пациентов ответ на гидрохлоротиазид выявил один неустановленный метаболит (437 822) [39].

В работе 2017 г. М. Shahin et al. была проанализирована связь между ответом на прием гидрохлоротиазида и метаболитами липидного ряда (белые участники исследования PEAR, $n = 40$). Результаты обнаружили значительную ассоциацию с изменением метаболических путей сфинголипидов [40].

Данные о фармакометаболических исследованиях с участием пациентов, страдающих гипертензией, отображены в *табл. 2*.

ОБСУЖДЕНИЕ

Метаболомный профиль, отличающий пациентов с АГ, включает различные группы соединений. В большинстве метаболомных исследований присутствие АГ сопровождается изменением содержания ряда аминокислот и биогенных аминов [8–15, 17, 19, 21].

● **Таблица 2.** Данные исследований фармакометабономики у пациентов с артериальной гипертензией

● **Table 2.** Pharmacometabolomics study findings in patients with arterial hypertension

Источник	Исследуемая популяция	Исследуемый препарат	Результат
[31]	Белые пациенты, $n = 403$	Бета-блокаторы	Повышение концентраций пироглутамин, гомоциструлина, салицилата и ацилкарнитин в сыворотке крови. Снижение серотонина, жирных кислот и 3-гидроксипропаноата
	Белые пациенты, $n = 282$	Ингибиторы АПФ	Повышение уровней HWEASXX и дез-аргинин(9)-брадикинина. Снижение уровней фенилаланилфенилаланина и аспартилфенилаланина
	Белые пациенты, $n = 375$	Диуретики	Повышение уровней псевдоуридина, С-гликозилтриптофана, глутароилкарнитина [CS-DC] и уратов в сыворотке крови
[32]	313 пациентов с гипертензией (мужчины, Финляндия, возраст 35–60 лет)	Амлодипин – 38 проб	Последовательное снижение уровней циркулирующих длинноцепочечных ацилкарнитин. Снижение артериального давления было связано со снижением цистеинилглицина и гексадекандиоата в плазме
		Биспролол – 41 проба	Снижение уровней средне- и длинноцепочечных жирных кислот (миристолеата, пальмитолеата, олеата, эйкозеноата и линолеата) и фосфата в плазме. Ответ на терапию был связан со снижением уровня фруктозы
		Гидрохлоротиазид – 39 проб	Незначительное повышение уровня карнитина, пропионилкарнитина и бутирилкарнитина в плазме. Увеличение уровня мочевой кислоты, мочевины и цитрулина. Ответ на терапию не выявил связи с изменением метаболитов
		Лозартан – 42 пробы	Последовательное снижение уровней циркулирующих длинноцепочечных ацилкарнитин. Ответ был связан со снижением олеаида и линолеаида
[33]	Белые участники исследования PEAR, $n = 228$ Белые участники исследования GERA, $n = 196$	Гидрохлоротиазид	Ответ на гидрохлоротиазид был ассоциирован с 13 метаболитами: гликолевой, фумаровой, арахидоновой, каприловой, иминодигидроуксусной кислотами, тригидроксипиразином, додеканойлом, 2,5-дигидроксипиразином, 2-гидроксипальмитиновой кислотой, дигидроабетиновой кислотой, фитолом, арабинозой, 2-гидроксипропановой кислотой

- **Таблица 2 (окончание).** Данные исследований фармакометабономики у пациентов с артериальной гипертензией
- **Table 2 (ending).** Pharmacometabolomics study findings in patients with arterial hypertension

Источник	Исследуемая популяция	Исследуемый препарат	Результат
[34]	Участники исследования PEAR	Атенолол	Ответ на гидрохлортиазид (ДАД) был связан с 2-гидроксиглутаратом (р-значение Холма = 0,00045)
		Гидрохлортиазид	Ответ на атенолол был связан с ванилилманделатом (р-значение Холма = 0,047), что было отмечено в группе белых пациентов
[35]	Пациенты с гипертензией, n = 45 (группа хорошего ответа на лизиноприл, n = 19, группа отсутствия ответа, n = 26)	Лизиноприл	В группе с хорошим ответом на лизиноприл: снижение 2-оксоглутарата, индол-3-ацетальдегида и повышение содержания инозина, сфингозина, сфингозин-1-фосфата, 9-оксононановой кислоты, бутановой кислоты, гамма-глутамилпутресцина, N-5-метил-глутамина, гамма-глутамил-гамма-аминобутирата
[36]	Пациенты, принимавшие иАПФ (n = 282) Пациенты, не принимавшие гипотензивных средств (n = 1 079)	Ингибиторы АПФ	Аспартил-фенилаланин – значительная положительная связь с ДАД и САД у лиц, не получавших антигипертензивную терапию. Аналогично фенилаланилсерин имел положительную связь с уровнем АД. Существенные ассоциации с однонуклеотидным полиморфизмом в локусе АПФ выявлены в пробах пациентов, не принимавших иАПФ: отрицательная связь показана для аспартилфенилаланина, X14086 (возможно, треонилглутамата), α-глутамилтирозина, фенилаланилсерина и лейцилаланина, для соотношения метаболитов аспартилфенилаланин/HWESASXX, аспартилфенилаланин/X11805 и аспартилфенилаланин/фенилаланиллейцин
[37]	Белые пациенты с гипертензией, n = 224	Атенолол	Риск побочных эффектов был связан с наличием арахидоноилкарнитина (C20: 4) – повышение уровня глюкозы (p = 0,0002), снижение уровня ЛПВП в плазме (p = 0,017)
[38]	Белые пациенты, n = 150; афроамериканцы, n = 122	Атенолол	Жирные кислоты: насыщенные (пальмитиновая), мононенасыщенные (олеиновая, пальмитолеиновая) и полиненасыщенные (арахидоновая, линолевая) – снижение у белых пациентов после лечения, отсутствие изменений у афроамериканцев (p < 0,0005, q < 0,03). 3-гидроксibuтират был значительно снижен у белых (на 33%, p < 0,0001, q < 0,0001), но не у афроамериканцев
[39]	128 белых пациентов и 109 афроамериканцев, получавших атенолол; 123 белых пациента и 83 афроамериканца, получавших гидрохлортиазид	Гидрохлортиазид	Белые пациенты: изменения 8 метаболитов (мочевая кислота, рибоновая кислота, 1-гексадеканол, кинуренин, глицерин-гулопептоза, дигидроабиетиновая кислота, бегеновая кислота, глюкозо-1-фосфат), значимое снижение глицина. Афроамериканцы: значительное увеличение мочевой кислоты, пропан-1-2-3-трикарбоксилата, метаболитов 223 865, 455 836; значительное снижение фитола, метаболитов 428 330, 200 906, 617 225 и фосфозаноламина. Ответ на терапию в группе белых пациентов: не выявлено ассоциации с изменением метаболитов. Ответ на терапию в группе афроамериканцев: связь с неустановленным метаболитом (437 822)
		Атенолол	Высокая корреляция с изменением 8 метаболитов (300 379, 240 264, никотиновая кислота, 239 995, 210 904, 566 053, 210 901 и 516 629). Ответ на терапию в группе белых пациентов: изменения в 4 метаболитах (2 известных: 2-оксоглюконовая кислота и мальтоза). Ответ на терапию в группе афроамериканцев: изменение 6 метаболитов (четыре идентифицированных – изотреоновая кислота, глюконовая кислота, 4-гидроксипролин, индол-3-ацетат)
[40]	Белые участники исследования PEAR, n = 40	Гидрохлортиазид	Метаболиты сфинголипидов

Корреляция между снижением содержания серных аминокислот в плазме крови и развитием гипертензии была предположена еще в работах, опубликованных в 80 гг. XX в. Концентрации таурина, серина, метионина и треонина в плазме пациентов с гипертонической болезнью были значительно ниже в сравнении с пациентами с нормотонией [41]. Значение аминокислот в регуляции артериального давления подтверждается рядом работ, обнаруживших снижение величин АД на фоне увеличения их поступления в организм. Более высокое потребление тирозина было связано со снижением САД на 2,4 мм рт. ст. (р-тренд = 0,05) [42]. Более высокое потребление аминокислот с разветвленной цепью имело связь со значительно более низким САД (Q5-Q1 = -2,3 мм рт. ст., р-тренд 0,01) [43]. Прием аргинина в дозе 2,5 мг/сут способствовал снижению величины САД примерно на 2 мм рт. ст. [44]. Повышение потребления глутаминовой кислоты (в процентах от общего белка) на 2 стандартных отклонения способствовало снижению ДАД (z-показатель от -2,15 до -3,57) и САД (z-показатель от -2,21 до -3,66) [44]. Расчетные средние различия АД, связанные с более высоким потреблением глицина (на 2 стандартных отклонения) (0,71 г/24 ч), имели более выраженную ассоциацию у представителей западных стран в сравнении с Востоком [45]. Отношение шансов для гипертензии в самом высоком квинтиле по сравнению с нижним для отношения «лейцин/треонин» (2,19 против 2,02) составляло 1,46 (1,01–2,12), р-тренд = 0,07 [46]. Коэффициенты регрессии между величиной САД и потреблением общего аргинина, аргинина животного и растительного происхождения составляли 0,01 (р = 0,674), <0,01 (р = 0,931) и 0,02 (р = 0,420) соответственно. Коэффициенты регрессии между величиной ДАД и потреблением общего, животного и растительного аргинина составили <0,01 (р = 0,746), 0,01 (р = 0,831) и <0,03 (р = 0,195) соответственно [47]. Значение аргинина в развитии АГ может быть связано с тем, что он способствует увеличению биодоступности NO [48]. Аналогичная роль наблюдается у цитруллина, т.к. он может служить предшественником аргинина [49]. Роль таурина обусловлена его антигипертензивными свойствами, включающими регулирование NO и H₂S, ренин-ангиотензиновой системы, окислительного стресса и симпатической активности [50]. Цистеин принимает участие в регуляции продукции эндогенного H₂S, таким образом, внося вклад в реализацию антигипертензивных механизмов [51]. Значение глицина может быть связано с его участием в синтезе глутатиона, участника антиоксидантных реакций организма [52].

Ряд работ продемонстрировал изменения метаболизма жирных кислот и родственных соединений у пациентов с АГ [16, 18–20]. Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) обладают кардиопротекторным эффектом, частично реализующимся за счет снижения артериального давления [53]. Прием высоких доз ω-3 ПНЖК (≥3 г/сут) способствует снижению артериального давления, особенно систолического, у пожилых людей и лиц с гипертонией [54]. Продemonстрирована способность ПНЖК улучшать сосудистую функцию, что способствует сниже-

нию АД [55]. Метаанализ 70 исследований обнаружил, что по сравнению с плацебо прием эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот способствовал снижению САД (-1,52 мм рт. ст.; 95% ДИ: -2,25 до -0,79) и ДАД (-0,99 мм рт. ст.; 95% ДИ: -1,54 до -0,44). Максимальная эффективность была обнаружена среди пациентов с АГ, не получавших лечения (САД = -4,51 мм рт. ст., 95% ДИ: -6,12 до -2,83; ДАД = -3,05 мм рт. ст.; 95% ДИ: -4,35 до -1,74) [56].

Изменение метаболизма лизофосфатидилхолинов имеет связь с развитием раннего сосудистого старения, что, в свою очередь, предполагает их активную роль в развитии АГ. Анализ маркеров раннего сосудистого старения позволил определить 4 метаболита: лизофосфатидилхолин (18:2), лизофосфатидилхолин (16:0), лизофосфатидилхолин (18:0) и лизофосфатидилхолин (18:1) [57].

Сфингомиелины могут оказывать влияние на тонус сосудов, принимая участие в регуляции уровня АД [58]. Метаболит сфингомиелинов, сфингозин-1-фосфат идентифицирован в качестве вазоконстриктора [59].

Изменение метаболизма половых стероидов у пациентов с АГ было продемонстрировано в работе Y. Zheng 2013 г. [22]. Известно, что исходный уровень эстрадиола в сыворотке, уровень общего и доступного тестостерона, дегидроэпиандростерона имеют положительную ассоциацию с риском развития АГ. Глобулин, связывающий половые гормоны, был обратно пропорционален риску развития гипертензии [60]. Исследования продемонстрировали в случае эстрадиола присутствие вазодилатационных свойств [61]. В целом эстрогены вызывают эндотелий-зависимое расслабление сосудов, связанное с оксидом азота и простаглинном [62]. Тем не менее влияние эстрогенов на уровень АД является достаточно противоречивым, что может быть связано с их способностью принимать участие в реализации механизмов инсулинорезистентности. Обзор результатов проспективных обсервационных исследований с участием мужчин (17 исследований) и женщин (8 исследований) показал либо отсутствие связи, либо связь более низких уровней тестостерона или дигидротестостерона с более высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний как у мужчин, так и у женщин. Более высокие уровни эстрадиола были связаны с более высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний у женщин [63]. Эти результаты могут быть связаны с потенциальной способностью эстрогенов опосредовать инсулинорезистентность.

Фармакометабономика позволяет прогнозировать ответ на применение лекарственных препаратов. У пациентов с АГ исследования в данной области обнаруживают данные о маркерах ответа на прием бета-блокаторов (атенолол, бисопролол), диуретиков (гидрохлоротиазида) и ингибиторов АПФ. Терапия атенололом характеризовалась в большей степени снижением уровней жирных кислот [38]. Сравнительные данные по ответу на терапию препаратами – представителями основных классов гипотензивных препаратов (бета-блокаторы, дигидропиридины, тиазидные диуретики и сартаны) обнаружили во мно-

гих случаях снижение уровней длинноцепочечных ацилкарнитинов [32]. Роль ацилкарнитинов в развитии процессов, способствующих повышению АД, связаны с возрастными изменениями. Ацилкарнитины переносят жирные кислоты в митохондрии и участвуют в реакциях β -окисления и энергетического метаболизма. Снижение митохондриальной активности сопровождается ростом содержания ацилкарнитинов в плазме, что приводит к интенсификации передачи провоспалительных сигналов. Данные процессы связаны с прогрессией возрастных заболеваний. Результаты исследований демонстрируют, что содержание длинноцепочечных и высокодлинноцепочечных ацилкарнитинов увеличивается с возрастом, при этом содержание ацилкарнитинов с нечетной цепью с возрастом уменьшается. Также были выявлены гендерные различия: эйкозацилкарнитин в большей степени изменялся с возрастом у мужчин, а гидроксистеароилкарнитин – у женщин [64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные данные о метаболомных профилях различных групп пациентов с АГ имеют высокую прогностическую ценность в преклинической диагностике и оценке рисков развития АГ. Большинство исследований в качестве маркеров АГ включает изменение уровней аминокислот. Преимущественное снижение было продемонстрировано для содержания в плазме крови валина, ала-

нина, L-метионина, глицина, p-гидроксифенилаланина, метилгистидина, октаоилкарнитина, треонина, пироглутамата, пролина, 1-метилгистидина, серина, изолейцина, триптофана, метионина, отношений «глицин/аланин», «фенилаланин/тирозин». Исключением стали результаты работ, где было продемонстрировано преимущественное повышение уровней аминокислот в женской популяции [20, 22]. На втором месте по частоте определения в опубликованных работах стоят в качестве маркеров АГ жирные кислоты и родственные им соединения [18–20]. Нарушение путей метаболизма липидов и карнитинов также обладает значением в генезе АГ, и, согласно опубликованным данным, эти соединения могут быть использованы в качестве потенциальных маркеров АГ [10, 16].

Исследования фармакометабономики позволяют определить прогностические маркеры эффективности гипотензивной терапии. Доступны данные, посвященные маркерам ответа на применение диуретиков (гидрохлоротиазида), бета-адреноблокаторов, иАПФ, сартанов. Активное развитие исследований метабономики и фармакометабономики будет способствовать созданию уникальной базы данных метаболитов-маркеров, углубленный анализ которой может способствовать созданию эффективных инструментов персонализированного подхода к ведению пациентов с АГ.

Поступила / Received 23.08.2021
Поступила после рецензирования / Revised 07.09.2021
Принята в печать / Accepted 09.09.2021

Список литературы / References

- Fuchs F.D., Whelton P.K. High Blood Pressure and Cardiovascular Disease. *Hypertension*. 2020;75(2):285–292. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14240>.
- Oparil S., Acelayado M.C., Bakris G.L., Berlowitz D.R., Cifková R., Dominiczak A.F. et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18014. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.14>.
- Lu Y.T., Fan P., Zhang D., Zhang Y., Meng X., Zhang Q.Y. et al. Overview of Monogenic Forms of Hypertension Combined With Hypokalemia. *Front Pediatr*. 2021;8:543309. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.543309>.
- Schrover I.M., Dorrestijn J.A. N., Smits J.E., Danser A.H.J., Visseren F.L.J., Spiering W. Identifying treatment response to antihypertensives in patients with obesity-related hypertension. *Clin Hypertens*. 2017;23:20. <https://doi.org/10.1186/s40885-017-0077-x>.
- Trivedi D.K., Hollywood K.A., Goodacre R. Metabolomics for the masses: The future of metabolomics in a personalized world. *New Horiz Transl Med*. 2017;3(6):294–305. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29094062>.
- Kaddurah-Daouk R., Kristal B.S., Weinshilboum R.M. Metabolomics: a global biochemical approach to drug response and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2008;48:653–683. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094715>.
- Currie G., Delles C. The Future of "Omics" in Hypertension. *Can J Cardiol*. 2017;33(5):601–610. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.11.023>.
- Zhong L., Zhang J.P., Nuermaimaiti A.G., Yunusi K.X. Study on plasmatic metabolomics of Uyghur patients with essential hypertension based on nuclear magnetic resonance technique. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(23):3673–3680. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25535139>.
- Zhao H., Liu Y., Li Z., Song Y., Cai X., Liu Y. et al. Identification of essential hypertension biomarkers in human urine by non-targeted metabolomics based on UPLC-Q-TOF/MS. *Clin Chim Acta*. 2018;486:192–198. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.08.006>.
- Bai Q., Peng B., Wu X., Cao Y., Sun X., Hong M. et al. Metabolomic study for essential hypertension patients based on dried blood spot mass spectrometry approach. *IUBMB Life*. 2018;70(8):777–785. <https://doi.org/10.1002/iub.1885>.
- Yang M., Yu Z., Deng S., Chen X., Chen L., Gu Z. et al. A Targeted Metabolomics MRM-MS Study on Identifying Potential Hypertension Biomarkers in Human Plasma and Evaluating Acupuncture Effects. *Sci Rep*. 2016;6:25871. <https://doi.org/10.1038/srep25871>.
- Chachaj A., Matkowski R., Gröbner G., Szuba A., Dudka I. Metabolomics of Interstitial Fluid, Plasma and Urine in Patients with Arterial Hypertension: New Insights into the Underlying Mechanisms. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(11):936. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10110936>.
- Ameta K., Gupta A., Kumar S., Sethi R., Kumar D., Mahdi A. Essential hypertension: A filtered serum based metabolomics study. *Sci Rep*. 2017;7(1):2153. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02289-9>.
- Dietrich S., Floegel A., Weikert C., Prehn C., Adamski J., Pischon T. et al. Identification of Serum Metabolites Associated With Incident Hypertension in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Potsdam Study. *Hypertension*. 2016;68(2):471–477. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07292>.
- Hao Y., Wang Y., Xi L., Li G., Zhao F., Qi Y. et al. A Nested Case-Control Study of Association between Metabolome and Hypertension Risk. *Biomed Res Int*. 2016;2016:7646979. <https://doi.org/10.1155/2016/7646979>.
- Kulkarni H., Meikle P.J., Mamtani M., Weir J.M., Barlow C.K., Jowett J.B. et al. Plasma lipidomic profile signature of hypertension in Mexican American families: specific role of diacylglycerols. *Hypertension*. 2013;62(3):621–626. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01596>.
- Wang L., Hou E., Wang L., Wang Y., Yange L., Zheng X. et al. Reconstruction and analysis of correlation networks based on GC-MS metabolomics data for young hypertensive men. *Anal Chim Acta*. 2015;854:95–105. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2014.11.009>.
- Lin Y.T., Salihovic S., Fall T., Hammar U., Ingelsson E., Ärnlöv J. et al. Global Plasma Metabolomics to Identify Potential Biomarkers of Blood Pressure Progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(8):e227–e237. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314356>.
- Goita Y., Chao de la Barca J.M., Keita A., Diarra M., Dembélé K., Chabrun F. et al. Sexual Dimorphism of Metabolomic Profile in Arterial Hypertension. *Sci Rep*. 2020;10(1):7517. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64329-1>.
- Menni C., Graham D., Kastenmüller G., Alharbi N.H., Alsanosi S.M., McBride M. et al. Metabolomic identification of a novel pathway of blood pressure

- regulation involving hexadecanedioate. *Hypertension*. 2015;66(2):422–429. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05544>.
21. Mels C.M., Delles C., Louw R., Schutte A.E. Central systolic pressure and a nonessential amino acid metabolomics profile: the African Prospective study on the Early Detection and Identification of Cardiovascular disease and Hypertension. *J Hypertens*. 2019;37(6):1157–1166. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002040>.
 22. Zheng Y., Yu B., Alexander D., Mosley T.H., Heiss G., Nettleton J.A., Boerwinkle E. Metabolomics and incident hypertension among blacks: the atherosclerosis risk in communities study. *Hypertension*. 2013;62(2):398–403. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.113.01166>.
 23. Deventer C.A., Lindeque J.Z., van Rensburg P.J., Malan L., van der Westhuizen F.H., Louw R. Use of metabolomics to elucidate the metabolic perturbation associated with hypertension in a black South African male cohort: the SABPA study. *J Am Soc Hypertens*. 2015;9(2):104–114. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2014.11.007>.
 24. Unger T., Borghi C., Charchar F., Khan N.A., Poulter N.R., Prabhakaran D. et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334–1357. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>.
 25. Materson B.J. Variability in response to antihypertensive drugs. *Am J Med*. 2007;120(4):1 Suppl.10–20. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.02.003>.
 26. Paz M.A., de-La-Sierra A., Sáez M., Barceló M.A., Rodríguez J.J., Castro S. et al. Treatment efficacy of anti-hypertensive drugs in monotherapy or combination: ATOM systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials according to PRISMA statement. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(30):e4071. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000004071>.
 27. Pathan M.K., Cohen D.L. Resistant Hypertension: Where are We Now and Where Do We Go from Here? *Integr Blood Press Control*. 2020;13:83–93. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32801854>.
 28. Carey R.M., Calhoun D.A., Bakris G.L., Brook R.D., Daugherty S.L., Dennison-Himmelfarb C.R. et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2018;72(5):e53–e90. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000084>.
 29. Egan B.M., Zhao Y., Axon R.N., Brzezinski W.A., Ferdinand K.C. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008. *Circulation*. 2011;124(9):1046–1058. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.030189>.
 30. Gupta A.K., Nasothimiou E.G., Chang C.L., Sever P.S., Dahlöf B., Poulter N.R.; ASCOT investigators. Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): a risk score to identify those at high-risk. *J Hypertens*. 2011;29(10):2004–2013. <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e32834a8a42>.
 31. Altmaier E., Fobo G., Heier M., Thorand B., Meisinger C., Römsch-Margl W. et al. Metabolomics approach reveals effects of antihypertensives and lipid-lowering drugs on the human metabolism. *Eur J Epidemiol*. 2014;29(5):325–336. <https://doi.org/10.1007%2Fs10654-014-9910-7>.
 32. Hiltunen T.P., Rimpelä J.M., Mohnhey R.P., Stirdivant S.M., Kontula K.K. Effects of four different antihypertensive drugs on plasma metabolomic profiles in patients with essential hypertension. *PLoS ONE*. 2017;12(11):e0187729. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187729>.
 33. Shahn M.H., Gong Y., McDonough C. W., Rotroff D., Beitelshes A., Garrett T. et al. A Genetic Response Score for Hydrochlorothiazide Use: Insights From Genomics and Metabolomics Integration. *Hypertension*. 2016;68(3):621–629. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07328>.
 34. Campbell D., Aman A., Iniasta R., Menni C., Gong Y., Cooper-DeHoff R. et al. Pharmacometabolomics of blood pressure response to beta-blockers and diuretics. *J Hypertens*. 2018;36:e124–e125. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000539324.49196.87>.
 35. Sonn B.J., Saben J.L., McWilliams G., Shelton S., Flaten H., D'Alessandro A., Monte A. Predicting response to lisinopril in treating hypertension: a pilot study. *Metabolomics*. 2019;15(10):133. <https://doi.org/10.1007/s11306-019-1601-7>.
 36. Altmaier E., Menni C., Heier M., Meisinger C., Thorand B., Quell J. et al. The Pharmacogenetic Footprint of ACE Inhibition: A Population-Based Metabolomics Study. *PLoS ONE*. 2016;11(4):e0153163. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153163>.
 37. Weng L., Gong Y., Culver J., Gardell S., Petucci C., Morse A. et al. Presence of arachidonoyl-carnitine is associated with adverse cardiometabolic responses in hypertensive patients treated with atenolol. *Metabolomics*. 2016;12(10):160. <https://doi.org/10.1007/s11306-016-1098-2>.
 38. Wikoff W.R., Frye R.F., Zhu H., Gong Y., Boyle S., Churchill E. et al.; Pharmacometabolomics Research Network. Pharmacometabolomics reveals racial differences in response to atenolol treatment. *PLoS ONE*. 2013;8(3):e57639. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057639>.
 39. Rotroff D.M., Shahn M.H., Gurley S.B., Zhu H., Motsinger-Reif A., Meisner M. et al. Pharmacometabolomic Assessments of Atenolol and Hydrochlorothiazide Treatment Reveal Novel Drug Response Phenotypes. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2015;4(11):669–679. <https://doi.org/10.1002/psp4.12017>.
 40. Shahn M.H., Gong Y., Frye R.F., Rotroff D., Beitelshes A., Baillie R. et al. Sphingolipid Metabolic Pathway Impacts Thiazide Diuretics Blood Pressure Response: Insights From Genomics, Metabolomics, and Lipidomics. *J Am Heart Assoc*. 2017;7(1):e006656. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006656>.
 41. Ogawa M., Takahara A., Ishijima M., Tazaki S. Decrease of plasma sulfur amino acids in essential hypertension. *Jpn Circ J*. 1985;49(12):1217–1224. <https://doi.org/10.1253/jcj.49.1217>.
 42. Altorf-van der Kuil W., Engberink M.F., De Neve M., van Rooij F.J., Hofman A., van't Veer P. et al. Dietary amino acids and the risk of hypertension in a Dutch older population: The Rotterdam Study. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(2):403–410. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.038737>.
 43. Jennings A., MacGregor A., Pallister T., Spector T., Cassidy A. Associations between branched chain amino acid intake and biomarkers of adiposity and cardiometabolic health independent of genetic factors: A twin study. *Int J Cardiol*. 2016;223:992–998. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.08.307>.
 44. Oomen C.M., van Erk M.J., Feskens E.J., Kok F.J., Kromhout D. Arginine intake and risk of coronary heart disease mortality in elderly men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(9):2134–2139. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.20.9.2134>.
 45. Stamler J., Brown I.J., Daviglus M.L., Chan Q., Kesteloot H., Ueshima H. et al. INTERMAP Research Group. Glutamic acid, the main dietary amino acid, and blood pressure: The INTERMAP Study (International Collaborative Study of Macronutrients, Micronutrients and Blood Pressure) *Circulation*. 2009;120(3):221–228. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.839241>.
 46. Teymoori F., Asghari G., Mirmiran P., Azizi F. High dietary intake of aromatic amino acids increases risk of hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2018;12(1):25–33. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2017.11.004>.
 47. Venho B., Voutilainen S., Valkonen V.P., Virtanen J., Lakka T.A., Rissanen T.H. et al. Arginine intake, blood pressure, and the incidence of acute coronary events in men: The Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(2):359–364. <https://doi.org/10.1093/ajcn/76.2.359>.
 48. Luiking Y.C., Ten Have G.A., Wolfe R.R., Deutz N.E. Arginine de novo and nitric oxide production in disease states. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012;303(10):E1177–1189. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00284.2012>.
 49. Cynober L., Moinard C., De Bandt J.P. The 2009 ESPEN Sir David Cuthbertson. Citrulline: a new major signaling molecule or just another player in the pharmaconutrition game? *Clin Nutr*. 2010;29(5):545–551. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2010.07.006>.
 50. Hsu C.N., Tain Y.L. Amino Acids and Developmental Origins of Hypertension. *Nutrients*. 2020;12(6):1763. <https://doi.org/10.3390%2Fnu12061763>.
 51. Hsu C.N., Tain Y.L. Hydrogen Sulfide in Hypertension and Kidney Disease of Developmental Origins. *Int J Mol Sci*. 2018;19(5):1438. <https://doi.org/10.3390/ijms19051438>.
 52. McCarty M.F., O'Keefe J.H., DiNicolantonio J.J. Dietary Glycine Is Rate-Limiting for Glutathione Synthesis and May Have Broad Potential for Health Protection. *Ochsner J*. 2018;18(1):81–87. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29559876>.
 53. Cicero A.F., Derosa G., Di Gregori V., Bove M., Gaddi A.V., Borghi C. Omega 3 polyunsaturated fatty acids supplementation and blood pressure levels in hypertriglyceridemic patients with untreated normal-high blood pressure and with or without metabolic syndrome: a retrospective study. *Clin Exp Hypertens*. 2010;32(2):137–144. <https://doi.org/10.3109/10641960903254448>.
 54. Cabo J., Alonso R., Mata P. Omega-3 fatty acids and blood pressure. *Br J Nutr*. 2012;107(2 Suppl.):195–200. <https://doi.org/10.1017/s0007114512001584>.
 55. Colussi G., Catena C., Novello M., Bertin N., Secchi L.A. Impact of omega-3 polyunsaturated fatty acids on vascular function and blood pressure: Relevance for cardiovascular outcomes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(3):191–200. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2016.07.011>.
 56. Miller P.E., Van Elsland M., Alexander D.D. Long-chain omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Hypertens*. 2014;27(7):885–896. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpu024>.
 57. Polonis K., Wawrzyniak R., Dagher-Wojtkowiak E., Szyndler A., Chrostowska M., Melander O. et al. Metabolomic Signature of Early Vascular Aging (EVA) in Hypertension. *Front Mol Biosci*. 2020;7:12. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00012>.
 58. Li H., Junk P., Huwiler A., Burkhardt C., Wallerath T., Pfeilschifter J., Förstermann U. Dual effect of ceramide on human endothelial cells: induction of oxidative stress and transcriptional upregulation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 2002;106(17):2250–2256. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000035650.05921.50>.
 59. Guan Z., Singletary S.T., Cook A.K., Hobbs J.L., Pollock J.S., Inscho E.W. Sphingosine-1-phosphate evokes unique segment-specific vasoconstriction of the renal microvasculature. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(8):1774–1785. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013060656>.
 60. Wang L., Szklo M., Folsom A.R., Cook N.R., Gapstur S.M., Ouyang P. Endogenous sex hormones, blood pressure change, and risk of hypertension in postmenopausal women: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2012;224(1):228–234. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.07.005>.

61. Caulin-Glaser T., García-Cardena G., Sarrel P., Sessa W.C., Bender J.R. 17 beta-estradiol regulation of human endothelial cell basal nitric oxide release, independent of cytosolic Ca²⁺ mobilization. *Circ Res.* 1997;81(5):885–892. <https://doi.org/10.1161/01.res.81.5.885>.
62. Qiao X., McConnell K. R., Khalil R.A. Sex steroids and vascular responses in hypertension and aging. *Genet Med.* 2008;5(1 Suppl.):46–64. <https://doi.org/10.1016/j.genm.2008.03.006>.
63. Kim C., Cushman M., Kleindorfer D., Lisabeth L., Redberg R.F., Safford M.M. A review of the relationships between endogenous sex steroids and incident ischemic stroke and coronary heart disease events. *Curr Cardiol Rev.* 2015;11(3):252–260. <https://doi.org/10.2174/1573403x1103150515110749>.
64. Jarrell Z.R., Smith M.R., Hu X., Orr M., Liu K., Quyyumi A. et al. Plasma acylcarnitine levels increase with healthy aging. *Aging (Albany NY).* 2020;12(13):13555–13570. <https://doi.org/10.18632/aging.103462>.

Информация об авторах:

Зырянов Сергей Кенсаринович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; заместитель главного врача, Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10; zyryanov_sk@rudn.university

Бутранова Ольга Игоревна, к.м.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; butranova-oi@rudn.ru

Гришин Михаил Александрович, аспирант кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; 1042200212@rudn.university

Information about the authors:

Sergey K. Zyryanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; the Moscow City Health Department; 10, Piztovaya St., Moscow, 127015, Russia; zyryanov_sk@rudn.university

Olga I. Butranova, Cand. Sci. (Med.), Associated Professor of the Department of General and Clinical Pharmacology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; butranova-oi@rudn.ru

Mikhail A. Grishin, Postgraduate Student of the Department of General and Clinical Pharmacology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; 1042200212@rudn.university

Перспективы применения фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина в лечении пациентов с постковидным синдромом

О.А. Полякова¹✉, docpolyakova.olga@gmail.com, О.Д. Остроумова¹, Е.В. Миронова², Н.М. Долдо², А.И. Листратов¹, А.В. Филиппова¹

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 84, стр. 39

Резюме

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 с момента первого сообщения по настоящее время стремительно распространилась уже более чем в 200 странах по всему миру, создав серьезную угрозу для жизни и здоровья населения. Большинство пациентов, переболевших COVID-19, по-прежнему продолжают предъявлять жалобы на одышку, повышенную утомляемость, боль в груди, сердцебиение и другие симптомы. В настоящее время наличие симптомов через 12 нед. после острой фазы новой коронавирусной инфекции COVID-19 именуется собирательным термином «постковидный синдром». Исследования показали, что этот синдром часто встречается у выздоровевших пациентов с COVID-19 вне зависимости от их возраста и тяжести заболевания. Данная особенность существенно отличает постковидный синдром от других синдромов после перенесенной инфекции, в связи с чем изучение механизмов его развития, способов диагностики и лечения является важной задачей общественного здравоохранения. Особое внимание отводится пациентам с сопутствующей патологией, в особенности с гипертонией и сердечно-сосудистыми заболеваниями, так как они имеют более тяжелый исход после инфекции и высокий уровень летальности. Текущие схемы медикаментозной терапии пациентов с постковидным синдромом и сопутствующими заболеваниями носят симптоматический характер. Наиболее частым проявлением постковидного синдрома со стороны сердечно-сосудистой системы является повышение уровня артериального давления и частоты сердечных сокращений. В связи с этим в настоящем обзоре обсуждаются перспективы применения фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина в лечении пациентов с постковидным синдромом, сопровождающимся повышением артериального давления и частоты сердечных сокращений.

Ключевые слова: постковидный синдром, артериальная гипертензия, тахикардия, сердечно-сосудистые заболевания, антигипертензивная терапия, бисопролол, амлодипин

Для цитирования: Полякова О.А., Остроумова О.Д., Миронова Е.В., Долдо Н.М., Листратов А.И., Филиппова А.В. Перспективы применения фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина в лечении пациентов с постковидным синдромом. *Медицинский совет*. 2021;(14):23–34. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-23-34>.

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке компании ООО «Мерк». Это никак не повлияло на мнение авторов.

Prospects for the use of a fixed combination of bisoprolol and amlodipine in the treatment of patients with post-covid syndrome

Olga A. Polyakova¹✉, docpolyakova.olga@gmail.com, Olga D. Ostroumova¹, Elena V. Mironova², Nicolai M. Doldo², Alexander I. Listratov¹, Anastasia V. Filippova¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Central Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine"; 84, Bldg. 39, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia

Abstract

The new coronavirus infection COVID-19 from the moment of the first message to the present has spread rapidly in more than two hundred countries around the world, posing a serious threat to the life and health of the population. Most patients who have recovered from COVID-19 continue to complain of shortness of breath, increased fatigue, chest pain, palpitations and other symptoms. Currently, the presence of symptoms 12 weeks after the acute phase of the new coronavirus infection COVID-19 is collectively referred to as "post-covid syndrome". Studies have shown that this syndrome occurs frequently in recovered patients with COVID-19, regardless of their age and severity of the disease. This feature significantly distinguishes post-covid syndrome from other syndromes after an infection, and therefore the study of the mechanisms of its development, methods of diagnosis and treatment is an important public health problem. Particular attention is paid to patients with comorbidities, especially those with hypertension and cardiovascular diseases, since they have a more severe outcome after infection and higher case mortality rate.

The current drug regimens for patients with post-covid syndrome and concomitant diseases are symptomatic. The most common manifestations of post-covid syndrome from the cardiovascular system are an increase in blood pressure and heart rate. In this regard, this review discusses the prospects for the use of a fixed combination of bisoprolol and amlodipine in the treatment of patients with post-covid syndrome, accompanied by an increase in blood pressure and heart rate.

Key words: post-covid syndrome, arterial hypertension, tachycardia, cardiovascular diseases, antihypertensive therapy, bisoprolol, amlodipine

For citation: Polyakova O.A., Ostroumova O.D., Mironova E.V., Doldo N.M., Listratov A.I., Filippova A.V. Prospects for the use of a fixed combination of bisoprolol and amlodipine in the treatment of patients with post-covid syndrome. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(14):23–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-23-34>.

Conflict of interest: the article was prepared with the support of Merck LLC. This did not affect the opinion of the authors in any way.

ВВЕДЕНИЕ

Поскольку новая коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, не ослабевает по всему миру, вызывая все новую череду вспышек, она оказалась самой значительной пандемией за последнее столетие (учитывая пандемию гриппа в 1918 г.). По состоянию на 22 августа, согласно данным оперативного штаба Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), совокупное число зарегистрированных случаев новой коронавирусной инфекции COVID-19 составляет более 211 млн, из них 4,4 млн – с летальным исходом¹. В Российской Федерации (РФ) за весь период пандемии выявлено 6,8 млн случаев COVID-19². Большинство пациентов с COVID-19 переносят заболевание в легкой форме [1]. Однако по мере увеличения числа пациентов, переболевших COVID-19, все больше и больше из них продолжают предъявлять жалобы на одышку, повышенную утомляемость, сердцебиение, снижение толерантности к физической нагрузке, боль в груди, депрессию и другие симптомы, которые возникают после острой фазы заболевания и сохраняются на протяжении нескольких недель и месяцев [2]. Согласно руководству по управлению долгосрочными последствиями COVID-19 Национального института здоровья и клинического

совершенствования Великобритании (National Institute for health and Care Excellence – NICE), наличие стойких постинфекционных симптомов, развивающихся уже во время или после инфекции и продолжающихся более 12 нед. от начала заболевания, носит название «постковидный синдром»³ (рис. 1) [3]. Исследования показали, что этот синдром часто встречается у выздоровевших пациентов с COVID-19 вне зависимости от их возраста и тяжести заболевания [3–5]. Данная особенность существенно отличает постковидный синдром от других синдромов после перенесенной инфекции, в связи с чем изучение механизмов его развития, способов диагностики и лечения является важной задачей общественного здравоохранения.

Ведение пациентов с постковидным синдромом сопряжено с рядом проблем. С одной стороны, разнообразие симптоматики, обусловленное вовлечением в патологический процесс почти всех систем и органов, включая дыхательную, сердечно-сосудистую, нервную, кроветворную, репродуктивную, эндокринологическую системы, кожу и желудочно-кишечный тракт, с другой – возможное исходное наличие у пациента сопутствующей патологии, усугубляющей течение заболевания [6]. В связи с этим четкие рекомендации по лечению постковидного синдрома отсутствуют, и терапия основывается на симптоматическом подходе.

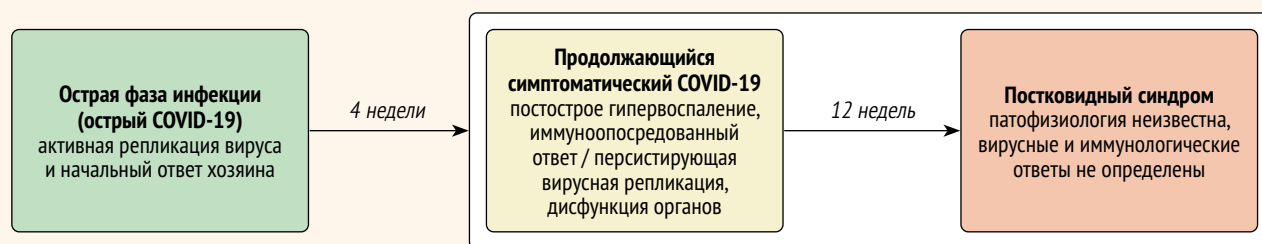
Особое место в структуре заболеваемости постковидным синдромом занимают пациенты с высоким

¹ Всемирная организация здравоохранения. Еженедельная эпидемиологическая сводка по COVID-19 – 24 августа 2021 г. (выпуск № 54). Режим доступа: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---24-august-2021>.

² Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. О подтвержденных случаях новой коронавирусной инфекции COVID-2019 в России. Режим доступа: https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=18787.

³ NICE Guidance. COVID-19 Rapid Guideline: Managing the Long-Term Effects of COVID-19. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG188>.

- **Рисунок 1.** Эволюция инфекции SARS-CoV-2 от острой фазы до постковидного синдрома (адаптировано из [3])
- **Figure 1.** Evolution of SARS-CoV-2 infection from acute phase to post-covid syndrome (adapted from [3])



Пролонгированный COVID-19

сердечно-сосудистым риском и верифицированными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Согласно накопленным данным, эта категория пациентов имеет более плохой прогноз в последующем, чем пациенты без ССЗ [7]. Также имеются работы, описывающие и развитие сердечно-сосудистой патологии после COVID-19 даже у пациентов с бессимптомным, легким и среднем течением заболевания [8–11]. Так, учеными из Великобритании было установлено, что через 4 мес. наблюдения за 201 пациентом с низким риском летального исхода от COVID-19 у 29% чел. были выявлены признаки поражения сердца по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), причем предшествующие ССЗ отмечались только у 9 чел. из общей группы [10]. В другом исследовании, включающем 26 спортсменов, перенесших бессимптомно COVID-19, у 46% из них по результатам МРТ был диагностирован миокардит [11].

Наиболее распространенными признаками и симптомами со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов, переболевших COVID-19, согласно данным систематического обзора 25 обсервационных исследований, включающего 5440 участников, были боль в груди (до 89% участников) и учащенное сердцебиение (до 62%) [12]. При этом сердцебиение может проявляться как в виде пароксизмальной тахикардии, при которой частота сердечных сокращений (ЧСС) достигает до 180 ударов в минуту, так и постуральной, возникающей при смене положения тела из горизонтального в вертикальное [13]. Ранее сообщалось, что возможными причинами развития тахикардии у пациентов, выздоравливающих после инфекции, вызванной вирусами группы SARS, были нарушения функции легких, сердца, нервной системы, дисфункция щитовидной железы, анемия и состояние тревоги [14]. Вместе с тем у пациентов с постковидным синдромом частота данных симптомов отчасти обусловлена наличием сопутствующей патологии, из которой самой часто встречающейся является артериальная гипертензия (АГ) [15].

АГ – ведущий фактор риска сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных заболеваний [16]. Частота встречаемости АГ у пациентов с постковидным синдромом тесно сопряжена с ее распространенностью в популяции в целом. В РФ, согласно эпидемиологическому многоцентровому исследованию ЭССЕ-РФ, АГ встречается у 30–45% пациентов в возрасте от 25 до 64 лет [17]. Также есть данные, свидетельствующие о том, что пациенты с АГ заболевают новой коронавирусной инфекцией COVID-19 чаще, чем лица с нормальным артериальным давлением (АД) [18, 19].

Стратегии лечения АГ у пациентов с постковидным синдромом не отличаются от таковых при его отсутствии, но, учитывая распространенность тахикардии, имеют ряд особенностей. Согласно российским и европейским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению АГ [16, 20], основными используемыми классами антигипертензивных препаратов (АГП) являются: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокато-

ры рецепторов ангиотензина II (БРА), блокаторы кальциевых каналов (БКК), β_1 -адреноблокаторы, тиазидные и тиазидоподобные диуретики. У пациентов с COVID-19, по данным многоцентрового исследования, включающего 2190 участников, к приоритетным классам препаратов относят иАПФ, БРА, БКК и β_1 -адреноблокаторы [21]. Кроме того, имеются сведения, что прекращение приема БРА, иАПФ и β -блокаторов у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, приводило к повышению риска смерти от инфекции COVID-19 в 2–4 раза: для БРА отношение шансов (ОШ) – 2,65, 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,17–6,04, для иАПФ – ОШ 2,28, 95% ДИ: 1,15–4,54 и для β -блокаторов – ОШ 3,60, 95% ДИ: 1,10–10,27 [22]. При постковидном синдроме особое внимание уделяется β_1 -адреноблокаторам и БКК [23].

β_1 -АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

β_1 -адреноблокаторы являются одним из 5 основных классов препаратов, применяющихся для лечения АГ [16, 19]. Их антигипертензивное действие реализуется за счет блокирования β -рецепторов первого типа в сердце и почках, приводящего к снижению частоты, силы сердечных сокращений и секреции ренина, а также к увеличению высвобождения вазодилатирующих веществ, снижающих общее периферическое сосудистое сопротивление [24, 25]. Данная группа препаратов, наряду с положительным влиянием на состояние баланса ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, способна подавлять активность симпатно-адреналовой системы [25], что обуславливает ее эффективность при сердечно-сосудистых проявлениях постковидного синдрома.

Важнейшим свойством β_1 -адреноблокаторов является снижение ЧСС.

В исследовании Hypertension and Ambulatory Recording VEnetia Study (HARVEST) [26], 15% пациентов с АГ имели ЧСС в состоянии покоя > 85 ударов в минуту и примерно 27% – > 80 ударов в минуту. Помимо повышенного АД, ЧСС также связана с другими факторами риска ССЗ. Среди пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском в исследовании Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation trial (VALUE) [27] повышенная ЧСС на исходном визите и в ходе исследования была ассоциирована с повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий и смертностью от всех причин независимо от достигнутого уровня АД. Наконец, у пациентов, отнесенных к категории предгипертензии с ЧСС \geq 80 ударов в минуту, было обнаружено 50%-е увеличение смертности от всех причин [28]. Таким образом, повышение ЧСС ассоциировано с увеличением риска развития АГ, осложнений АГ и смертности от всех причин.

В метаанализе 56 рандомизированных контролируемых исследований (26 параллельных и 30 перекрестных исследований), включавшем 7812 пациентов с первичной АГ, было показано, что β_1 -адреноблокаторы (анализировалось 8 препаратов) у пациентов с легкой и умеренной АГ

достоверно снижали АД в среднем на $-10/-8$ мм рт. ст. и частоту ЧСС на 11 ударов в минуту. Максимальное снижение АД происходило при двукратном увеличении начальной дозы β_1 -адреноблокаторов [29].

В ретроспективном исследовании, оценивавшем связь между первичной тахикардией и смертью у пациентов с тяжелой формой COVID-19, было показано, что желудочковые тахикардии ассоциировались с трехкратным увеличением риска летальности, а прием β -блокаторов приводил к снижению риска летальности на 80% [30]. По данным S. Singh et al. [22], отмена β -блокаторов у пациентов с ССЗ и COVID-19 сопровождалась увеличением летальности от COVID-19 в 3,6 раза.

Показания к назначению β_1 -адреноблокаторов довольно обширны, однако приоритетными являются следующие клинические ситуации: ишемическая болезнь сердца (ИБС), стенокардия напряжения, перенесенный инфаркт миокарда, нарушения ритма, в частности фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, аневризма аорты и контроль ЧСС [16, 20]. Также, по мнению экспертов, использование β_1 -адреноблокаторов может быть рассмотрено и у пациентов с АГ и повышенной ЧСС, обусловленных гиперсимпатикотонией [31]. К данной группе чаще всего относятся молодые лица мужского пола, курильщики, люди, имеющие абдоминальное ожирение и испытывающие хронический психоэмоциональный стресс [31].

NICE также рекомендует использование β_1 -адреноблокаторов для лечения стенокардии напряжения⁴, нарушений сердечного ритма⁵ и острого коронарного синдрома⁶, в связи с чем данная группа препаратов может быть полезна и при лечении сердечно-сосудистых проявлений постковидного синдрома. Тем не менее из-за возможного развития таких побочных эффектов, как депрессия, повышенная утомляемость, эректильная дисфункция, нарушение липидного и углеводного обменов (инсулинорезистентность, повышение уровня липидов), к назначению β_1 -адреноблокаторов практикующие врачи относятся весьма настороженно [32]. Однако частота нежелательных реакций (НР) при приеме β -блокаторов несколько преувеличена. Так, по данным систематического обзора 13 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), включающих 15 383 пациента (7836 чел. из группы β -адреноблокаторов и 7547 чел. из группы плацебо), частота НР при применении β -блокаторов (бисопролол, небиволол, метопролол, карведилол, буциндолол) была практически сопоставима с группой плацебо [33]. В группе β -блокаторов было выявлено развитие только двух лекарственно-индуцированных НР из 33 проанализированных: брадикардия и перемежающаяся хромота. В группе плацебо наличие таких НР, как депрес-

сия и бессонница, встречалось даже чаще, чем в группе β -блокаторов.

Основными требованиями для успешного использования в клинической практике β_1 -адреноблокаторов являются: селективность в отношении β_1 -рецепторов, отсутствие внутренней симпатомиметической активности, наличие способности растворяться в жирах и 24-часовая длительность действия [34]. Согласно этим критериям среди всех β_1 -адреноблокаторов выделяется бисопролол.

Бисопролол имеет один из самых высоких индексов селективности к β -рецепторам первого типа по сравнению с другими препаратами данного класса (бисопролол – 1 к 75, для сравнения: атенолол – 1 к 35; метопролол – 1 к 20; пропранолол – 1,8 к 1) [34]. За счет этого риск развития НР при его использовании сводится к минимуму. Также бисопролол является препаратом длительного действия с периодом полувыведения 10–12 ч, что обуславливает возможность его назначения один раз в сутки. При этом бисопролол оказывает выраженное фармакологическое действие. Так, у пациентов с АГ от легкой до умеренной степени бисопролол более выраженно снижал ЧСС по сравнению с метопрололом CR/ZOK (в среднем на 3,79 ударов в минуту, $p = 0,0202$), снижение диастолического АД было сопоставимым [35].

В ходе крупных РКИ бисопролол доказал свою эффективность при лечении пациентов с АГ [36], ИБС [37] и хронической сердечной недостаточностью [38].

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

БКК широко применяются в лечении АГ и обладают сопоставимой с другими классами антигипертензивных препаратов эффективностью по снижению уровня АД, вероятностью развития сердечно-сосудистых событий и риска смертности [39, 40]. Все препараты из данной группы являются метаболически нейтральными (отсутствие отрицательных эффектов на углеводный, пуриновый и липидный обмены). Также дигидропиридиновые БКК в незначительной степени влияют на сократимость миокарда и не влияют на функцию синусового узла и атриовентрикулярную проводимость, что, наряду с их антигипертензивным, антиангинальным, органопротективным и антиагрегационным действиями, оказывает благоприятный эффект на состояние миокарда после его повреждения [39, 41]. Данные особенности играют важную роль при выборе стратегии лечения постковидного синдрома. Кроме того, в одном из ретроспективных когортных исследований, включающем 4569 пациентов (из них 1078 пациентов с АГ, принимающих антагонисты кальция), было выявлено, что смертность у пациентов, принимавших БКК на фоне COVID-19, была в 3 раза меньше по сравнению с пациентами, не принимавшими препараты данной группы [42]. В другом исследовании применение БКК, но не других АГП, у пациентов с АГ на догоспитальном этапе ассоциировалось со значимым снижением летальности от COVID-19 (1,95 против 5,85%,

⁴ NICE Guidance. *Stable Angina: Management*. 2016. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG126>.

⁵ NICE Guidance. *Atrial Fibrillation: Diagnosis and Management*. 2021. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng196>.

⁶ NICE Guidance. *Acute coronary syndromes*. 2020. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng185>.

отношение рисков (ОР) 0,32, 95% ДИ: 0,13–0,76, $\chi^2 = 7,61$, $p = 0,0058$) [42].

БКК – довольно разнородный класс препаратов. По химической структуре их можно принципиально разделить на 2 подкласса: дигидропиридиновые (например, амлодипин, лерканидипин) и недигидропиридиновые (например, верапамил и дилтиазем). По данным систематических обзоров и метаанализов в большинстве исследований, изучающих их эффективность, использовались дигидропиридиновые БКК, в особенности амлодипин [40].

Амлодипин – дигидропиридиновый антагонист кальция III поколения с периодом полувыведения от 36 до 52 ч, обеспечивающий при однократном приеме постоянство концентрации в плазме крови и контроль уровня АД в течение суток [42]. Амлодипин, как и другие БКК, ингибирует внеклеточный приток кальция через мембраны гладкомышечных клеток сердца и сосудов за счет блокады потенциалзависимых кальциевых каналов L-типа. Антигипертензивное действие амлодипина связано с его прямым релаксирующим действием на гладкие мышцы сосудов, приводящим к расширению артерий и артериол. Антиангинальное действие амлодипина связано с двумя механизмами. Во-первых, расширение периферических артериол приводит к снижению общего периферического сосудистого сопротивления (уменьшению постнагрузки), как правило, без рефлекторной тахикардии, и последующему снижению потребности миокарда в кислороде. Во-вторых, расширение коронарных артерий и артериол в нормальных и ишемических регионах улучшает доставку кислорода в миокард [43].

По результатам таких крупных клинических исследований, как Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) [44], Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) [45] и Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension trial (ACCOMPLISH) [46], амлодипин не только обеспечивал надежный контроль АД в течение суток, но и снижал риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ. По данным исследований Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT) [47] и Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis trial (CAMELOT) [48], он также способствовал замедлению прогрессирования атеросклеротического процесса в коронарных и брахиоцефальных артериях. При этом амлодипин обладает большим эффектом в отношении профилактики инсультов по сравнению с другими антигипертензивными препаратами, однако менее эффективен в отношении профилактики сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса [39, 40].

Изучалось также применение амлодипина при лечении новой коронавирусной инфекции COVID-19. По данным M.R. Straus et al. [49], амлодипин способен подавлять инфекционность вируса SARS-CoV-2 в эпителиальных клетках легких.

КОМБИНАЦИЯ БИСОПРОЛОЛА И АМЛОДИПИНА В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

В большинстве случаев лечение пациентов с АГ следует начинать с комбинации АГП [50]. Исключением является категория пациентов низкого риска с уровнем АД < 150/90 мм рт. ст., пожилого возраста (≥ 80 лет) и с синдромом старческой астении [16, 50].

По данным метаанализа 42 исследований, включающих около 11 000 пациентов, сочетание двух классов АГП снижает уровень АД примерно в 5 раз эффективнее по сравнению с двукратным увеличением дозы одного препарата стартовой терапии [51]. Из всех 5 классов препаратов, рекомендованных для лечения АГ, нельзя комбинировать между собой иАПФ и БРА, а также β -адреноблокаторы и недигидропиридиновые БКК (верапамил, дилтиазем), так как их одновременное применение может привести к значимому усилению побочных эффектов [16, 20].

Начало терапии с комбинации β -адреноблокатора с лекарственным препаратом из других основных классов антигипертензивных средств является оправданным, когда есть показания для применения β -адреноблокаторов, например, стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, сердечная недостаточность или необходимость контроля ЧСС [16, 20]. Учитывая то обстоятельство, что АГ часто сочетается с ИБС и (или) хронической сердечной недостаточностью, начало терапии β -адреноблокатором является нередким явлением [52, 53].

При комбинировании антигипертензивных лекарственных препаратов необходимо учитывать фундаментальный принцип фармакологии: механизмы действия используемых веществ должны дополнять друг друга. Комбинация бисопролола и амлодипина соответствует этому принципу. Блокируя β_1 -адренорецепторы, бисопролол обеспечивает снижение ЧСС и секрецию ренина, а амлодипин, блокируя потенциалзависимые кальциевые каналы L-типа, дополнительно оказывает вазодилатирующее действие. Таким образом, представленная комбинация обладает тройным механизмом действия, обеспечивающим выраженный фармакологический и клинический эффекты.

Эффективность комбинации бисопролола и амлодипина доказана в многочисленных клинических исследованиях. Первое открытое несравнительное исследование фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина было проведено S. Mehta et al. [54] на 106 пациентах, страдающих эссенциальной АГ легкой и умеренной степени. Пациенты получали комбинацию бисопролола 2,5 мг и амлодипина 5 мг один раз в день в течение 8 нед. В случае недостаточного терапевтического эффекта через 7 или 15 дней дозу увеличивали вдвое. Ответ на лечение оценивался как снижение систолического АД ниже 140 мм рт. ст. и диастолического – ниже 90 мм рт. ст. Средние уровни систолического и диастолического АД были статистически значимо ниже в конце периода наблюдения по сравнению с исходными значениями ($p < 0,0001$), а частота ответа на лечение составила 89%.

В обсервационном исследовании (801 пациент с АГ 2-й ст., 749 из них завершили исследование) оценивалась эффективность фиксированной комбинации (ФК) бисопролола 5 мг и амлодипина 5 мг при приеме один раз в день в течение 4 нед. В результате было показано, что средний уровень систолического АД снижался с $171,9 \pm 17,9$ до $152,9 \pm 16,4$, $142,1 \pm 13,1$ и $134,3 \pm 10,1$ мм рт. ст. через 1, 2 и 4 нед. соответственно (во всех случаях $p < 0,001$). Средний уровень диастолического АД снижался с $103,9 \pm 9,6$ до $93,5 \pm 8,8$, $88 \pm 7,3$ и $83,4 \pm 6,2$ мм рт. ст. соответственно (во всех случаях $p < 0,001$) [54].

В многоцентровом рандомизированном сравнительном исследовании III фазы длительностью 18 мес. оценивалась эффективность ФК бисопролола/амлодипина у пациентов с эссенциальной АГ, у которых монотерапия бисопрололом или амлодипином оказалась недостаточно эффективной. 200 пациентов были рандомизированы для лечения (100 пациентов с неконтролируемым АД на фоне приема бисопролола и 100 – на фоне монотерапии амлодипином), 196 пациентов вошли в итоговый анализ. В обеих группах отмечено сопоставимое среднее снижение систолического АД при приеме ФК бисопролола/амлодипина по сравнению с исходным уровнем: у пациентов, принимавших до начала исследования бисопролол, систолическое АД снижалось на $25,9 \pm 12,82$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), у пациентов, получавших исходно амлодипин, – на $24,7 \pm 11,67$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Также наблюдалось снижение средней ЧСС: у пациентов с исходной монотерапией бисопрололом – на $6,6 \pm 9,67$ ударов в минуту ($p < 0,001$), у пациентов с исходной монотерапией амлодипином – на $11,5 \pm 8,65$ ударов в минуту ($p < 0,001$). У большинства пациентов (83,2%) целевые уровни АД через 6 нед. лечения зафиксированы на фоне приема ФК бисопролола/амлодипина в дозе 5/5 мг. Лечение ФК бисопролола/амлодипина хорошо переносилось пациентами при использовании всех вариантов сочетания дозировок бисопролола и амлодипина [54].

В открытом несравнительном исследовании оценивались эффективность и безопасность ФК бисопролола/амлодипина в лечении пациентов с АГ и ИБС в амбулаторных условиях. В исследование были включены 100 пациентов (38% мужчин, средний возраст $65,0 \pm 8,51$ года) с АГ 1–3-й ст. и ИБС, у которых предшествующая антигипертензивная терапия была неэффективной или нерегулярной. Включение в схему лечения ФК бисопролола/амлодипина через 4 нед. лечения сопровождалось снижением систолического АД на 21,7% ($p < 0,001$), диастолического АД – на 17,0% ($p < 0,001$), ЧСС – на 21,3% ($p < 0,001$) с достижением целевого уровня систолического АД в 90% случаев, а диастолического АД – в 97%. При проведении суточного мониторинга электрокардиограммы в динамике наблюдалось уменьшение средней длительности эпизодов депрессии сегмента ST на 50,5% ($p < 0,05$) и количества эпизодов ишемии на 54,8% ($p < 0,05$) [55].

Не менее важным критерием при подборе комбинации лекарственных препаратов является их способность нивелировать негативные эффекты друг друга. Например, одним из нежелательных явлений при приеме β -адреноблокаторов является отсутствие способности снижать центральное систолическое АД [56]. Наличие у амлодипина способности расширять артерии и артериолы может нивелировать данное негативное действие β -адреноблокаторов, что и было показано в исследовании [57]. При этом одним из возможных НР амлодипина может быть повышение ЧСС за счет рефлекторной тахикардии, что может быть нивелировано приемом β_1 -адреноблокатора. Свойства комбинации бисопролола и амлодипина в лечении постковидного синдрома, сопровождающегося повышением АД и ЧСС, представлены на рис. 2 [49, 58–66].

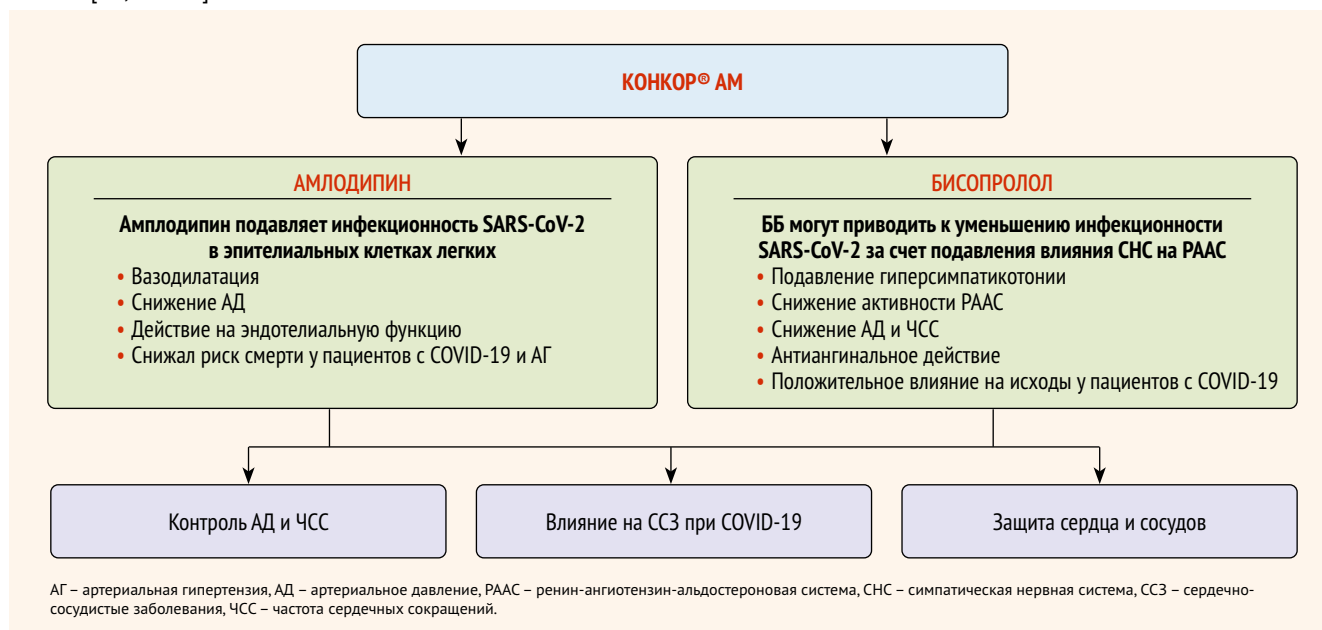
Также необходимо отметить, что при постковидном синдроме часто встречаются неврологические нарушения, а по данным И.Л. Запесочной и др. [67], комбинированное назначение бисопролола и амлодипина оказывает положительный эффект на показатели церебрального кровотока, проявляющийся улучшением доплерографических показателей.

СРАВНЕНИЕ КОМБИНАЦИИ БИСОПРОЛОЛА И АМЛОДИПИНА С ДРУГИМИ КОМБИНАЦИЯМИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Комбинация селективного β_1 -адреноблокатора с БКК дигидропиридинового ряда по эффективности снижения АД сопоставима с другими комбинациями АГП [20]. В единичных исследованиях непосредственно сравнивалась комбинация бисопролола и амлодипина с другими комбинациями АГП. Так, в двойном слепом РКИ в параллельных группах сравнивалась эффективность комбинации бисопролола (5 мг) / амлодипина (5 мг) и комбинации эналаприла (10 мг) / гидрохлоротиазида (12,5 мг). В исследование были включены 60 пациентов с АГ, у которых исходно и через 12 нед. лечения оценивались показатели эластичности центральных и периферических артерий. Статистически значимых различий между препаратами по антигипертензивной эффективности выявлено не было. При этом на показатели ангиопротекции (скорость распространения пульсовой волны, центральное систолическое АД, индекс аугментации), липидного (уровень общего холестерина, липопротеинов высокой плотности, триглицеридов) и углеводного (концентрация глюкозы крови) обмена более выраженное положительное влияние оказала комбинация бисопролола и амлодипина [68].

В другом проспективном исследовании, включавшем 235 женщин с АГ 1–3-й ст., метаболическим синдромом и гипотиреозом, было показано, что комбинация амлодипина и бисопролола сопоставима по снижению АД с комбинацией амлодипина и лозартана, однако превосходила ее по положительному влиянию на вариабельность АД в дневные и ночные часы [69].

- **Рисунок 2.** Свойства комбинации бисопролола и амлодипина в лечении постковидного синдрома, сопровождающегося повышением АД и ЧСС [49, 58–66]
- **Figure 2.** Properties of the combination of bisoprolol and amlodipine in the treatment of post-covid syndrome with elevated BP and HR [49, 66–74]



ПРЕИМУЩЕСТВА ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ БИСОПРОЛОЛА И АМЛОДИПИНА

За последние годы появилось еще больше убедительных доказательств того, что основным преимуществом использования ФК АГП является повышение приверженности пациентов к лечению и, как следствие, возможности более эффективного контроля АД [70, 71].

В проспективном многоцентровом наблюдательном исследовании, включавшем 4288 пациентов (средний возраст – 59 лет, 50% мужчин), оценивались эффективность ФК бисопролола/амлодипина и приверженность к лечению. В исследование включались пациенты, которые уже были переведены с комбинации отдельных препаратов на ФК не менее чем за 4 нед. до включения в исследование. В результате средние суточные дозы ФК составили 5,8 мг для бисопролола и 6,4 мг для амлодипина. После 3 мес. лечения ФК бисопролола/амлодипина было проведено увеличение дозы бисопролола у 113 пациентов, амлодипина – у 126 пациентов. Спустя 6 мес. лечения ФК бисопролола/амлодипина к категории высокого уровня приверженности относилось 82% участников исследования, к категории среднего уровня – 15%. Высокая комплаентность пациентов сопровождалась снижением систолического и диастолического АД на 11% по сравнению с применением свободных комбинаций АГП, уменьшением пульсового давления с 58,8 до 52,2 мм рт. ст. и ЧСС с 75 до 68 ударов в минуту. У пациентов с сахарным диабетом (21% из общей группы) было отмечено снижение систолического АД со 150 до 133 мм рт. ст. [72].

В неинтервенционном исследовании, в котором приняла участие 10 430 пациентов с АГ, также оценивались эффективность комбинации амлодипина и бисопролола и приверженность к лечению. Все участники исследования

были разделены на 4 группы: первая – пациенты без сопутствующих заболеваний, вторая – пациенты с сахарным диабетом 2-го типа, третья – пациенты с сопутствующими ССЗ, четвертая – пациенты с сахарным диабетом 2-го типа и сопутствующими ССЗ. Пациентов всех групп переводили со свободных комбинаций АГП на ФК бисопролола и амлодипина не менее чем за 4 нед. до включения в исследование. Средняя доза бисопролола в составе ФК с амлодипином составила $5,7 \pm 2$ мг/сут, амлодипина – $6,3 \pm 2$ мг/сут. Наибольшая доза была назначена пациентам четвертой группы – $6,0 \pm 2/6,6 \pm 2$ мг/сут. Через 6 мес. наблюдения соблюдение режима лечения от хорошего до отличного было зарегистрировано у 95% пациентов во всех группах. Средние значения систолического АД составили: 1-я группа – 130 ± 9 , 2-я – $131,7 \pm 11$, 3-я – $131,3 \pm 10$, 4-я – $132,3 \pm 10$ мм рт. ст. Пульсовое давление также снижалось в сопоставимой степени во всех группах [73].

В другое интервенционное исследование, схожее по дизайну с предыдущим, были включены 10 532 пациента (средний возраст – 59 лет; 48% женщин), из них имели сахарный диабет 2-го типа 22%, ССЗ – 38%. Все пациенты за 4 нед. до начала исследования переводились со свободной комбинации АГП на ФК бисопролола с амлодипином. Средние дозы в составе свободных комбинаций, до перевода на ФК, составляли 5,5 мг для бисопролола и 6,1 мг – для амлодипина один раз в сутки. Средние суточные дозы в составе ФК составили 5,8 и 6,4 мг соответственно. Приверженность к лечению через 6 мес. от хорошей до отличной наблюдалась более чем у 95% пациентов. Сравнение АД на исходном визите и через 6 мес. показало наличие существенных изменений: систолическое АД снизилось с 147,3 до 130,9 мм рт. ст., диастолическое АД – с 87,9 до 79,1 мм рт. ст. Клинически значимое улучшение профиля систолического АД отмечено у 82% пациентов [73].

Важно отметить, что повышение приверженности к лечению с помощью применения ФК не только улучшает контроль над АД, но и является экономически выгодным. При проведении фармакоэкономического анализа терапии пациентов с неконтролируемой АГ, стабильной ИБС и метаболическим синдромом было показано, что наибольшей экономической эффективностью (минимальной стоимостью лечения) обладает схема лечения, включающая ФК бисопролола и амлодипина по сравнению с назначением свободных комбинаций АГП [74].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение ФК бисопролола и амлодипина (Конкор® АМ, MERCK, Германия) при лечении постковидного синдрома, сопровождающегося повышением АД и ЧСС, является перспективной терапевтической стратегией, позволяющей расширить возможности терапии у пациентов, переболевших COVID-19.



Поступила / Received 25.08.2021

Поступила после рецензирования / Revised 13.09.2021

Принята в печать / Accepted 14.09.2021

Список литературы

1. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.Н. и др. *Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021)*. М., 2021. 225 с. Режим доступа: https://stopkoronavirus.rf/ai/doc/872/attach/Bmr_COVID-19_compressed.pdf.
2. Del Rio C., Collins L.F., Malani P. Long-Term Health Consequences of COVID-19. *JAMA*. 2020;324(17):1723–1724. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.19719>.
3. Jimeno-Almazán A., Pallarés J.G., Buendía-Romero Á., Martínez-Cava A., Franco-López F., Sánchez-Alcaraz Martínez B.J. et al. Post-COVID-19 Syndrome and the Potential Benefits of Exercise. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(10):5329. <https://doi.org/10.3390/ijerph18105329>.
4. Sathyamurthy P., Madhavan S., Pandurangan V. Prevalence, Pattern and Functional Outcome of Post COVID-19 Syndrome in Older Adults. *Cureus*. 2021;13(8):e17189. <https://doi.org/10.7759/cureus.17189>.
5. Townsend L., Dowds J., O'Brien K., Sheill G., Dyer A.H., O'Kelly B. et al. Persistent Poor Health after COVID-19 Is Not Associated with Respiratory Complications or Initial Disease Severity. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(6):997–1003. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202009-1175OC>.
6. Baig A.M. Chronic COVID Syndrome: Need for an Appropriate Medical Terminology for Long-COVID and COVID Long-Haulers. *J Med Virol*. 2021;93(5):2555–2556. <https://doi.org/10.1002/jmv.26624>.
7. Aghagholi G., Gallo Marin B., Soliman L.B., Sellke F.W. Cardiac Involvement in COVID-19 Patients: Risk Factors, Predictors, and Complications: A Review. *J Card Surg*. 2020;35(6):1302–1305. <https://doi.org/10.1111/jocs.14538>.
8. Miyazato Y., Morioka S., Tsuzuki S., Akashi M., Osanai Y., Tanaka K. et al. Prolonged and Late-Onset Symptoms of Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(11):ofaa507. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa507>.
9. Van den Borst B., Peters J.B., Brink M., Schoon Y., Bleeker-Rovers C.P., Schers H. et al. Comprehensive Health Assessment Three Months after Recovery from Acute COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2021;73(5):e1089–e1098. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1750>.
10. Dennis A., Wamil M., Alberts J., Oben J., Cuthbertson D.J., Wootton D. et al. Multiorgan Impairment in Low-Risk Individuals with Post-COVID-19 Syndrome: A Prospective, Community-Based Study. *BMJ Open*. 2021;11(3):e048391. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048391>.
11. Rajpal S., Tong M.S., Borchers J., Zareba K.M., Obaraki T.P., Simonetti O.P., Daniels C.J. Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Competitive Athletes Recovering from COVID-19 Infection. *JAMA Cardiol*. 2021;6(1):116–118. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4916>.
12. Cabrera Martimbiano A.L., Pacheco R.L., Bagattini Á.M., Riera R. Frequency, Signs and Symptoms, and Criteria Adopted for Long COVID-19: A Systematic Review. *Int J Clin Pract*. 2021;e14357. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14357>.
13. Johansson M., Ståhlberg M., Runold M., Nygren-Bonnier M., Nilsson J., Olshansky B. et al. Long-Haul Post-COVID-19 Symptoms Presenting as a Variant of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: The Swedish Experience. *JACC Case Rep*. 2021;3(4):573–580. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2021.01.009>.
14. Lau S.T., Yu W.C., Mok N.S., Tsui P.T., Tong W.L., Cheng S.W. Tachycardia Amongst Subjects Recovering from Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). *Int J Cardiol*. 2005;100(1):167–169. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.06.022>.
15. Urmeneta Ulloa J., Martínez de Vega V., Salvador Montañés O., Álvarez Vázquez A., Sánchez-Enrique C., Hernández Jiménez S. et al. Cardiac Magnetic Resonance in Recovering COVID-19 Patients. Feature Tracking and Mapping Analysis to Detect Persistent Myocardial Involvement. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021;36:100854. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2021.100854>.
16. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>.
17. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):4–11. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11>.
18. Esakandari H., Nabi-Afjadi M., Fakkari-Afjadi J., Farahmandian N., Miresmaeili S.M., Bahreini E. A Comprehensive Review of COVID-19 Characteristics. *Biol Proced Online*. 2020;22:19. <https://doi.org/10.1186/s12575-020-00128-2>.
19. Vellas C., Delobel P., de Souto Barreto P., Izopet J. COVID-19, Virology and Geroscience: A Perspective. *J Nutr Health Aging*. 2020;24(7):685–691. <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1416-2>.
20. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953–2041. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940>.
21. Yan F., Huang F., Xu J., Yang P., Qin Y., Lv J. et al. Antihypertensive Drugs Are Associated with Reduced Fatal Outcomes and Improved Clinical Characteristics in Elderly COVID-19 Patients. *Cell Discov*. 2020;6(1):77. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-00221-6>.
22. Singh S., Offringa-Hup A.K., Logtenberg S., Van der Linden P.D., Janssen W., Klein H. et al. Discontinuation of Antihypertensive Medications on the Outcome of Hospitalized Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2. *Hypertension*. 2021;78(1):165–173. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17328>.
23. Kjeldsen S.E., Narkiewicz K., Burnier M., Oparil S. Potential Protective Effects of Antihypertensive Treatments during the Covid-19 Pandemic: from Inhibitors of the Renin-Angiotensin System to Beta-Adrenergic Receptor Blockers. *Blood Press*. 2021;30(1):1–3. <https://doi.org/10.1080/08037051.2021.1862483>.
24. Oliver E., Mayor F. Jr., D'Ocon P. Beta-Blockers: Historical Perspective and Mechanisms of Action. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019;72(10):853–862. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.04.006>.
25. Недогода С.В. Фиксированная комбинация бисопролола и амлодипина: новые возможности антигипертензивной терапии. *Фарматека*. 2013;(6):90–97. Режим доступа: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/11659>.
26. Palatini P. Role of Elevated Heart Rate in the Development of Cardiovascular Disease in Hypertension. *Hypertension*. 2011;58(5):745–750. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.173104>.
27. Julius S., Palatini P., Kjeldsen S.E., Zanchetti A., Weber M.A., McInnes G.T. et al. Usefulness of Heart Rate to Predict Cardiac Events in Treated Patients with High-Risk Systemic Hypertension. *Am J Cardiol*. 2012;109(5):685–692. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.10.025>.
28. King D.E., Everett C.J., Mainous A.G., Liska H.A. Long-Term Prognostic Value of Resting Heart Rate in Subjects with Prehypertension. *Am J Hypertens*. 2006;19(8):796–800. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2006.01.019>.
29. Wong G.W., Boyda H.N., Wright J.M. Blood Pressure Lowering Efficacy of Beta-1 Selective Beta Blockers for Primary Hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3(3):CD007451. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007451.pub2>.
30. Gao P., Wu W., Tian R., Yan X., Qian H., Guo F. et al. Association between Tachyarrhythmia and Mortality in a Cohort of Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Ann Transl Med*. 2021;9(10):883. <https://doi.org/10.21037/atm-21-2282>.
31. Бойцов С.А., Карпов Ю.А., Остроумова О.Д., Ареев Ф.Т., Кисляк О.А., Стрюк Р.И. и др. Роль активации симпатической нервной системы в лечении артериальной гипертензии. Фокус на пациента с повышенной частотой сердечных сокращений. Экспертное мнение. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2020;(1):20–28. <https://doi.org/10.24411/2076-4189-2020-11047>.
32. Войцеховский Д., Пападеметрио В. Бета-адреноблокаторы в лечении артериальной гипертензии: акцент на небиволол. *Российский кардиологический журнал*. 2008;(4):43–52. Режим доступа: https://russj-cardiol.elpub.ru/jour/article/view/1585?locale=ru_RU.

33. Barron A.J., Zaman N., Cole G.D., Wensel R., Okonko D.O., Francis D.P. Systematic Review of Genuine versus Spurious Side-Effects of Beta-Blockers in Heart Failure Using Placebo Control: Recommendations for Patient Information. *Int J Cardiol.* 2013;168(4):3572–3579. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.05.068>.
34. Огарков М.Ю., Баранова М.Н., Скрипченко А.Е. Практические аспекты применения фиксированных комбинаций в лечении артериальной гипертензии. *Системные гипертензии.* 2014;11(1):22–25. <https://doi.org/10.26442/SG29002>.
35. Yang T., Jiang Y., Hao Y., Zhou S., Xu X., Qu B. et al. Comparison of Bisoprolol to a Metoprolol CR/ZOK Tablet for Control of Heart Rate and Blood Pressure in Mild-to-Moderate Hypertensive Patients: the CREATIVE Study. *Hypertens Res.* 2017;40(1):79–86. <https://doi.org/10.1038/hr.2016.101>.
36. Haasis R., Bethge H. Exercise Blood Pressure and Heart Rate Reduction 24 and 3 Hours after Drug Intake in Hypertensive Patients Following 4 Weeks of Treatment with Bisoprolol and Metoprolol: A Randomized Multicentre Double-Blind Study (BISOMET). *Eur Heart J.* 1987;8(Suppl M):103–113. https://doi.org/10.1093/eurheartj/8.suppl_m.103.
37. De Muinck E.D., Buchner-Moell D., van de Ven L.L., Lie K.I. Comparison of the Safety and Efficacy of Bisoprolol versus Atenolol in Stable Exercise-Induced Angina Pectoris: A Multicenter International Randomized Study of Angina Pectoris (MIRSA). *J Cardiovasc Pharmacol.* 1992;19(6):870–875. <https://doi.org/10.1097/00005344-199206000-00005>.
38. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): A Randomised Trial. *Lancet.* 1999;353(9146):9–13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)11181-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)11181-9).
39. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A., Anderson S.G., Callender T., Emberson J. et al. Blood Pressure Lowering for Prevention of Cardiovascular Disease and Death: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet.* 2016;387(10022):957–967. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8).
40. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of Blood Pressure Lowering on Outcome Incidence in Hypertension: 4. Effects of Various Classes of Antihypertensive Drugs – Overview and Meta-Analyses. *J Hypertens.* 2015;33(2):195–211. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000447>.
41. Goldsmith S.R. Effect of Amlodipine and Felodipine on Sympathetic Activity and Baroreflex Function in Normal Humans. *Am J Hypertens.* 1995;8(9):902–928. [https://doi.org/10.1016/0895-7061\(95\)00163-J](https://doi.org/10.1016/0895-7061(95)00163-J).
42. Peng C., Wang H., Guo Y.F., Qi G.Y., Zhang C.X., Chen T. et al. Calcium Channel Blockers Improve Prognosis of Patients with Coronavirus Disease 2019 and Hypertension. *Chin Med J (Engl).* 2021;134(13):1602–1609. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001479>.
43. Haria M., Wagstaff A.J. Amlodipine: A Reappraisal of Its Pharmacological Properties and Therapeutic Use in Cardiovascular Disease. *Drugs.* 1995;50(3):560–586. <https://doi.org/10.2165/00003495-199550030-00009>.
44. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002;288(23):2981–2997. <https://doi.org/10.1001/jama.288.23.2981>.
45. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R., Wedel H., Beevers D.G., Caulfield M. et al. Prevention of Cardiovascular Events with an Antihypertensive Regimen of Amlodipine Adding Perindopril as Required versus Atenolol Adding Bendroflumethiazide as Required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): A Multicentre Randomised Controlled Trial. *Lancet.* 2005;366(9489):895–906. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67185-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67185-1).
46. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L., Dahlöf B., Pitt B., Shi V. et al. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2417–2428. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806182>.
47. Hernández R.H., Armas-Hernández M.J., Velasco M., Israili Z.H., Armas-Padilla M.C. Calcium Antagonists and Atherosclerosis Protection in Hypertension. *Am J Ther.* 2003;10(6):409–414. <https://doi.org/10.1097/00045391-200311000-00006>.
48. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P., Thompson P.D., Ghali M., Garza D. et al. Effect of Antihypertensive Agents on Cardiovascular Events in Patients with Coronary Disease and Normal Blood Pressure: the CAMELOT Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2004;292(18):2217–2225. <https://doi.org/10.1001/jama.292.18.2217>.
49. Straus M.R., Bidon M., Tang T., Whittaker G.R., Daniel S. FDA approved Calcium Channel Blockers Inhibit SARS-CoV-2 Infectivity in Epithelial Lung Cells. *bioRxiv.* 2020;2020.07.21.214577. <https://doi.org/10.1101/2020.07.21.214577>.
50. Garjón J., Saiz L.C., Azparren A., Elizondo J.J., Gaminde I., Ariz M.J., Erviti J. First-Line Combination Therapy versus First-Line Monotherapy for Primary Hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1(1):CD010316. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010316.pub2>.
51. Wald D.S., Law M., Morris J.K., Bestwick J.P., Wald N.J. Combination Therapy versus Monotherapy in Reducing Blood Pressure: Meta-Analysis on 11,000 Participants from 42 Trials. *Am J Med.* 2009;122(3):290–300. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.09.038>.
52. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F. et al. Effect of Potentially Modifiable Risk Factors Associated with Myocardial Infarction in 52 Countries (the INTERHEART Study): Case-Control Study. *Lancet.* 2004;364(9438):937–952. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9).
53. Rapsomaniki E., Timmis A., George J., Pujades-Rodriguez M., Shah A.D., Denaxas S. et al. Blood Pressure and Incidence of Twelve Cardiovascular Diseases: Lifetime Risks, Healthy Life-Years Lost, and Age-Specific Associations in 1.25 Million People. *Lancet.* 2014;383(9932):1899–1911. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60685-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60685-1).
54. Gottwald-Hostalek U., Li L., Montenegro P. Bisoprolol/Amlodipine Combination Therapy Improves Blood Pressure Control in Patients with Essential Hypertension Following Monotherapy Failure. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(10):1735–1743. <https://doi.org/10.1080/03007995.2016.1205573>.
55. Чесникова А.И., Сафроненко В.А., Коломацкая О.Е. Оценка эффективности фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина в амбулаторном лечении больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Кардиология.* 2014;54(9):17–23. Режим доступа: http://www.gipertonik.ru/files/conference/kongress-17-mart-18-mart-2021/virtual_exhibition/merck/article_4.pdf.
56. Williams B., Lacy P.S. Impact of Heart Rate on Central Aortic Pressures and Hemodynamics: Analysis from the CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) Study: CAFE-Heart Rate. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(8):705–713. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.088>.
57. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Богомаз А.В. Фиксированная комбинация бисопролола и амлодипина нивелирует влияние β-адреноблокатора на показатели центральной пульсовой волны у больных артериальной гипертензией. *Кардиология.* 2015;55(12):11–16. Режим доступа: http://www.gipertonik.ru/files/conference/kongress-17-mart-18-mart-2021/virtual_exhibition/merck/article_5.pdf.
58. Murdoch D., Heel R.C. Amlodipine. A Review of Its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Use in Cardiovascular Disease. *Drugs.* 1991;41(3):478–505. <https://doi.org/10.2165/00003495-199141030-00009>.
59. Vasanthakumar N. Can Beta-Adrenergic Blockers Be Used in the Treatment of COVID-19? *Med Hypotheses.* 2020;142:109809. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109809>.
60. Grassi G. Sympathetic Overdrive in Hypertension: Clinical and Therapeutic Relevance. *The e-journal of the ESC Council for Cardiology Practice.* 2015;13(36). Available at: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/> Volume-13/sympathetic-overdrive-in-hypertension-clinical-and-therapeutic-relevance.
61. Blumenfeld J.D., Sealey J.E., Mann S.J., Bragat A., Marion R., Pecker M.S. et al. Beta-Adrenergic Receptor Blockade as a Therapeutic Approach for Suppressing the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Normotensive and Hypertensive Subjects. *Am J Hypertens.* 1999;12(5):451–459. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(99\)00005-9](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(99)00005-9).
62. Kirsten R., Neff J., Heintz B., Nemeth N., Rahlfs V.W., Nelson K. Influence of Different Bisoprolol Doses on Hemodynamics, Plasma Catecholamines, Platelet Aggregation, and Alpha 2- and Beta-Receptors in Hypertensive Patients. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1986;8(Suppl 11):S113–S121. <https://doi.org/10.1097/00005344-198511001-00021>.
63. Prager G., Prager W., Hönig B. Effect of Beta-Adrenergic Blockade on the Circadian Rhythm of Myocardial Ischemia in Ambulatory Patients with Stable Angina. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1989;13(4):638–643. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2471003/>.
64. Pinto-Sietsma S.J., Flossdorf M., Buchholz V.R., Offerhaus J., Bleijendaal H., Beudel M. et al. Antihypertensive Drugs in COVID-19 Infection. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020;6(6):415–416. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa058>.
65. Koh K.K., Han S.H., Ahn J.Y., Chung W.J., Lee Y., Shin E.K. Amlodipine Improves Endothelial Function and Metabolic Parameters in Patients with Hypertension. *Int J Cardiol.* 2009;133(1):23–31. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.11.058>.
66. Zhang L.K., Sun Y., Zeng H., Wang Q., Jiang X., Shang W.J. et al. Calcium channel Blocker Amlodipine Besylate Therapy Is Associated with Reduced Case Fatality Rate of COVID-19 Patients with Hypertension. *Cell Discov.* 2020;6(1):96. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-00235-0>.
67. Запесочная И.Л., Автандилов А.Г. Динамика показателей церебрального кровотока при комбинированной терапии амлодипином и бисопрололом. *Клиническая медицина.* 2016;94(9):908–914. <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-12-908-914>.
68. Недогада С.В., Саласюк А.С., Цома В.В., Чумачек Е.В. Влияние фиксированной комбинации амлодипина и бисопролола на сосудистую эластичность у пациентов с артериальной гипертензией. *Consilium Medicum.* 2015;17(10):19–22. https://doi.org/10.26442/2075-1753_2015.10.19-22.
69. Скибицкий В.В., Пыхалова Н.Е., Фендрикова А.В. Структурно-функциональные особенности миокарда левого желудочка у женщин с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом на фоне гипотиреоза. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2011;3(126):152–158. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16905435>.

70. Карпов Ю.А., Деев А.Д. Неконтролируемая артериальная гипертензия – новые возможности в решении проблемы повышения эффективности лечения. *Кардиология*. 2012;52(2):29–35. Режим доступа: <https://medi.ru/info/7675/>.
 71. Chapman R.H., Benner J.S., Petrilla A.A., Tierce J.C., Collins S.R., Battlemann D.S., Schwartz J.S. Predictors of Adherence with Antihypertensive and Lipid-Lowering Therapy. *Arch Intern Med*. 2005;165(10):1147–1152. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.10.1147>.
 72. Czarnecka D., Koch E.M., Gottwald-Hostalek U. Benefits of a Fixed-Dose Combination of Bisoprolol and Amlodipine in the Treatment of Hypertension in Daily Practice: Results of More Than 4000 Patients. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(5):875–881. <https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1027676>.
 73. Hostalek U., Czarnecka D., Koch E.M. Treatment of Hypertensive Patients with a Fixed-Dose Combination of Bisoprolol and Amlodipine: Results of a Cohort study with More Than 10,000 Patients. *Cardiol Ther*. 2015;4(2):179–190. <https://doi.org/10.1007/s40119-015-0045-z>.
 74. Тарловская Е.И., Скибицкий В.В., Мальчикова С.В., Фендрикова А.В., Скибицкий А.В., Сиротенко Д.В. Фармакоэкономическая эффективность фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина. *Кардиология*. 2015;55(4):25–29. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23644338>.
-
- ## References
1. Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., Bagnenko S.F., Baranov A.A., Baranova N.N. et al. *Interim Guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 11 (07.05.2021)*. Moscow; 2021. 225 p. (In Russ.) Available at: https://стопкоронавирус.рф/ai/doc/872/attach/Bmr_COVID-19_compressed.pdf.
 2. Del Rio C., Collins L.F., Malani P. Long-Term Health Consequences of COVID-19. *JAMA*. 2020;324(17):1723–1724. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.19719>.
 3. Jimeno-Almazán A., Pallarés J.G., Buendía-Romero Á., Martínez-Cava A., Franco-López F., Sánchez-Alcaraz Martínez B.J. et al. Post-COVID-19 Syndrome and the Potential Benefits of Exercise. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(10):5329. <https://doi.org/10.3390/ijerph18105329>.
 4. Sathyamurthy P., Madhavan S., Pandurangan V. Prevalence, Pattern and Functional Outcome of Post COVID-19 Syndrome in Older Adults. *Cureus*. 2021;13(8):e17189. <https://doi.org/10.7759/cureus.17189>.
 5. Townsend L., Dowds J., O'Brien K., Sheill G., Dyer A.H., O'Kelly B. et al. Persistent Poor Health after COVID-19 Is Not Associated with Respiratory Complications or Initial Disease Severity. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(6):997–1003. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202009-1175OC>.
 6. Baig A.M. Chronic COVID Syndrome: Need for an Appropriate Medical Terminology for Long-COVID and COVID Long-Haulers. *J Med Virol*. 2021;93(5):2555–2556. <https://doi.org/10.1002/jmv.26624>.
 7. Aghagholi G., Gallo Marin B., Soliman L.B., Sellke F.W. Cardiac Involvement in COVID-19 Patients: Risk Factors, Predictors, and Complications: A Review. *J Card Surg*. 2020;35(6):1302–1305. <https://doi.org/10.1111/jocs.14538>.
 8. Miyazato Y., Morioka S., Tsuzuki S., Akashi M., Osanai Y., Tanaka K. et al. Prolonged and Late-Onset Symptoms of Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(11):ofaa507. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa507>.
 9. Van den Borst B., Peters J.B., Brink M., Schoon Y., Bleeker-Rovers C.P., Schers H. et al. Comprehensive Health Assessment Three Months after Recovery from Acute COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2021;73(5):e1089–e1098. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1750>.
 10. Dennis A., Wamil M., Alberts J., Oben J., Cuthbertson D.J., Wootton D. et al. Multiorgan Impairment in Low-Risk Individuals with Post-COVID-19 Syndrome: A Prospective, Community-Based Study. *BMJ Open*. 2021;11(3):e048391. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048391>.
 11. Rajpal S., Tong M.S., Borchers J., Zareba K.M., Obaraki T.P., Simonetti O.P., Daniels C.J. Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Competitive Athletes Recovering from COVID-19 Infection. *JAMA Cardiol*. 2021;6(1):116–118. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4916>.
 12. Cabrera Martimbiano A.L., Pacheco R.L., Bagattini Á.M., Riera R. Frequency, Signs and Symptoms, and Criteria Adopted for Long COVID-19: A Systematic Review. *Int J Clin Pract*. 2021:e14357. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14357>.
 13. Johansson M., Ståhlberg M., Runold M., Nygren-Bonnier M., Nilsson J., Olshansky B. et al. Long-Haul Post-COVID-19 Symptoms Presenting as a Variant of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: the Swedish Experience. *JACC Case Rep*. 2021;3(4):573–580. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2021.01.009>.
 14. Lau S.T., Yu W.C., Mok N.S., Tsui P.T., Tong W.L., Cheng S.W. Tachycardia Amongst Subjects Recovering from Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). *Int J Cardiol*. 2005;100(1):167–169. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.06.022>.
 15. Urmeneta Ulloa J., Martínez de Vega V., Salvador Montañés O., Álvarez Vázquez A., Sánchez-Enrique C., Hernández Jiménez S. et al. Cardiac Magnetic Resonance in Recovering COVID-19 Patients. Feature Tracking and Mapping Analysis to Detect Persistent Myocardial Involvement. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021;36:100854. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2021.100854>.
 16. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Arterial Hypertension in Adults. Clinical Guidelines 2020. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>.
 17. Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., Duplyakov D.V. et al. The Prevalence of Non-Infectious Diseases Risk Factors in Russian Population in 2012–2013 Years. The Results of ECVD-RF. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11>.
 18. Esakandari H., Nabi-Afjadi M., Fakkari-Afjadi J., Farahmandian N., Miresmaeili S.M., Bahreini E. A Comprehensive Review of COVID-19 Characteristics. *Biol Proced Online*. 2020;22:19. <https://doi.org/10.1186/s12575-020-00128-2>.
 19. Vellas C., Delobel P., de Souto Barreto P., Izopet J. COVID-19, Virology and Geroscience: A Perspective. *J Nutr Health Aging*. 2020;24(7):685–691. <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1416-2>.
 20. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953–2041. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940>.
 21. Yan F., Huang F., Xu J., Yang P., Qin Y., Lv J. et al. Antihypertensive Drugs Are Associated with Reduced Fatal Outcomes and Improved Clinical Characteristics in Elderly COVID-19 Patients. *Cell Discov*. 2020;6(1):77. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-00221-6>.
 22. Singh S., Offringa-Hup A.K., Logtenberg S., Van der Linden P.D., Janssen W., Klein H. et al. Discontinuation of Antihypertensive Medications on the Outcome of Hospitalized Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2. *Hypertension*. 2021;78(1):165–173. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17328>.
 23. Kjeldsen S.E., Narkiewicz K., Burnier M., Oparil S. Potential Protective Effects of Antihypertensive Treatments during the Covid-19 Pandemic: from Inhibitors of the Renin-Angiotensin System to Beta-Adrenergic Receptor Blockers. *Blood Press*. 2021;30(1):1–3. <https://doi.org/10.1080/08037051.2021.1862483>.
 24. Oliver E., Mayor F. Jr, D'Ocon P. Beta-Blockers: Historical Perspective and Mechanisms of Action. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019;72(10):853–862. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.04.006>.
 25. Nedogoda S.V. Fixed Combination of Bisoprolol and Amlodipine: New Potentials for Antihypertensive Therapy. *Farmateka*. 2013;6(1):90–97. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/11659>.
 26. Palatini P. Role of Elevated Heart Rate in the Development of Cardiovascular Disease in Hypertension. *Hypertension*. 2011;58(5):745–750. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.173104>.
 27. Julius S., Palatini P., Kjeldsen S.E., Zanchetti A., Weber M.A., McInnes G.T. et al. Usefulness of Heart Rate to Predict Cardiac Events in Treated Patients with High-Risk Systemic Hypertension. *Am J Cardiol*. 2012;109(5):685–692. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.10.025>.
 28. King D.E., Everett C.J., Mainous A.G., Liska H.A. Long-Term Prognostic Value of Resting Heart Rate in Subjects with Prehypertension. *Am J Hypertens*. 2006;19(8):796–800. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2006.01.019>.
 29. Wong G.W., Boyda H.N., Wright J.M. Blood Pressure Lowering Efficacy of Beta-1 Selective Beta Blockers for Primary Hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3(3):CD007451. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007451.pub2>.
 30. Gao P., Wu W., Tian R., Yan X., Qian H., Guo F. et al. Association between Tachyarrhythmia and Mortality in a Cohort of Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Ann Transl Med*. 2021;9(10):883. <https://doi.org/10.21037/atm-21-2282>.
 31. Boytsov S.A., Karpov Yu.A., Ostroumova O.D., Ageev F.T., Kislyak O.A., Stryuk R.I. et al. The Role of Activation of the Sympathetic Nervous System in the Treatment of Arterial Hypertension. Focus on a Patient with an Increased Heart Rate. Expert Opinion. *Atmosfera. Novosti kardiologii = Atmosphere. Cardiology News*. 2020;1(1):20–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2076-4189-2020-11047>.
 32. Voytsekhovskiy D., Papademetrio V. Beta-Adrenoblockers in Arterial Hypertension Treatment: Focus on Nebivolol. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2008;4(4):43–52. (In Russ.) Available at: https://russjcardiol.lepub.ru/jour/article/view/1585?locale=ru_RU.
 33. Barron A.J., Zaman N., Cole G.D., Wensel R., Okonko D.O., Francis D.P. Systematic Review of Genuine versus Spurious Side-Effects of Beta-

- Blockers in Heart Failure Using Placebo Control: Recommendations for Patient Information. *Int J Cardiol.* 2013;168(4):3572–3579. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.05.068>.
34. Ogarkov M.Y., Baranova M.N., Skripchenko A.E. Practical Aspects of Fixed Combinations in the Treatment of Hypertension. *Sistemnyye gipertenzii = Systemic Hypertension.* 2014;11(1):22–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/SG29002>.
 35. Yang T., Jiang Y., Hao Y., Zhou S., Xu X., Qu B. et al. Comparison of Bisoprolol to a Metoprolol CR/ZOK Tablet for Control of Heart Rate and Blood Pressure in Mild-to-Moderate Hypertensive Patients: the CREATIVE Study. *Hypertens Res.* 2017;40(1):79–86. <https://doi.org/10.1038/hr.2016.101>.
 36. Haas R., Bethge H. Exercise Blood Pressure and Heart Rate Reduction 24 and 3 Hours after Drug Intake in Hypertensive Patients Following 4 Weeks of Treatment with Bisoprolol and Metoprolol: A Randomized Multicentre Double-Blind Study (BISOMET). *Eur Heart J.* 1987;8(Suppl M): 103–113. https://doi.org/10.1093/eurheartj/8.suppl_m.103.
 37. De Muinck E.D., Buchner-Moell D., van de Ven L.L., Lie K.J. Comparison of the Safety and Efficacy of Bisoprolol versus Atenolol in Stable Exercise-Induced Angina Pectoris: A Multicenter International Randomized Study of Angina Pectoris (MIRSA). *J Cardiovasc Pharmacol.* 1992;19(6):870–875. <https://doi.org/10.1097/00005344-199206000-00005>.
 38. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): A Randomised Trial. *Lancet.* 1999;353(9146):9–13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)11181-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)11181-9).
 39. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A., Anderson S.G., Callender T., Emberson J. et al. Blood Pressure Lowering for Prevention of Cardiovascular Disease and Death: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet.* 2016;387(10022): 957–967. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8).
 40. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of Blood Pressure Lowering on Outcome Incidence in Hypertension: 4. Effects of Various Classes of Antihypertensive Drugs – Overview and Meta-Analyses. *J Hypertens.* 2015;33(2):195–211. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000447>.
 41. Goldsmith S.R. Effect of Amlodipine and Felodipine on Sympathetic Activity and Baroreflex Function in Normal Humans. *Am J Hypertens.* 1995;8(9):902–928. [https://doi.org/10.1016/0895-7061\(95\)00163-J](https://doi.org/10.1016/0895-7061(95)00163-J).
 42. Peng C., Wang H., Guo Y.F., Qi G.Y., Zhang C.X., Chen T. et al. Calcium Channel Blockers Improve Prognosis of Patients with Coronavirus Disease 2019 and Hypertension. *Chin Med J (Engl).* 2021;134(13):1602–1609. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001479>.
 43. Haria M., Wagstaff A.J. Amlodipine. A Reappraisal of Its Pharmacological Properties and Therapeutic Use in Cardiovascular Disease. *Drugs.* 1995;50(3):560–586. <https://doi.org/10.2165/00003495-199550030-00009>.
 44. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002;288(23):2981–2997. <https://doi.org/10.1001/jama.288.23.2981>.
 45. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R., Wedel H., Beevers D.G., Caulfield M. et al. Prevention of Cardiovascular Events with an Antihypertensive Regimen of Amlodipine Adding Perindopril as Required versus Atenolol Adding Bendroflumethiazide as Required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): A Multicentre Randomised Controlled Trial. *Lancet.* 2005;366(9489):895–906. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67185-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67185-1).
 46. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L., Dahlöf B., Pitt B., Shi V. et al. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2417–2428. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806182>.
 47. Hernández R.H., Armas-Hernández M.J., Velasco M., Israili Z.H., Armas-Padilla M.C. Calcium Antagonists and Atherosclerosis Protection in Hypertension. *Am J Ther.* 2003;10(6):409–414. <https://doi.org/10.1097/00045391-200311000-00006>.
 48. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P., Thompson P.D., Ghali M., Garza D. et al. Effect of Antihypertensive Agents on Cardiovascular Events in Patients with Coronary Disease and Normal Blood Pressure: the CAMELOT Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2004;292(18):2217–2225. <https://doi.org/10.1001/jama.292.18.2217>.
 49. Straus M.R., Bidon M., Tang T., Whittaker G.R., Daniel S. FDA approved Calcium Channel Blockers Inhibit SARS-CoV-2 Infectivity in Epithelial Lung Cells. *bioRxiv.* 2020;2020.07.21.214577. <https://doi.org/10.1101/2020.07.21.214577>.
 50. Garjón J., Saiz L.C., Azparren A., Elizondo J.J., Gaminde I., Ariz M.J., Erviti J. First-Line Combination Therapy versus First-Line Monotherapy for Primary Hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1(1):CD010316. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010316.pub2>.
 51. Wald D.S., Law M., Morris J.K., Bestwick J.P., Wald N.J. Combination Therapy versus Monotherapy in Reducing Blood Pressure: Meta-Analysis on 11,000 Participants from 42 Trials. *Am J Med.* 2009;122(3):290–300. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.09.038>.
 52. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F. et al. Effect of Potentially Modifiable Risk Factors Associated with Myocardial Infarction in 52 Countries (the INTERHEART Study): Case-Control Study. *Lancet.* 2004;364(9438):937–952. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9).
 53. Rapsomaniki E., Timmis A., George J., Pujades-Rodriguez M., Shah A.D., Denaxas S. et al. Blood Pressure and Incidence of Twelve Cardiovascular Diseases: Lifetime Risks, Healthy Life-Years Lost, and Age-Specific Associations in 1.25 Million People. *Lancet.* 2014;383(9932):1899–1911. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60685-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60685-1).
 54. Gottwald-Hostalek U., Li L., Montenegro P. Bisoprolol/Amlodipine Combination Therapy Improves Blood Pressure Control in Patients with Essential Hypertension Following Monotherapy Failure. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(10):1735–1743. <https://doi.org/10.1080/03007995.2016.1205573>.
 55. Chesnikova A.I., Safronenko V.A., Kolomakskaya O.E. Evaluating the Effectiveness of a Fixed Combination of Amlodipine and Bisoprolol in Ambulatory Patients with Arterial Hypertension and Ischemic Heart Disease. *Kardiologiya.* 2014;54(9):17–23. (In Russ.) Available at: http://www.gipertonik.ru/files/conference/kongress-17-mart-18-mart-2021/virtual_exhibition/merck/article_4.pdf.
 56. Williams B., Lacy P.S. Impact of Heart Rate on Central Aortic Pressures and Hemodynamics: Analysis from the CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) Study: CAFE-Heart Rate. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(8):705–713. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.088>.
 57. Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Bogomaz A.V. The Fixed Combination of Amlodipine and Bisoprolol Eliminates the Effect of β -Blockers on Central Pulse Wave in Patients With Arterial Hypertension. *Kardiologiya.* 2015;55(12):11–16. (In Russ.) Available at: http://www.gipertonik.ru/files/conference/kongress-17-mart-18-mart-2021/virtual_exhibition/merck/article_5.pdf.
 58. Murdoch D., Heel R.C. Amlodipine. A Review of Its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Use in Cardiovascular Disease. *Drugs.* 1991;41(3):478–505. <https://doi.org/10.2165/00003495-199141030-00009>.
 59. Vasanthakumar N. Can Beta-Adrenergic Blockers Be Used in the Treatment of COVID-19? *Med Hypotheses.* 2020;142:109809. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109809>.
 60. Grassi G. Sympathetic Overdrive in Hypertension: Clinical and Therapeutic Relevance. *The e-journal of the ESC Council for Cardiology Practice.* 2015;13(36). Available at: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-13/sympathetic-overdrive-in-hypertension-clinical-and-therapeutic-relevance>.
 61. Blumenfeld J.D., Sealey J.E., Mann S.J., Bragat A., Marion R., Pecker M.S. et al. Beta-Adrenergic Receptor Blockade as a Therapeutic Approach for Suppressing the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Normotensive and Hypertensive Subjects. *Am J Hypertens.* 1999;12(5):451–459. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(99\)00005-9](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(99)00005-9).
 62. Kirsten R., Neff J., Heintz B., Nemeth N., Rahlfs V.W., Nelson K. Influence of Different Bisoprolol Doses on Hemodynamics, Plasma Catecholamines, Platelet Aggregation, and Alpha 2- and Beta-Receptors in Hypertensive Patients. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1986;8(Suppl 1):S113–S121. <https://doi.org/10.1097/00005344-198511001-00021>.
 63. Prager G., Prager W., Hönig B. Effect of Beta-Adrenergic Blockade on the Circadian Rhythm of Myocardial Ischemia in Ambulatory Patients with Stable Angina. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1989;13(4):638–643. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2471003/>.
 64. Pinto-Sietsma S.J., Flossdorf M., Buchholz V.R., Offerhaus J., Bleijendaal H., Beudel M. et al. Antihypertensive Drugs in COVID-19 Infection. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020;6(6):415–416. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa058>.
 65. Koh K.K., Han S.H., Ahn J.Y., Chung W.J., Lee Y., Shin E.K. Amlodipine Improves Endothelial Function and Metabolic Parameters in Patients with Hypertension. *Int J Cardiol.* 2009;133(1):23–31. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.11.058>.
 66. Zhang L.K., Sun Y., Zeng H., Wang Q., Jiang X., Shang W.J. et al. Calcium channel Blocker Amlodipine Besylate Therapy Is Associated with Reduced Case Fatality Rate of COVID-19 Patients with Hypertension. *Cell Discov.* 2020;6(1):96. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-00235-0>.
 67. Zapesochayna I.L., Avtandilov A.G. Dynamics of Characteristics of Cerebral Circulation during Combined Treatment with Amlodipine and Bisoprolol. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine.* 2016;94(9):908–914. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-12-908-914>.
 68. Nedogoda S.V., Salasiuk A.S., Tsoma V.V., Chumachek E.L. The Influence of Fixed-Dose Combination of Amlodipine and Bisoprolol on Vascular Elasticity in Patients with Arterial Hypertension. *Consilium Medicum.* 2015;17(10):19–22. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/2075-1753_2015.10.19-22.
 69. Skibitskiy V.V., Pykhalova N.E., Fendrikova A.V. Structural and Functional Features of the Left Ventricular Myocardium in Women with Arterial Hypertension and Metabolic Syndrome against the Background of Hypothyroidism. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2011;3(126):152–158. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16905435>.
 70. Karpov Yu.A., Deev A.D. Uncontrolled Arterial Hypertension – New Possibilities in Solving Problems of Increasing the Effectiveness of Treatment. *Kardiologiya.* 2012;52(2):29–35. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/7675/>.

71. Chapman R.H., Benner J.S., Petrilla A.A., Tierce J.C., Collins S.R., Battelman D.S., Schwartz J.S. Predictors of Adherence with Antihypertensive and Lipid-Lowering Therapy. *Arch Intern Med.* 2005;165(10):1147–1152. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.10.1147>.
72. Czarnecka D., Koch E.M., Gottwald-Hostalek U. Benefits of a Fixed-Dose Combination of Bisoprolol and Amlodipine in the Treatment of Hypertension in Daily Practice: Results of More Than 4000 Patients. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(5):875–881. <https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1027676>.
73. Hostalek U., Czarnecka D., Koch E.M. Treatment of Hypertensive Patients with a Fixed-Dose Combination of Bisoprolol and Amlodipine: Results of a Cohort study with More Than 10,000 Patients. *Cardiol Ther.* 2015;4(2):179–190. <https://doi.org/10.1007/s40119-015-0045-z>.
74. Tarlovskaya E.I., Skibitsky V.V., Malchikova S.V., Fendrikova A.V., Skibitsky A.V., Sirotenko D.V. Pharmacoeconomic Effectiveness of a Fixed Combination of Bisoprolol and Amlodipine. *Kardiologiya.* 2015;55(4):25–29. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23644338>.

Информация об авторах:

Полякова Ольга Александровна, врач-терапевт, ассистент кафедры терапии и полиморбидной патологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-0491-8823>; docpolyakova.olga@gmail.com

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и полиморбидной патологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-0795-82254>; ostroumova.olga@mail.ru

Миронова Елена Владимировна, к.м.н., врач-кардиолог, заведующий кардиологическим отделением, Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 84, стр. 39; <https://orcid.org/0000-0002-2988-1767>; e.v.mironova@mail.ru

Долдо Николай Михайлович, врач-кардиолог, заведующий терапевтическим отделением, Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 84, стр. 39; <https://orcid.org/0000-0003-2546-1340>; Kolj.spb@mail.ru

Листратов Александр Иванович, ординатор второго года кафедры терапии и полиморбидной патологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-0401-1132>; alexanderlistratoff@yandex.ru

Филиппова Анастасия Витальевна, ординатор второго года кафедры терапии и полиморбидной патологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-3081-602X>; filippova.96@mail.ru

Information about the authors:

Olga A. Polyakova, Therapist, Assistant of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0491-8823>; docpolyakova.olga@gmail.com

Olga D. Ostroumova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0795-82254>; ostroumova.olga@mail.ru

Elena V. Mironova, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Head of the Cardiology Department, Central Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine"; 84, Bldg. 39, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2988-1767>; e.v.mironova@mail.ru

Nicolai M. Doldo, Cardiologist, Head of the Therapeutic Department, Central Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine"; 84, Bldg. 39, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2546-1340>; Kolj.spb@mail.ru

Alexander I. Listratov, 2nd Year Resident of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0401-1132>; alexanderlistratoff@yandex.ru

Anastasia V. Filippova, 2nd Year Resident of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3081-602X>; filippova.96@mail.ru

Гемодинамические эффекты комбинированной антигипертензивной терапии при физической нагрузке у мужчин с артериальной гипертензией и хроническими заболеваниями вен

С.В. Летягина¹, <https://orcid.org/0000-0002-1635-7149>, sveet.l@yandex.ru

В.М. Баев²✉, <https://orcid.org/0000-0001-9283-8094>, vmbaev@hotmail.com

Т.Ю. Агафонова², <https://orcid.org/0000-0001-9935-0040>, agaf74@mail.ru

¹ Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел Российской Федерации по Пермскому краю; 614064, Россия, Пермь, ул. Героев Хасана, д. 47а

² Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

Резюме

Введение. В настоящее время недостаточно данных о влиянии современной антигипертензивной терапии на венозное кровообращение, особенно при физиологических нагрузках.

Цель исследования. Изучить гемодинамические эффекты комбинации блокатора кальциевых каналов и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента при физической нагрузке у мужчин с артериальной гипертензией (АГ) и хроническими заболеваниями вен (ХЗВ).

Материал и методы. У 46 мужчин 30–50 лет с АГ на фоне комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) выполнена сравнительная оценка динамики систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), периферического венозного давления (ПВД), ультразвуковых параметров венозного кровотока левой ноги в ответ на физическую нагрузку (проба Руффьера). Оценивали параметры у 23 пациентов с АГ без ХЗВ и 23 пациентов с АГ и ХЗВ. Изучали реакцию до и после 14-дневной комбинированной АГТ с применением блокатора кальциевых каналов (БМК) (амлодипин) и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (лизиноприл).

Результаты. До лечения реакция на нагрузку у пациентов обеих групп была одинаковой и проявлялась двукратным увеличением площади просвета вен и падением скорости кровотока. Пациенты с ХЗВ до лечения при нагрузке характеризовались измененной реакцией системной гемодинамики, более частыми случаями дилатации вен и снижения скорости кровотока. После АГТ при нагрузке в обеих группах отмечается нормализация и идентичность САД, ДАД, ПВД, уменьшение выраженности дилатации вен и снижение скорости кровотока. Пациенты с ХЗВ после АГТ в ответ на нагрузку характеризуются более выраженной дилатацией вен и большей скоростью кровотока.

Выводы. После 14-дневной АГТ у пациентов с АГ без ХЗВ и пациентов с АГ и ХЗВ при физической нагрузке отмечается нормализация САД, ДАД, ПВД, уменьшение дилатации вен и снижение скорости кровотока. Пациенты с ХЗВ после АГТ при нагрузке характеризуются расширением вен и ускоренным венозным кровотоком.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хронические заболевания вен, комбинированная антигипертензивная терапия, физическая нагрузка, мужчины

Для цитирования: Летягина С.В., Баев В.М., Агафонова Т.Ю. Гемодинамические эффекты комбинированной антигипертензивной терапии при физической нагрузке у мужчин с артериальной гипертензией и хроническими заболеваниями вен. *Медицинский совет.* 2021;(14):36–43. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-36-43>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hemodynamic effects of combined antihypertensive therapy during exercise in men with arterial hypertension and chronic venous diseases

Svetlana V. Letyagina¹, <https://orcid.org/0000-0002-1635-7149>, sveet.l@yandex.ru

Valeryi M. Baev²✉, <https://orcid.org/0000-0001-9283-8094>, vmbaev@hotmail.com

Tatyana Y. Agafonova², <https://orcid.org/0000-0001-9935-0040>, agaf74@mail.ru

¹ Hospital of the Police of Russia on the Perm Edge; 47a, Geroev Khasana St., Perm, 614064, Russia

² Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia

Abstract

Introduction. Currently, there is insufficient data on the effect of modern antihypertensive therapy (AHT) on venous circulation, especially during physiological stress.

Aim of the study – the investigation was to study the hemodynamic effects of a combination of a calcium channel blocker (CCB) and an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor during exercise in men with arterial hypertension (AH) and chronic venous diseases (CVD).

Material and methods. In 46 men 30–50 years old with AH on the background of AHT, a comparative assessment of the dynamics of SBP, DBP, peripheral venous pressure (PVP), ultrasound parameters of venous blood flow of the left leg in response to physical activity (Ruffier's test) was performed. The parameters were assessed in 23 patients with hypertension without CVD and 23 patients with hypertension and CVD. We studied the reaction before and after 14 days of combined AHT with the use of CCB (Amlodipine) and an ACE inhibitor (Lisinopril).

Results. Before treatment, the response to exercise in patients of both groups was the same and was manifested by a twofold increase in the area of the lumen of the veins and a drop in blood flow velocity. Patients with CVD before treatment with exercise were characterized by an altered systemic hemodynamic response, more frequent cases of venous dilatation and decreased blood flow velocity. After AHT with exercise, both groups showed normalization and identity of SBP, DBP, PVP, a decrease in the severity of venous dilatation and a decrease in blood flow velocity. Patients with CVD after AHT in response to exercise are characterized by more pronounced venous dilatation and higher blood flow velocity.

Conclusion. After 14 days of antihypertensive therapy in patients with hypertension without chronic venous disease and in patients with hypertension and chronic venous disease during exercise normalization of systolic blood pressure, diastolic blood pressure, PVP, a decrease in venous dilatation and a decrease in blood flow velocity are noted. Patients with CVD after AHT under load are characterized by varicose veins and accelerated venous blood flow.

Keywords: arterial hypertension, chronic venous diseases, combined antihypertensive therapy, physical activity, men

For citation: Letyagina S.V., Baev V.M., Agafonova T.Yu. Hemodynamic effects of combined antihypertensive therapy during exercise in men with arterial hypertension and chronic venous diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(14):36–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-36-43>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Современная комбинированная лекарственная антигипертензивная терапия (АГТ) является эффективным методом контроля артериальной гипертензии (АГ) [1]. Однако эффективность такой терапии может быть недостаточной при наличии коморбидности АГ, что требует дополнительных диагностических и лечебных мероприятий, в т. ч. индивидуализации выбора эффективных и безопасных препаратов, достижения различных целевых значений артериального давления [2].

Однако сегодня мало что известно о влиянии современной АГТ на венозное кровообращение нижних конечностей [3, 4], в т. ч. и о негативных эффектах терапии, особенно у мужчин с хроническими заболеваниями вен (ХЗВ), частота встречаемости которых в популяции составляет до 83% [5, 6]. Авторы не исключают появление, а в ряде случаев и усугубление имеющихся нарушений венозной гемодинамики при использовании антигипертензивных препаратов и их комбинации, что будет нести риски прогрессирования ХЗВ.

Полученные знания о таком влиянии помогут практическому врачу в выборе безопасных антигипертензивных препаратов при коморбидности АГ и ХЗВ у мужчин трудоспособного возраста, тем самым оптимизировав прогноз жизни и здоровья наиболее социально активной группы населения.

Цель исследования – изучить гемодинамические эффекты комбинации блокатора кальциевых каналов (БМК) и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) при физической нагрузке у мужчин с АГ и ХЗВ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования – мужчины трудоспособного возраста (30–50 лет) с неконтролируемой АГ и наличием ХЗВ. Объем выборки 46 человек. Предмет исследования – системная и периферическая венозная гемодинамика нижних конечностей при физической нагрузке в процессе АГТ. Тип исследования – динамический с вмешательством (фармакологическое лечение и физическая нагрузка). Выбывших пациентов за время исследования не было. Критерий включения: мужчины 30–50 лет с неконтролируемой АГ на момент госпитализации (САД > 140 мм рт. ст. и/или ДАД > 90 мм рт. ст.) [1]. Критериями невключения в данное исследование были: гипертонический криз; ортостатическая гипотензия; цереброваскулярные болезни; хронические болезни почек; переломы и операции на нижних конечностях; травмы центральной и периферической нервной системы; ИБС; онкологические заболевания; эндокринная патология (сахарный диабет, гипотиреоз, заболевания надпочечников); перенесенные острые респираторно-вирусные инфекции в течение последних 2 нед.; дифференцированные дисплазии соединительной ткани; анеми; гепатиты и цирроз печени; профессиональные спортсмены; употребление наркотиков.

Критерии включения и исключения из исследования подтверждены результатами медицинского обследования в стационаре. Поскольку наблюдаемые нами пациенты являются сотрудниками органов МВД, то неконтролируемая АГ в амбулаторных условиях явилась основанием для госпитализации и подбора методов лечения.

Медиана возраста 46 мужчин была 42 (37–46) года, индекса массы тела – 29 (27–31) кг/м². Продолжительность АГ по данным медицинской документации – 4 (1–7) года. Медиана САД на начало исследования составила 161 (150–160) мм рт. ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) – 100 (91–104) мм рт. ст. АГ 1-й степени зафиксирована у 12 человек, 2-й степени – у 32, АГ 3-й степени – у 2 пациентов. АГ I стадии отмечена у 24 человек, II стадии – у 22 человек (бессимптомное поражение органов-мишеней в виде изолированного утолщения стенки сонных артерий или наличия бляшки отмечено у 10 человек; гипертрофия левого желудочка как изолированный признак выявлена у 8 пациентов; сочетанное проявление утолщения стенки сонной артерии и гипертрофии левого желудочка зафиксировано у 4 человек). Пациенты с АГ III стадии (наличие сердечно-сосудистых заболеваний, цереброваскулярных болезней, хронических болезней почек) не были зарегистрированы.

На постоянный прием антигипертензивных препаратов в амбулаторных условиях указали (со слов больных) 11 пациентов (24%): 6 пациентов из группы без ХЗВ и 5 пациентов с ХЗВ. Антигипертензивные препараты, которыми пользовались пациенты до госпитализации, мы не оценивали, т. к. АГ у всех пациентов была неконтролируемой, а АГТ – неэффективной. Накануне госпитализации пациентов неэффективная АГТ была полностью отменена. 8 (17%) пациентов ранее уже были госпитализированы по поводу неконтролируемой АГ. 43 пациента (93%) отмечают у себя продолжительность рабочего дня более 8 ч и в связи с особенностями профессиональной деятельности 10 (7–12) часов в день вынуждены находиться на ногах.

АГ диагностировали у пациентов, проходящих в госпитале стационарное лечение по поводу неконтролируемой АГ, на основании критериев ESH/ESC от 2018 г. [1]. Для выполнения цели исследования все пациенты были разделены на две группы: без ХЗВ (23 человека) и с ХЗВ (23 человека). Данные группы не имели отличий по возрасту – 41 (37–47) год в группе пациентов без ХЗВ и 43 (39–45) – у пациентов с ХЗВ ($p = 0,69$), величине САД – 152 (147–162) мм рт. ст. для группы без ХЗВ и 148 (144–152) мм рт. ст. для пациентов с ХЗВ ($p = 0,07$), а также ДАД – 92 (85–98) мм рт. ст. у пациентов без ХЗВ и 95 (92–98) мм рт. ст. у пациентов с ХЗВ ($p = 0,11$).

ХЗВ выявляли при объективном осмотре обеих ног по классификации CEAP [7]. Зарегистрированы следующие формы: C1 (телеангиэктазии или ретикулярные вены) зафиксированы у 14 пациентов (22%), C2 (варикозно-измененные подкожные вены) – у 9 (19,5%). Другие проявления (C3, C4; C5 и C6) отмечены не были. Параметры венозного кровообращения оценивали с помощью ультразвукового сканера iU22 xMatrix (Phillips, США, 2014 г.) в поверхностных и глубоких венах левой ноги. Изучали диаметр, площадь просвета вены и скорость кровотока в большой (БПВ) и малой (МПВ) поверхностных венах, общей бедренной вене (ОБВ), задней большеберцовой (ЗББВ) в стандартных «ультразвуковых окнах» [8]. Периферическое венозное давление (ПВД) оценивали по результатам одновременного ультразвукового скани-

рования левой БПВ и осциллометрической тонометрии на голени [9].

Оценивали САД и ДАД в день поступления пациентов в стационар в покое (сидя, после 5 мин отдыха) и после 14-дневной АГТ, в день выписки из стационара. Измерение выполняли на левом плече осциллометрическим методом с помощью тонометра A&D UA-777 (AND, Япония, 2017 г.).

В качестве стандартной физической нагрузки использовали пробу J.E. Ruffier (в положении стоя 30 приседаний за 45 с) [10]. Пробу у каждого пациента выполняли в первый день госпитализации и повторно в день выписки из стационара.

Измерение параметров кровообращения, в т. ч. проведение ангиоскопии, при физической нагрузке затруднено, поэтому данный протокол предполагал выполнение измерения параметров кровообращения дважды: сначала в покое (лежа, после 5 мин отдыха) и повторно, максимально быстро (в течение 1–2 мин сразу же после нагрузки), в положении лежа на кушетке. Данная методика основана на предположении о том, что нарушения кровообращения сохраняются достаточно долго после прекращения нагрузки и смогут быть обнаружены в фазу восстановления, что соответствует современным требованиям ESC [11].

Продолжительность АГТ в стационаре составляла 14 дней в виде ежедневного контролируемого приема комбинации лекарств: БКК (амлодипин, суточная доза 5 мг) и ингибитора АПФ (лизиноприл, суточная доза 10 мг), что соответствовало рекомендациям ESH/ESC от 2018 г. [1]. Противопоказаний для применения данных препаратов у наблюдаемых пациентов не зарегистрировано. Выбывших из исследования не было. Работа выполнена на базе госпиталя ФКУЗ «МСЧ МВД России по Пермскому краю», период исследования 2018–2020 гг.

Статистический анализ. Необходимый объем выборки каждой группы пациентов настоящего исследования (для количественных параметров) рассчитан с использованием программы BIOSTAT (версия 4.03, ИД «Практика», Москва) на основании заданной нами мощности исследования (95%), альфа-уровня – порогового уровня статистической значимости (0,01), а также разности средних величин и стандартного отклонения изучаемых значений в полученной выборке.

С помощью программы Statistica 6.1 (StatSoft-Russia, 2009 г.) оценивали нормальность распределения вариационных рядов с помощью критерия Н. Лиллиефорса, который подтвердил их асимметрию ($p < 0,05$). Количественные результаты представлены в виде медианы (Me) со значениями первого (Q_1) и третьего (Q_3) квартилей. Сравнительный анализ между зависимыми группами выполнен с помощью критерия Вилкоксона, между независимыми группами – с помощью U-критерия Манна – Уитни. Различия статистически значимыми считали при $p < 0,05$.

Этические вопросы. Этическим комитетом ПГМУ были утверждены дизайн, протокол исследования и информированное согласие пациента на участие в исследовании (протокол №11 от 26.12.2018 г.). Все участники дали письменное информированное согласие на проведение обследования до начала исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов без ХЗВ физическая нагрузка до лечения сопровождается снижением САД и ПВД, повышением ДАД, что сочетается с увеличением диаметра и площади просвета в БПВ, МПВ, ОБВ (в 2,6 раза) и ЗББВ. Скорость кровотока в данной группе пациентов при нагрузке характеризуется двукратным снижением только в ОБВ, в других венах изменений скорости не отмечено (табл. 1). У пациентов с ХЗВ до стационарного лечения реакция на нагрузку характеризуется увеличением САД, снижением ДАД и ПВД, дилатацией всех вен и снижением скорости кровотока, что в большей степени отмечено в ОБВ, где увеличение площади просвета составило 2,7 раза и снижение скорости кровотока 2,0 раза.

На фоне терапии пациенты с АГ без ХЗВ отреагировали на физическую нагрузку повышением ДАД и снижением ПВД, увеличением диаметра МПВ, диаметра и площади

просвета ОБВ. Изменений САД не отмечено. Скорость кровотока снизилась в ОБВ, но увеличилась в ЗББВ. В других венах кровоток оказался неизменным (табл. 2).

У пациентов с АГ и ХЗВ после АГТ при физической нагрузке зафиксировано повышение САД, ДАД и снижение ПВД, что сопровождалось увеличением диаметра и площади просвета всех вен и снижением скорости кровотока в БПВ, ОБВ и ЗББВ. В МПВ скорость кровотока не отреагировала на физическую нагрузку. В обеих группах венодилатация и снижение скорости кровотока не были такими значительными, как до лечения. Необходимо отметить, что при АГ с ХЗВ выраженность снижения скорости кровотока при нагрузке во время АГТ была значительно меньше, чем у пациентов с АГ без ХЗВ.

В результате лечения 43 пациента достигли показателей первого целевого офисного уровня САД (<140 ммрт.ст.). Из них пациентов без ХЗВ было 22 человека, с ХЗВ – 21 человек.

● **Таблица 1.** Результаты сравнения динамики параметров кровообращения при физической нагрузке у пациентов с АГ без ХЗВ и пациентов с АГ и ХЗВ до начала АГТ

● **Table 1.** Results of comparing the changes in circulation parameters under physical exertion in patients with hypertension without chronic venous disease and in patients with hypertension and chronic venous disease prior to initiation of antihypertensive therapy

Параметр/Вена	Пациенты с АГ без ХЗВ (n = 23)			Пациенты с АГ и ХЗВ (n = 23)		
	Покой	Физическая нагрузка	p	Покой	Физическая нагрузка	p
САД, мм рт. ст.	152 (147–162)	144 (137–163)	0,025	148 (144–152)	150 (140–154)	0,011
ДАД, мм рт. ст.	92 (85–98)	94 (89–100)	0,068	95 (92–98)	94 (90–98)	0,018
ПВД, мм рт. ст.	23 (20–31)	15 (12–23)	0,00011	30 (24–34)	18 (15–22)	0,011
БПВ, левая						
Ø, мм	3,1 (2,7–3,3)	3,5 (3,1–3,8)	0,0028	3,3 (3,0–3,5)	3,8 (3,4–4,2)	0,000093
S, мм ²	7,1 (5,9–8,4)	9,2 (7,5–11,1)	0,017	8,6 (7,0–9,7)	11,4 (9,2–14,0)	0,00016
V, см/с	7,9 (6,4–9,8)	7,1 (6,1–8,7)	0,17	9,8 (8,7–12,1)	8,0 (6,7-8,8)	0,00046
МПВ, левая						
Ø, мм	2,1 (1,9–5,5)	2,6 (2,1–7,6)	0,011	2,2 (2,0–4,8)	2,8 (2,2–7,3)	0,000027
S, мм ²	3,5 (2,9–7,5)	5,1 (3,6–7,2)	0,017	4,3 (3,4–10,2)	6,2 (3,7–7,0)	0,00098
V, см/с	6,7 (5,9–7,8)	6,4 (5,4–7,2)	0,59	7,5 (6,2–8,6)	6,7 (6,1–7,9)	0,12
ОБВ, левая						
Ø, мм	7,6 (7,0–8,9)	12,5 (11,7–13,2)	0,000027	7,9 (6,9–8,6)	13,0 (11,3–14,0)	0,000027
S, мм ²	45,2 (40,3–61,7)	118,8 (100,3–135,8)	0,000060	49,0 (37,8–58,0)	133,1 (100,5–153,9)	0,000027
V, см/с	26,3 (20,3–38,0)	11,9 (9,4–15,1)	0,000027	28,9 (24,2–38,9)	14,1 (10,1–17,7)	0,000027
ЗББВ, левая						
Ø, мм	2,7 (2,4–3,1)	3,2 (2,8–3,5)	0,0011	2,8 (2,4–3,0)	3,1 (2,9–3,5)	0,00044
S, мм ²	5,6 (4,7–7,6)	8,0 (6,1–9,4)	0,24	6,2 (4,5–6,9)	7,7 (6,7–9,5)	0,00041
V, см/с	7,7 (6,0–9,8)	6,7 (5,7–8,0)	0,07	8,7 (7,4–10,6)	8,0 (6,4–8,7)	0,0074

Примечание. БПВ – большая поверхностная вена, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЗББВ – задняя большеберцовая вена, МПВ – малая подкожная вена, ОБВ – общая бедренная вена, ПВД – периферическое венозное давление, САД – систолическое артериальное давление, Me – медиана, Q – перцентиль, Ø – диаметр вены, S – площадь просвета вены, V – скорость кровотока, p – уровень значимости различия.

● **Таблица 2.** Результаты сравнения динамики параметров кровообращения при физической нагрузке у пациентов с АГ без ХЗВ и у пациентов с АГ и ХЗВ через 14 дней АГТ

● **Table 2.** Results of comparing the changes in circulation parameters under physical exertion in patients with hypertension without chronic venous disease and in patients with hypertension and chronic venous disease 14 days after antihypertensive therapy

Параметр/вена	Пациенты с АГ без ХЗВ (n = 23)			Пациенты с АГ и ХЗВ (n = 23)		
	Покой	Физическая нагрузка	p	Покой	Физическая нагрузка	p
САД, мм рт. ст.	124 (120–131)	130 (119–134)	0,38	122 (120–124)	127 (121–131)	0,029
ДАД, мм рт. ст.	78 (76–83)	81 (76–93)	0,020	78 (75–83)	84 (76–86)	0,022
ПВД, мм рт. ст.	15 (12–24)	12 (10–18)	0,00077	18 (15–22)	15 (11–18)	0,000027
БПВ, левая						
Ø, мм	3,5 (3,1–3,8)	3,6 (3,2–3,9)	0,14	3,8 (3,4–4,2)	4,0 (3,5–4,8)	0,0022
S, мм ²	9,2 (7,5–11,1)	10,0 (7,9–12,0)	0,17	11,4 (9,2–14,0)	12,4 (9,8–18,3)	0,00012
V, см/с	7,1 (6,1–8,7)	7,3 (6,6–8,6)	0,24	8,0 (6,7–8,8)	7,1 (5,9–8,0)	0,0046
МПВ, левая						
Ø, мм	2,6 (2,1–7,6)	2,8 (2,1–6,2)	0,0077	2,8 (2,2–7,3)	2,5 (2,3–9,4)	0,0026
S, мм ²	5,1 (3,6–7,2)	6,2 (3,4–8,1)	0,21	6,2 (3,7–7,0)	5,0 (4,0–7,1)	0,0031
V, см/с	6,4 (5,4–7,2)	6,9 (5,9–7,7)	0,59	6,7 (6,1–7,9)	6,5 (6,1–7,1)	0,43
ОБВ, левая						
Ø, мм	12,5 (11,7–13,2)	12,9 (11,6–13,6)	0,000027	13,0 (11,3–14,0)	14,0 (13,0–14,8)	0,000027
S, мм ²	118,8 (100,3–135,8)	130,7 (105,7–146,9)	0,000027	133,1 (100,5–153,9)	153,1 (131,7–172,0)	0,000027
V, см/с	11,9 (9,4–15,1)	10,6 (9,5–12,8)	0,000027	14,1 (10,1–17,7)	14,0 (10,9–15,3)	0,00016
ЗББВ, левая						
Ø, мм	3,2 (2,8–3,5)	3,1 (2,7–3,6)	0,18	3,1 (2,9–3,5)	3,4 (3,0–3,7)	0,00052
S, мм ²	8,0 (6,1–9,4)	7,5 (5,7–10,0)	0,10	7,7 (6,7–9,5)	9,1 (7,3–10,8)	0,002
V, см/с	6,7 (5,7–8,0)	6,8 (5,8–8,1)	0,043	8,0 (6,4–8,7)	7,0 (5,8–7,3)	0,014

Примечание. БПВ – большая поверхностная вена, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЗББВ – задняя большеберцовая вена, МПВ – малая подкожная вена, ОБВ – общая бедренная вена, ПВД – периферическое венозное давление, САД – систолическое артериальное давление, Me – медиана, Q – перцентиль, Ø – диаметр вены, S – площадь просвета вены, V – скорость кровотока, p – уровень значимости различия.

Проанализировав результаты сравнения изучаемых параметров пациентов без ХЗВ и с ХЗВ при физической нагрузке после 14-дневного стационарного лечения, мы не отметили различий по уровню САД, ДАД и ПВД. Различия характеризовались большим диаметром и площадью просвета БПВ и ОБВ и большей скоростью кровотока в ОБВ у пациентов с АГ и ХЗВ, чем в группе без ХЗВ. Другие изучаемые нами параметры не имели различий (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании результатов некоторых исследований [12–14] мы предполагали у пациентов с АГ и ХЗВ негативное воздействие комбинированной АГТ на центральную и периферическую гемодинамику при физической нагрузке в виде значительного снижения САД, ДАД, ПВД, чрезмерной венодилатации и значительного

падения скорости кровотока, что подтвердится при сравнении с группой пациентов с АГ без ХЗВ после 14-дневной АГТ. Физическая нагрузка в данном исследовании используется как физиологический тест, соответствующий повседневной физической нагрузке у мужчин трудоспособного возраста, позволяющей наиболее объективно оценить клинические эффекты комбинированной АГТ на гемодинамику, в т. ч. венозного кровообращения нижних конечностей. Нагрузка включает в себя не только ортостаз, но и изменение активности автономной нервной системы, активацию системной и периферической гемодинамики. Изменение кровотока вен нижних конечностей на физической нагрузке происходит за счет активизации работы мышечно-венозной помпы, что способствует опорожнению венозного русла, повышению артериовенозного градиента и улучшению перфузии тканей [15–17]. Поэтому эффект АГТ, в т. ч. на резервные возможности гемодинамики при

● **Таблица 3.** Результаты сравнения параметров кровообращения между пациентами с АГ без ХЗВ и пациентами с АГ и ХЗВ при физической нагрузке через 14 дней АГТ

● **Table 3.** Results of comparing circulation parameters between patients with hypertension without chronic venous disease and patients with hypertension and chronic venous disease under physical exertion 14 days after antihypertensive therapy

Параметр/вена	Пациенты с АГ без ХЗВ (n = 23)	Пациенты с АГ и ХЗВ (n = 23)	p
	Me (Q ₁ -Q ₃)		
САД, мм рт. ст.	130 (119–134)	127 (121–131)	0,68
ДАД, мм рт. ст.	81 (76–93)	84 (76–86)	0,79
ПВД, мм рт. ст.	12 (10–18)	15 (11–18)	0,85
БПВ, левая			
Ø, мм	3,6 (3,2–3,9)	4,0 (3,5–4,8)	0,017
S, мм ²	10,0 (7,9–12,0)	12,4 (9,8–18,3)	0,014
V, см/с	7,3 (6,6–8,6)	7,1 (5,9–8,0)	0,16
МПВ, левая			
Ø, мм	2,8 (2,1–6,2)	2,5 (2,3–9,4)	0,45
S, мм ²	6,2 (3,4–8,1)	5,0 (4,0–7,1)	0,44
V, см/с	6,9 (5,9–7,7)	6,5 (6,1–7,1)	0,85
ОБВ, левая			
Ø, мм	12,9 (11,6–13,6)	14,0 (13,0–14,8)	0,0031
S, мм ²	130,7 (105,7–146,9)	153,1 (131,7–172,0)	0,0033
V, см/с	10,6 (9,5–12,8)	14,0 (10,9–15,3)	0,017
ЗББВ, левая			
Ø, мм	3,1 (2,7–3,6)	3,4 (3,0–3,7)	0,16
S, мм ²	7,5 (5,7–10,0)	9,1 (7,3–10,8)	0,17
V, см/с	6,8 (5,8–8,1)	7,0 (5,8–7,3)	0,97

Примечание. БПВ – большая поверхностная вена, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЗББВ – задняя большеберцовая вена, МПВ – малая подкожная вена, ОБВ – общая бедренная вена, ПВД – периферическое венозное давление, САД – систолическое артериальное давление, Me – медиана, Q – перцентиль, Ø – диаметр вены, S – площадь просвета вены, V – скорость кровотока, p – уровень значимости различия.

физиологической нагрузке, представлял для нас большой клинический интерес.

Наше исследование показало, что до лечения изменения гемодинамики при нагрузке в обеих группах были почти идентичны между собой и характеризовались венозной дилатацией и снижением скорости кровотока. Выявленные между группами различия реакции САД, ДАД и венозного кровотока (при ХЗВ чаще регистрировали случаи дилатации вен и снижения скорости кровотока) обусловлены, как мы предполагаем, преобладанием парасимпатикотонии у пациентов с АГ и ХЗВ [5, 18], а также коморбидностью АГ и ХЗВ [5, 19], что было выявлено в других исследованиях.

Если до лечения пациенты без ХЗВ и с ХЗВ отреагировали на нагрузку дилатацией всех вен, то к окончанию госпитального этапа АГТ дилатация в группе без ХЗВ при нагрузке отмечена лишь в двух венах, тогда как пациенты с АГ и ХЗВ отреагировали на нагрузку так же, как

и до лечения, – тотальной дилатацией. Мы отмечаем, что физическая нагрузка при АГТ у пациентов с АГ и ХЗВ характеризуется большими изменениями как системной гемодинамики, так и кровообращения вен нижних конечностей, чем в группе без ХЗВ. Это различие мы объясняем теми же причинами, что и до лечения [5, 20]. Важно отметить, что АГТ привела к значительному уменьшению выраженности изменений гемодинамики при проводимой пробе в обеих группах, что подтверждается отсутствием при нагрузке значительных (двукратных) различий диаметра, площади просвета и скорости кровотока в ОБВ, зафиксированных до лечения. Этот факт мы можем отнести к первому положительному эффекту АГТ.

Сравнение параметров гемодинамики между группами при нагрузке через 14 дней АГТ показало, что дилатация вен в группе АГ с ХЗВ сохраняется, но уже не является тотальной. Предполагаем, что этот факт можно также оценить как второй положительный эффект АГТ на венозный кровоток нижних конечностей у пациентов с АГ и ХЗВ.

Сохранившуюся после госпитального этапа лечения при нагрузке дилатацию крупных вен у пациентов с ХЗВ авторы не рассматривают как побочный эффект или осложнение использования комбинации ингибитора АПФ и БКК, несмотря на разные фармакологические механизмы расширения сосудов [4, 21], т. к. нами не использовались максимальные дозировки препаратов, вызывающие негативные эффекты на венозный кровоток [22]. Наличие дилатации вен при применении АГТ у пациентов с ХЗВ по сравнению с пациентами без ХЗВ авторы объясняют измененной при ХЗВ чувствительностью вен к АГТ [15], вызванной морфологическими изменениями (флебодистрофия и флебодисплазия, воспаление гладкомышечных и эндотелиальных клеток венозной стенки), которые обусловлены существующей флебогипертензией, поддерживаемой АГ [23]. АГТ при нагрузке в обеих группах привела к снижению, нормализации и идентичности САД, ДАД и ПВД, а в группе с ХЗВ привела к ускоренному кровотоку в главном венозном сосуде бедра – ОБВ, что авторы считают проявлением адекватной адаптивной реакцией венозного кровотока на физическую нагрузку и оценивают ускорение кровотока как третий положительный эффект АГТ при АГ и ХЗВ.

Таким образом, АГТ в виде комбинированной терапии БКК и ингибитором АПФ у пациентов с ХЗВ сопровождается нормализацией параметров гемодинамики – САД, ДАД и ПВД, а также минимальным снижением скорости кровотока, уменьшением выраженности колебаний параметров гемодинамики при физической нагрузке и является положительным клиническим эффектом АГТ у пациентов с АГ и ХЗВ, который необходимо использовать для профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Перечисленные положительные эффекты очень важны для мужчин трудоспособного возраста, которые подвержены интенсивным физическим нагрузкам. Авторы считают целесообразным оценку рисков нарушений венозного кровообращения нижних конечностей

у пациентов с АГ и ХЗВ, для чего необходима регулярная ангиоскопия вен нижних конечностей как в покое, так и при физической нагрузке. В случае выявления или ухудшения гемодинамики в процессе АГТ необходимо временное или постоянное применение компрессионной терапии и дозированной ходьбы для профилактики нарушений венозного кровообращения [24, 25]. Результаты настоящего исследования показывают важность новых знаний о рисках нарушений венозного кровообращения нижних конечностей при коморбидности АГ и ХЗВ не только на этапе установления диагноза АГ, но и во время АГТ.

ВЫВОДЫ

После 14-дневной АГТ в условиях стационара у пациентов с АГ без ХЗВ и пациентов с АГ и ХЗВ при физической нагрузке отмечается нормализация САД, ДАД, ПВД, значительное уменьшение выраженности дилатации вен и снижение скорости кровотока. Для пациентов с ХЗВ после АГТ при физической нагрузке характерен больший диаметр и площадь просвета вен, ускоренный венозный кровоток.



Поступила / Received 28.03.2021

Поступила после рецензирования / Revised 30.04.2021

Принята в печать / Accepted 03.05.2021

Список литературы

- Williams B., Mancia G., Spiering W., Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
- Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>.
- Yang Z., Arnet U., von Segesser L., Siebenmann R., Turina M., Lüscher T.F. Different effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in human arteries and veins. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993;22:17–22. <https://doi.org/10.1097/00005344-199322005-00004>.
- Bevilacqua M., Vago T., Rogolino A., Conci F., Santoli E., Norbiato G. Affinity of angiotensin I-converting enzyme (ACE) inhibitors for N- and C-binding sites of human ACE is different in heart, lung, arteries, and veins. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1996;28(4):494–499. <https://doi.org/10.1097/00005344-199610000-00003>.
- Баев В.М., Баранов Т.Ф., Шмелева С.А. Коморбидность артериальной гипертензии и хронических заболеваний вен у мужчин. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):27–32. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3258>.
- Mendoza E., Amsler F., Kalodiki E. Correlation between GSV diameter and varicose clinics. *Phlebologie*. 2016;45(1):29–35. <https://doi.org/10.12687/phleb2291-1-2016>.
- Rabe E., Pannier F. Clinical, aetiological, anatomical and pathological classification (CEAP): «gold standard» and limits. *Phlebology: J Ven Dis*. 2012;27(1):114–118. <https://doi.org/10.1258/phleb.2012.012s19>.
- Чуриков Д.А., Кириенко А.И. *Ультразвуковая диагностика болезней вен*. М.: Литтерра; 2016. 176 с.
- Kostera M., Amann-Vestia B.R., Husmann M., Jacomella V., Meier T.O., Jeanneret C. et al. Non-invasive pressure measurement of the great saphenous vein in healthy controls and patients with venous insufficiency. *Clin Hemor Micr*. 2013;54(3):325–332. <https://doi.org/10.3233/CH-131737>.
- Ruffier J.E. Considérations sur l'indice de résistance du cœur à l'effort. *Med Educ Phys Sport*. 1951;3(7):7–12. (In French.)
- Sicari R., Nihoyannopoulos P., Evangelista A., Kasprzak J., Lancellotti P., Poldermans D. et al. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr*. 2008;9(4):415–437. <https://doi.org/10.1093/ejehocardi/jen175>.
- Morbio A.P., Sobreira M.L., Rollo H.A. Correlation between the intensity of venous reflux in the saphenofemoral junction and morphological changes of the great saphenous vein by duplex scanning in patients with primary varicosis. *Int Angiol*. 2010;29(4):323–330. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20671650/>.
- Barros B.C.S., Araujo A., Magalhães C.E.V., Barros R.L.S., Fiorelli S.K.A., Gatts R.F. Efficacy of varicose vein surgery with preservation of the great saphenous vein. *Rev Col Bras Cir*. 2015;42(2):111–115. <https://doi.org/10.1590/0100-69912015002008>.
- Gibson K., Meissner M., Wright D. Great saphenous vein diameter does not correlate with worsening quality of life scores in patients with great saphenous vein incompetence. *J Vasc Surg*. 2012;56(6):1634–1641. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.02.065>.
- Стойко Ю.М., Кириенко А.И., Затевахин И.И., Покровский А.В., Карпенко А.А., Золотухин И.А. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. *Флебология*. 2018;12(3):146–240. <https://doi.org/10.17116/flebo20187031146>.
- Mallick R., Lal B.K., Daugherty C. Relationship between patient-reported symptoms, limitations in daily activities, and psychological impact in varicose veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2017;5(2):224–237. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2016.11.004>.
- Hall J.E. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. 13th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2016. 1168 p.
- Bergan JJ., Pascarella L., Schmid-Schönbein G.W. Pathogenesis of primary chronic venous disease: Insights from animal models of venous hypertension. *J Vasc Sur*. 2008;47(1):183–192. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.09.028>.
- Raju S., Knight A., Lamanilao L., Pace N., Jones T. Peripheral venous hypertension in chronic venous disease. *J Vasc Sur: Ven Lym Dis*. 2019;7(5):706–714. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.03.006>.
- Баев В.М., Баранов Т.Ф., Шмелева С.А. Выраженная парасимпатикотония у мужчин с артериальной гипертензией сопровождается увеличением частоты признаков хронических заболеваний вен. *Российский кардиологический журнал*. 2019;1(1):52–55. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-52-55>.
- Raffetto J.D., Qiao X., Beauregard K.G., Tanbe A.F., Kumar A., Mam V., Khalil R.A. Functional Adaptation of Venous Smooth Muscle Response to Vasoconstriction in Proximal, Distal and Varix Segments of Varicose Veins. *J Vasc Surg*. 2010;51(4):962–971. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20347695>.
- Godfraind T. Discovery and Development of Calcium Channel Blockers. *Front Pharmacol*. 2017;8:286. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00286>.
- Klabunde R.E. *Cardiovascular Physiology Concepts*. Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 256 p.
- Youn Y.J., Lee J. Chronic venous insufficiency and varicose veins of the lower extremities. *Korean J Intern Med*. 2019;34(2):269–283. <https://doi.org/10.3904/kjim.2018.230>.
- Araujo D.N., Ribeiro C., Maciel A., Bruno S.S., Fregonezi G.A., Dias F. Physical exercise for the treatment of non-ulcerated chronic venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(12):1–9. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010637>.

References

- Williams B., Mancia G., Spiering W., Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
- Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>.
- Yang Z., Arnet U., von Segesser L., Siebenmann R., Turina M., Lüscher T.F. Different effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in human arteries and veins. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993;22:17–22. <https://doi.org/10.1097/00005344-199322005-00004>.
- Bevilacqua M., Vago T., Rogolino A., Conci F., Santoli E., Norbiato G. Affinity of angiotensin I-converting enzyme (ACE) inhibitors for N- and C-binding

- sites of human ACE is different in heart, lung, arteries, and veins. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1996;28(4):494–499. <https://doi.org/10.1097/00005344-199610000-00003>.
5. Baev V.M., Vagapov T.F., Shmeleva S.A. Comorbidity of hypertension and chronic venous disease in men. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):27–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3258>.
 6. Mendoza E., Amsler F., Kalodiki E. Correlation between GSV diameter and varicose clinics. *Phlebologie.* 2016;45(1):29–35. <https://doi.org/10.12687/phleb2291-1-2016>.
 7. Rabe E., Pannier F. Clinical, aetiological, anatomical and pathological classification (CEAP): «gold standard» and limits. *Phlebology: J Ven Dis.* 2012;27(1):114–118. <https://doi.org/10.1258/phleb.2012.012s19>.
 8. Churikov D.A., Kirienko A.I. *Ultrasound diagnosis of vein diseases.* Moscow: Litterra; 2016. 176 p. (In Russ.).
 9. Kostera M., Amann-Vestia B.R., Husmann M., Jacomella V., Meier T.O., Jeanneret C. et al. Non-invasive pressure measurement of the great saphenous vein in healthy controls and patients with venous insufficiency. *Clin Hemor Micr.* 2013;54(3):325–332. <https://doi.org/10.3233/CH-131737>.
 10. Ruffier J.E. Considérations sur l'indice de résistance du cœur à l'effort. *Med Educ Phys Sport.* 1951;3(3):7–12. (In French.)
 11. Sicari R., Nihoyannopoulos P., Evangelista A., Kasprzak J., Lancellotti P., Poldermans D. et al. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr.* 2008;9(4):415–437. <https://doi.org/10.1093/ejehoccard/jen175>.
 12. Morbio A.P., Sobreira M.L., Rollo H.A. Correlation between the intensity of venous reflux in the saphenofemoral junction and morphological changes of the great saphenous vein by duplex scanning in patients with primary varicosis. *Int Angiol.* 2010;29(4):323–330. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20671650/>
 13. Barros B.C.S., Araujo A., Magalhães C.E.V., Barros R.L.S., Fiorelli S.K.A., Gatts R.F. Efficacy of varicose vein surgery with preservation of the great saphenous vein. *Rev Col Bras Cir.* 2015;42(2):111–115. <https://doi.org/10.1590/0100-69912015002008>.
 14. Gibson K., Meissner M., Wright D. Great saphenous vein diameter does not correlate with worsening quality of life scores in patients with great saphenous vein incompetence. *J Vasc Surg.* 2012;56(6):1634–1641. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.02.065>.
 15. Stoyko YU.M., Kiriienko A.I., Zatevakhin I.I., Pokrovskiy A.V., Karpenko A.A., Zolotukhin I.A. et al. Diagnostics and Treatment of Chronic Venous Disease: Guidelines of Russian Phlebological Association. *Flebologiya.* 2018;12(3):146–240. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/flebo20187031146>.
 16. Mallick R., Lal B.K., Daugherty C. Relationship between patient-reported symptoms, limitations in daily activities, and psychological impact in varicose veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2017;5(2):224–237. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2016.11.004>.
 17. Hall J.E. *Guyton and Hall textbook of medical physiology.* 13th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2016. 1168 p.
 18. Bergan JJ., Pascarella L., Schmid-Schönbein G.W. Pathogenesis of primary chronic venous disease: Insights from animal models of venous hypertension. *J Vasc Sur.* 2008;47(1):183–192. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.09.028>.
 19. Raju S., Knight A., Lamanilao L., Pace N., Jones T. Peripheral venous hypertension in chronic venous disease. *J Vascul Sur: Ven Lym Dis.* 2019;7(5):706–714. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2019.03.006>.
 20. Baev V.M., Vagapov T.F., Shmeleva S.A. Severe parasympathicotonia in men with hypertension is accompanied by an increase in the chronic venous diseases' signs. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2019;1(1):52–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-52-55>.
 21. Raffetto J.D., Qiao X., Beauregard K.G., Tanbe A.F., Kumar A., Mam V., Khalil R.A. Functional Adaptation of Venous Smooth Muscle Response to Vasoconstriction in Proximal, Distal and Varix Segments of Varicose Veins. *J Vasc Surg.* 2010;51(4):962–971. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20347695/>.
 22. Godfraind T. Discovery and Development of Calcium Channel Blockers. *Front Pharmacol.* 2017;8:286. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00286>.
 23. Klabunde R.E. *Cardiovascular Physiology Concepts.* Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 256 p.
 24. Youn Y.J., Lee J. Chronic venous insufficiency and varicose veins of the lower extremities. *Korean J Intern Med.* 2019;34(2):269–283. <https://doi.org/10.3904/kjim.2018.230>.
 25. Araujo D.N., Ribeiro C., Maciel A., Bruno S.S., Fregonezi G.A., Dias F. Physical exercise for the treatment of non-ulcerated chronic venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(12):1–9. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010637>.

Информация об авторах:

Летягина Светлана Витальевна, врач отделения ультразвуковой диагностики, Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел Российской Федерации по Пермскому краю; 614064, Россия, Пермь, ул. Героев Хасана, д. 47а; sveet.l@yandex.ru

Баев Валерий Михайлович, д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; vmbaev@hotmail.com

Агафонова Татьяна Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней №1, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; agaf74@mail.ru

Information about the authors:

Svetlana V. Letyagina, Doctor of the Ultrasound Department, Hospital of the Police of Russia on the Perm Edge; 47a, Geroev Khasana St., Perm, 614064, Russia; sveet.l@yandex.ru

Valeryi M. Baev, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; vmbaev@hotmail.com

Tatyana Y. Agafonova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine No. 1; Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; agaf74@mail.ru

Особенности атеросклеротического поражения в каротидных и коронарных артериях

Е.В. Константинова^{1,2}✉, katekons@mail.ru, А.А. Богданова^{1,2}, А.А. Сагателян¹, А.И. Ковайкин², Е.С. Першина², М.Ю. Гиляров^{1,2}

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Государственная клиническая больница № 1 имени Н.И. Пирогова; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8

Резюме

Атеротромбоз является как самой частой причиной инфаркта миокарда, так и причиной развития ишемического атеротромботического инсульта и представляет собой одну из стадий атеросклеротического процесса. Являясь генерализованным процессом, атеросклероз имеет в целом схожие этапы прогрессирования и развития и в при этом характерные особенности формирования в различных сосудистых бассейнах. На возникновение и прогрессирование атеросклеротического процесса могут влиять наследственные факторы, особенности локальной гемодинамики, различия в структуре органических артерий и другие факторы. Лучшее понимание природы и причины этих различий может способствовать совершенствованию профилактики и лечения атеросклероза и его осложнений. В статье рассматриваются вопросы особенностей атеросклеротического поражения в каротидных и коронарных артериях. Обсуждаются особые условия локальной гемодинамики, возникающие в области бифуркаций артерий, способствующие формированию и прогрессированию атеросклеротических бляшек. Рассматриваются характерные черты, свойственные склонным к повреждению нестабильным бляшкам в коронарных и сонных артериях. Анализируется роль иммуновоспалительных процессов, процессов разрушения и перестройки внеклеточного матрикса, апоптоза и аутофагии клеток в процессе дестабилизации атеросклеротических бляшек и возможная системность процесса нестабильности при генерализованном атеросклеротическом поражении артерий. Рассматриваются вопросы взаимосвязи и взаимовлияния атеросклеротического поражения коронарных и каротидных артерий и значимости для пациента наличия у него мультифокального атеросклероза. Лучшее понимание патогенеза атеросклеротического процесса может привести к дальнейшему усовершенствованию профилактических мер. Своевременная и эффективная профилактика будет способствовать более эффективному предотвращению случаев развития инфаркта миокарда и ишемического инсульта, имеющих не только большую медицинскую, но и социальную значимость, с учетом высокой смертности и инвалидизации пациентов.

Ключевые слова: атеросклероз, атеротромбоз, атеросклеротическая бляшка, особенности поражения, локальная гемодинамика, мультифокальный атеросклероз

Для цитирования: Константинова Е.В., Богданова А.А., Сагателян А.А., Ковайкин А.И., Першина Е.С., Гиляров М.Ю. Особенности атеросклеротического поражения в каротидных и коронарных артериях. *Медицинский совет*. 2021;(14):44–53. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-44-53>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of atherosclerosis in carotid and coronary arteries

Ekaterina V. Konstantinova^{1,2}✉, katekons@mail.ru, Alexandra A. Bogdanova^{1,2}, Arpine A. Sagatelyan¹, Artem I. Kovaikin², Ekaterina S. Pershina², Mihail Yu. Gilyarov^{1,2}

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov; 8, Lenin Ave., Moscow, 119049, Russia

Abstract

Atherothrombosis is a leading cause of myocardial infarction and ischemic atherothrombotic stroke. It represents a stage of atherosclerosis which is a pathologic process throughout the circulatory system. However, atherosclerosis has specific development characteristics in different vascular beds. Multiple factors contribute to atherosclerosis formation and progression such as genetic factors, vessel hemodynamics, and vessel anatomy. A better understanding of differences in vessels would improve prevention and treatment of atherosclerosis and its complication. In this article we review features of atherosclerosis in carotid and coronary vessels. We discuss specific conditions of local hemodynamics in the areas of bifurcation which promote atherosclerotic plaque progression, and review characteristics of unstable plaques in carotid and coronary vessels. We analyze immunologic and inflammatory processes, extracellular matrix degradation and remodeling, cellular apoptosis and autophagy occurring during atherosclerotic plaque destabilization as well as the possibility of diffuse plaque instability in systemic atherosclerosis. We review association and interaction of atherosclerotic processes in coronary and carotid arteries, and its significance for a patient. Improvement in understanding of atherosclerosis pathogenesis can lead to advances in atherosclerosis prevention. Timely and effective interventions would promote prevention of myocardial infarction and ischemic stroke which is highly important taking into account high mortality and morbidity rates.

Keywords: atherosclerosis, atherothrombosis, atherosclerotic plaque, lesion characteristics, local hemodynamics, multifocal atherosclerosis

For citation: Konstantinova E.V., Bogdanova A.A., Sagatelyan A.A., Kovaikin A.I., Pershina E.S., Gilyarov M.Yu. Features of atherosclerosis in carotid and coronary arteries *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(14):44–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-44-53>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Инфаркт миокарда и ишемический инсульт сохраняют лидирующие позиции по показателям заболеваемости, смертности и инвалидизации пациентов, несмотря на значительные успехи в совершенствовании методов диагностики и лечения этих заболеваний¹ [1, 2].

Причины возникновения инфаркта миокарда (ИМ) многообразны и представляют собой различные варианты острого несоответствия потребности миокарда в кислороде и его доставки по коронарным артериям, при этом самой частой морфологической причиной его развития является атеротромбоз коронарной (инфаркт-связанной) артерии [3]. Ишемический инсульт может также развиваться из-за различных причин, однако атеротромбоз каротидных артерий является одним из самых частых механизмов его развития [4].

Атеротромбоз характеризуется образованием тромба над поврежденной атеросклеротической бляшкой в артериях, представляет собой одну из стадий атеросклеротического процесса [5]. Являясь генерализованным процессом, атеросклероз протекает в основном по сходным механизмам развития, хотя и имеет характерные черты в различных сосудистых бассейнах.

Известно, что клинические проявления, подходы к лечению и коррекция факторов риска атеросклероза сосудов сердца и головного мозга тесно взаимосвязаны, что в т. ч. повлияло на развитие сравнительно нового направления, такого как «кардионеврология» [6].

Общность лечебных подходов в ведении пациентов с инсультом и с инфарктом миокарда послужила основой создания сосудистых центров, благодаря чему стало возможно максимально полное использование существующих методов реваскуляризации и интервенционного лечения при острой ишемии как головного мозга, так и миокарда [7].

Целью настоящего обзора является обсуждение атеротромботического развития ишемического повреждения сердца и головного мозга и их взаимосвязи и взаимовлияния.

ПРЕИМУЩЕСТВЕННОЕ ВЛИЯНИЕ ТРАДИЦИОННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА АТЕРОСКЛЕРОЗА

В настоящее время ведущими факторами риска развития и прогрессирования атеросклероза считаются возраст, курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, раннее начало ИБС у ближайших родственни-

ков, ожирение, хроническое заболевание почек [8]. Данные факторы риска могут оказывать преимущественное влияние в зависимости от локализации атеросклероза. Так, данные крупного исследования INTERHEART подтвердили, что самым распространенным и значимым фактором риска развития ИМ является гипер- и дислипидемия [9]. Ведущим фактором риска развития инсульта является артериальная гипертензия [10].

НАСЛЕДСТВЕННАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ

Результаты генеалогических исследований приводят к выводу о наследственном предрасположении не только к атеросклерозу как таковому, но и к его преимущественной локализации. Прослеживается большая распространенность коронарной патологии среди родственников больных инфарктом миокарда, а преобладающей причиной смерти родственников больных с инсультом являются инсульты атеротромботической природы [11].

Преимущественная локализация и морфологические отличия атеросклеротического процесса, по-видимому, могут быть связаны со структурными особенностями артериальной стенки, в т. ч. наследственными. Так, ангиографические исследования демонстрируют большое сходство топографического строения коронарных сосудов у близких родственников [12].

Активно изучается, как и с помощью каких факторов наследственная предрасположенность практически реализуется. Обсуждается влияние посттранскрипционного пути регулирования экспрессии генов-кандидатов на развитие и прогрессирование атеросклероза. Посттранскрипционная регуляция генома – это изменения структуры молекулы РНК до того момента, когда с нее начинает синтезироваться белок. Один из основных процессов посттранскрипционной регуляции генома – это интерференция РНК, процесс, направляемый особыми регуляторными молекулами, а именно некодирующимися малыми интерферирующими РНК – микроРНК (микроРНК) [13]. МикроРНК участвуют в регуляции митохондриального генома и могут оказывать влияние на метаболизм липидов, выраженность окислительного стресса и другие процессы, играющие значимую роль в патогенезе атеросклероза [14, 15].

За последние годы завершён ряд исследований, результаты которых показали, что микроРНК участвуют в различных этапах формирования и повреждения атеромы, таких как эндотелиальная дисфункция, клеточная адгезия, ангиогенез, а также в процессах пролиферации и апоптоза клеток, входящих в состав атеромы [16–18].

¹ WHO. Cardiovascular diseases (CVDs). Key facts. 2021. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>.

СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ СТЕНКИ АРТЕРИЙ

Известны анатомические различия в строении стенки различных органных артерий. Например, стенки мозговых артерий разного калибра, от сонных и позвоночных до самых мелких ветвей, значительно тоньше, чем стенки артерий аналогичного калибра другой локализации [19].

Наряду с сонными и коронарными артериями, наиболее склонны к развитию атеросклероза аорта и подвздошные артерии. Можно заметить, что все перечисленные артерии имеют выраженную склонность к гиперплазии интимы, которая максимальна в артериях сердца. Причем преобладание интимы над медией может наблюдаться с самого раннего возраста. Общая сонная артерия, так же как и аорта, относится в большей мере к эластическому типу, что предрасполагает к возникновению в них ксантомных клеток. При использовании метода неинвазивной ультразвуковой визуализации общей сонной артерии часто проводится измерение толщины комплекса интима-медиа (ТИМ). В динамике возможно снижение ТИМ, и данное снижение возможно тогда, когда основная часть толщи стенки артерии образована ксантомными клетками, и до тех пор, пока не формируются выраженные фиброзные изменения. Благодаря удобству визуализации и удобству измерения показателя ТИМ сонной артерии, этот метод применяется в различных клинических исследованиях [20, 21].

Область бифуркации сонной артерии, как и проксимальные участки коронарных артерий, занимают промежуточное положение между эластическими и мышечными типами [22]. Эти участки являются излюбленными местами формирования атеросклеротических бляшек, в т. ч. в молодом возрасте.

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ АТЕРОМ В ОБЛАСТИ БИФУРКАЦИИ АРТЕРИИ

Области бифуркации артерий являются частым местом формирования атеросклеротических бляшек как в коронарных, так и в сонных артериях, при этом атеромы, как правило, формируются на латеральных стенках ветвей бифуркации, а зона карины (место соединения внутренних, медиальных стенок, составляющих собственно место ветвления артерии) в большинстве случаев свободна от бляшки [23–26]. В ряде аутопсийных исследований и при внутрисосудистой визуализации было показано, что первичного атеросклероза в этой области не бывает, но он может возникать, если имеется поражение на соседних участках [27, 28]. С использованием метода мультиспиральной компьютерной томографии A.G. Vander Giessen et al. показали, что рост бляшки происходит от внешней стенки бифуркации в направлении карины [29].

Коронарное русло представляет собой сложную сосудистую структуру, характеризующуюся большим количеством точек ветвлений артерий [30]. В этих областях имеются особые гемодинамические условия и локальные нарушения кровотока, способствующие формирова-

нию атером [31]. В сонных артериях область бифуркации является наиболее частым местом формирования атером.

По-видимому, непосредственными причинами формирования атеросклеротических бляшек в области разветвления артерий являются: выраженная степень эндотелиальной дисфункции, возникающая под влиянием давления крови и удара пульсовой волны, турбулентность тока крови и другие особенности локальной гемодинамики, возникающие в области бифуркации [32].

Результаты ряда исследований: морфологических, выполненных во время интервенционных вмешательств, и исследований вычислительной гидродинамики, показали, что на выраженность атеросклеротического поражения в бифуркациях артерий оказывает влияние также геометрия сосудов, а точнее – угол между артериями: чем больше этот угол, тем выше степень поражения в области бифуркации [33–36]. Существенное значение для прогрессирования атеросклеротического поражения имеет также диаметр артерии и выраженность ее извитости [35, 37].

Таким образом, в патогенезе каротидного и коронарного атеросклероза, наряду с другими факторами, значительная роль отводится особенностям локальной гемодинамики, наиболее выраженными в области бифуркаций артерий. Можно сказать, что в области бифуркаций имеются «благоприятные» условия для формирования и прогрессирования атеросклероза.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ

Каротидные бляшки, в отличие от богатых липидами (нестабильных) коронарных бляшек, являются более «стенозирующими» и фиброзными по структуре. Они не так богаты липидами, но содержат большее количество коллагена. Важным отличием является большая гетерогенность атеросклеротических бляшек в каротидных артериях [38].

Механизмы повреждения атеросклеротических бляшек в целом схожи, но могут также иметь особенности в различных сосудистых бассейнах. Помимо органспецифичности, на характер и скорость повреждения бляшки и перехода атеросклероза в атеротромбоз может также оказывать влияние структура и геометрия бляшки. Так, к возникновению острого коронарного синдрома (ОКС) чаще приводит разрыв богатой липидами (нестабильной) атеросклеротической бляшки, расположенной эксцентрично в коронарной артерии. При анализе летальных исходов от тромбоза коронарных артерий уже несколько десятилетий назад было установлено, что только в 25% случаев тромбоз связан с эрозией эндотелия, а в остальных – с разрывом бляшек коронарной артерии [39–41]. И несмотря на то что за последние несколько лет эрозия эндотелия бляшки в коронарной артерии стала встречаться сравнительно чаще, а разрыв покрышки – сравнительно реже, чем в предыдущие годы, общая тенденция по частоте их встречаемости не изменилась [42].

Разрыв бляшки в коронарной артерии обычно происходит в самом слабом месте – плечевом участке, где покрышка наиболее тонкая и больше всего инфильтра-

ция воспалительными клетками. Кроме того, плечевые участки покрышки в наибольшей степени подвергаются нагрузке при спазме и дилатации артерии. После разрыва бляшки, высокотромбогенное содержание ее сердцевинны взаимодействует с клетками крови и свертывающей системой, что приводит к окклюзии сосуда и последующему формированию ишемии, дистальнее места окклюзии [3].

Каротидные бляшки, имеющие значительное липидное ядро, могут повреждаться по механизму разрыва по аналогии с коронарными бляшками, что является причиной внутрисосудистого тромбоза и артерио-артериальных эмболий, приводящих к развитию транзиторной ишемической атаки или атеротромботического ишемического инсульта [43-45]. Повреждение каротидных бляшек может также проходить по механизму эрозии или формированию интрамуральной гематомы или диссекции, что, вероятнее всего, связано с систолическим ударом крови по резистентным стенкам артерии. Наличие интрамуральной гематомы в атероме каротидной артерии – один из самых важных факторов нестабильности данной бляшки [45, 46]. Причинами формирования кровоизлияний в бляшку служат повреждения неососудов адвентициального слоя. Также для потенциально уязвимой бляшки в сонных артериях характерно сравнительно большое липидное содержание и/или некротические изменения ядра и выраженная васкуляризация, тогда как стабильные каротидные бляшки преимущественно состоят из фиброзной ткани. Гистологический состав атеросклеротической бляшки коррелирует с текстурными особенностями (экзогенностью), оцениваемыми с помощью ультразвукового исследования [47]. Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография (МРТ) в настоящее время также активно применяются для выявления характерных изменений, присущих нестабильным бляшкам. Так, метаанализ, выполненный T. Saam et al., показал, что наличие в атероме в сонной артерии интрамуральной гематомы, определяемой по данным МРТ, напрямую ассоциировано с риском развития у пациента мозгового инсульта [48].

НЕСТАБИЛЬНАЯ БЛЯШКА И СИСТЕМНОСТЬ ПРОЦЕССА НЕСТАБИЛЬНОСТИ

На характер и скорость повреждения бляшки и перехода атеросклероза в атеротромбоз оказывают влияние как геометрия, так и качественный состав бляшки [49, 50].

По характеру нарушений геометрии просвета сосуда атеросклеротические бляшки подразделяют на концентрические (вызывающими фиксированную степень стеноза коронарной артерии) и эксцентрические (при которых степень стенозирования может варьировать). К развитию ОКС могут приводить осложненные тромбом эксцентрические стенозы, изначально не вызывающие гемодинамически значимого сужения сосуда. Поэтому тяжесть сосудистого стеноза в коронарной артерии по данным ангиографических исследований не всегда соответствует вероятности развития тромботической окклюзии: даже

выраженный атеросклероз коронарных сосудов может не сопровождаться развитием ОКС и оставаться стабильным длительное время, а полная тромботическая окклюзия может развиваться на участке с минимально выраженным атеросклеротическим повреждением [51, 52].

Таким образом, ни размер атеромы и ни степень стеноза артерии являются наиболее важными характеристиками нестабильной (уязвимой, склонной к разрыву) атеросклеротической бляшки, а тип, состав, морфология и иммуногистохимические характеристики бляшки [53].

Очевидно, что тонкая покрышка более легко повреждается, чем покрышка плотная, богатая коллагеном и гладкомышечными клетками [54]. Помимо сравнительно более тонкой покрышки, у пациентов с ОКС атеромы имеют сравнительно большие липидные ядра. Богатые липидами, а не соединительно-тканевыми элементами и некальцинированными – «мягкие» атеросклеротические бляшки более опасны в плане повреждения и формирования тромбов. Атеросклеротические бляшки с такими характеристиками традиционно последние десятилетия называют в литературе «нестабильными». Напротив, бляшки с ограниченным накоплением липидов (менее выраженным липидным ядром) и более толстой покрышкой называют «стабильными». Эта классификация значительно упрощает сложность механизмов дестабилизации атеросклеротических бляшек, являясь основанием исследований патофизиологии ОКС в течение нескольких десятилетий.

Помимо тонкой покрышки и большого липидного ядра, для нестабильной бляшки характерны признаки активного воспаления, которое дополнительно ослабляет структуру бляшки, в частности за счет выделения воспалительными клетками ферментов, снижающих механическую прочность покрышки. Активность системной воспалительной реакции и воспалительного процесса в атероме значительно влияет и на прогрессирование атеросклероза [55, 56]. Нестабильная бляшка инфильтрирована макрофагами, тучными и Т-клетками, в ней определяется повышенное содержание тканевого фактора и медиаторов воспаления.

Поскольку в структуру покрышки атеросклеротической бляшки входят многие компоненты экстрацеллюлярного матрикса (коллаген, эластин, протеогликаны и гликозаминогликаны), большое значение в стабилизации бляшки имеют факторы, влияющие на образование и разрушение этих компонентов. При этом перечисленные макромолекулы внеклеточного матрикса могут захватывать липопротеины и способствовать накоплению липидов в интиме.

От активности ферментов, способных расщеплять белки межклеточного матрикса, в значительной степени зависит толщина фиброзной капсулы. Входящие в состав атеромы клетки, в частности макрофаги, секретируют несколько классов нейтральных экстрацеллюлярных протеаз и другие эластолитические ферменты (такие как катепсины S и K), которые вызывают разрушение волокон коллагена, уменьшая толщину покрышки и снижая ее механическую устойчивость к разрыву [57, 58].

Прочность межклеточного матрикса определяется балансом его синтеза и разрушения. Синтез коллагена

ингибирует интерферон- γ (один из цитокинов, продуцируемых Т-клетками). Этот и другие цитокины способны стимулировать секрецию клетками атеромы (в основном макрофагами, но также и эндотелиальными, гладкомышечными, пенистыми) матриксных металлопротеиназ (ММП). ММП (коллагеназы, желатиназы, стромелизины и др.) обладают деградирующей способностью в отношении почти всех компонентов внеклеточного матрикса. Выраженный стимулирующее действие на транскрипцию и синтез ММП обнаружено у нейрогуморальных агентов, традиционно ассоциирующихся с процессами ремоделирования: ангиотензин II, эндотелин, катехоламины. На секрецию ММП могут оказывать влияние не только цитокины, но и факторы роста, некоторые химические агенты и др. Активность ММП в бляшке параллельна увеличению в ней воспалительной клеточной инфильтрации и повышению уровня апоптоза клеток [59, 60].

Выраженность воспалительного процесса в атероме тесным образом взаимосвязана с активностью процессов апоптоза и аутофагии клеток, входящих в ее состав. Активность этих процессов оказывает существенное влияние на прогрессирование атеросклероза, начиная с эндотелиальной дисфункции и до повреждения покрывающей атеросклеротической бляшки [61, 62].

Накапливаются данные научных исследований, свидетельствующие о системном характере процесса дестабилизации атеросклеротических бляшек. Ряд авторов выражают мнение, что нестабильность бляшек не является локальным процессом, но может выявляться на нескольких участках сосудистого русла [63–65]. По данным P. Ibrahimi et al., признаки нестабильности атеромы в сонной артерии встречаются как в артерии, связанной с развитием цереброваскулярного события, так и в контралатеральной сонной артерии [66]. Похожие результаты были получены и в работе P.M. Rothwell et al., которые на основе анализа более 5 тыс. ангиограмм сонных артерий показали, что у пациентов с неровной поверхностью бляшки в общей сонной артерии в 2,2 раза чаще встречаются признаки нестабильной бляшки в контралатеральной артерии [67].

По данным российских исследователей, у пациентов с ОКС методом компьютерной томографии достоверно чаще определялись мягкие атеросклеротические бляшки, а при стабильной стенокардии – кальцинированные, при этом в мягких и комбинированных коронарных бляшках в группе больных с ОКС отмечались достоверно более высокий индекс ремоделирования, меньшая протяженность и более частое выявление неровности контура [68].

По данным A. Rossi et al., у пациентов с ОКС нестабильные атеросклеротические бляшки (анэхогенные или гетерогенные) в сонных артериях выявлялись чаще, чем у пациентов без обострения ИБС, что свидетельствует о наличии нестабильности атеросклеротического процесса одновременно в нескольких сосудистых бассейнах [69].

Данные МРТ исследования пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий в исследованиях MESA и MRI Substudy in AIM-HIGH показали, что наличие признаков нестабильности бляшек в каротидном бассей-

не связано с риском развития будущих коронарных событий и инсультов, что подчеркивает системный характер атеросклероза и взаимосвязь его развития в разных сосудистых бассейнах [43, 44].

ВЗАИМОСВЯЗЬ И ВЗАИМОВЛИЯНИЕ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ И КАРОТИДНЫХ АРТЕРИЙ

Являясь генерализованным процессом, атеросклероз может одновременно поражать несколько сосудистых бассейнов, в существенном проценте случаев наблюдается одновременное или последовательное клинически значимое поражение коронарных и каротидных артерий.

Так, по данным Y.W. Wu et al., у более чем половины пациентов со значимым поражением брахиоцефальных артерий имеется ишемическая болезнь сердца [70].

Клинически значимое одновременное поражение коронарного русла и сонных артерий рассматривается большинством авторов как свидетельство агрессивного, прогностически неблагоприятного течения атеросклеротического процесса [71, 72].

По данным регистровых исследований у пациентов с ОКС наличие атеросклеротического поражения сосудов головного мозга и/или артерий нижних конечностей ассоциировано с высокой вероятностью неблагоприятного исхода и наступлением повторных сердечно-сосудистых событий [73, 74].

По данным исследования M.R. Heidner et al., среди пациентов с ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой наличие мультифокального атеросклероза ассоциировалось с увеличением риска развития повторного ишемического инсульта, других атеротромботических событий и сосудистой смерти [75].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема атеротромбоза имеет не только медицинскую, но и социальную значимость, т. к. инфаркт миокарда и ишемический инсульт сокращают продолжительность активной жизни, а уход за пациентами влечет за собой существенные финансовые расходы государства и семьи.

Внимание медиков, по-видимому, должно быть направлено не только на своевременность и полноту оказания медицинской помощи, но и на усовершенствование профилактических мер, что невозможно без понимания механизмов атеротромбоза. Атеротромбоз – это системное прогрессирующее заболевание, протекающее в основном по сходным механизмам развития. Возникновение, структура и фенотипическая экспрессия атеросклеротического повреждения могут иметь отличия в различных сосудистых бассейнах. Лучшее понимание природы и причины этих различий может оказать влияние на совершенствование профилактики и лечения атеросклероза и его осложнений.



Поступила / Received 08.07.2021
Поступила после рецензирования / Revised 10.08.2021
Принята в печать / Accepted 17.08.2021

- Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve S.E., Cushman M., Das S.R., Deo R. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146–e603. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000485>.
- Gebreyohannes E.A., Bhagavathula A.S., Abebe T.B., Seid M.A., Haile K.T. In-Hospital Mortality among Ischemic Stroke Patients in Gondar University Hospital: A Retrospective Cohort Study. *Stroke Res Treat*. 2019;2019:7275063. <https://doi.org/10.1155/2019/7275063>.
- Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(18):2231–2264. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1038>.
- Kolominsky-Rabas P.L., Weber M., Gefeller O., Neundorfer B., Heuschmann P.U. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke*. 2001;32(12):2735–2740. <https://doi.org/10.1161/hs1201.100209>.
- Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8 Suppl.):C7–C12. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.09.068>.
- Суслина З.А., Фоякин А.В., Гераскина Л.А. Кардионеврология: современное состояние и перспективные направления. *Вестник российской академии медицинских наук*. 2012;67(2):4–10. <https://doi.org/10.15690/vrnm.v67i2.116>.
- Скворцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П., Камкин Е.Г., Бойко Е.Л., Алексанян Б.Г. и др. Снижение смертности от острых нарушений мозгового кровообращения в результате реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации. *Профилактическая медицина*. 2018;21(1):4–10. <https://doi.org/10.17116/profmed20182114-10>.
- Кухарчук В.В., Езов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахонova Т.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;(1):7–42. <https://doi.org/10.34687/2219-8202JAD.2020.01.0002>.
- Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937–952. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9).
- Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):149–218. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>.
- Killy D.K., Wolf P.A., Cupples L.A., Beiser A.S., Myers R.H. Familial aggregation of stroke. The Framingham Study. *Stroke*. 1993;24(9):1366–1371. <https://doi.org/10.1161/01.STR.24.9.1366>.
- Kagan A.R., Uemura K. Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries in five towns. Material and methods. *Bull World Health Organ*. 1976;53(5–6):489–499. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1087187/>.
- Sarközy M., Kahan Z., Csont T. A myriad of roles of miR-25 in health and disease. *Oncotarget*. 2018;9(30):21580–21612. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24662>.
- Macgregor-Das A.M., Das S. A microRNA's Journey to the center of the mitochondria. *Am J of Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;315(2):H206–H215. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00714.2017>.
- Gomez I., Ward B., Souilhol C., Recarti C., Ariaans M., Johnston J. et al. Neutrophil microvesicles drive atherosclerosis by delivering miR-155 to atheroprone endothelium. *Nat Commun*. 2020;11(1):214. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-14043-y>.
- Janaszak-Jasiecka A., Siekierzycka A., Bartoszewska S., Serocki M., Dobrucki L.W., Collawn J.F. et al. eNOS expression and NO release during hypoxia is inhibited by miR-200b in human endothelial cells. *Angiogenesis*. 2018;21(4):711–724. <https://doi.org/10.1007/s10456-018-9620-y>.
- Lino M.M., Simões S., Vilaça A., Antunes H., Zonari A., Ferreira L. Modulation of Angiogenic Activity by Light-Activatable miRNA-Loaded Nanocarriers. *ACS Nano*. 2018;12(6):5207–5220. <https://doi.org/10.1021/acsnano.7b07538>.
- Churov A., Summerhill V., Grechko A., Orekhova V., Orekhov A. MicroRNAs as Potential Biomarkers in Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):5547. <https://doi.org/10.3390/ijms20225547>.
- Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. (ред.). *Неврология: национальное руководство*. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. Режим доступа: <https://medkniga.gosuslugi.ru/wp-content/uploads/2019/05/NF0013936.pdf>.
- Roumeliotis A., Roumeliotis S., Panagoutsos S., Theodoridis M., Argyriou C., Tavidou A., Georgiadis G.S. Carotid intima-media thickness is an independent predictor of all-cause mortality and cardiovascular morbidity in patients with diabetes mellitus type 2 and chronic kidney disease. *Ren Fail*. 2019;41(1):131–138. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2019.1585372>.
- Taya N., Katakami N., Mita T., Okada Y., Wakasugi S., Yoshii H. et al. Associations of continuous glucose monitoring-assessed glucose variability with intima-media thickness and ultrasonic tissue characteristics of the carotid arteries: a cross-sectional analysis in patients with type 2 diabetes. *Carvasc Diabetol*. 2021;20(1):95–110. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01288-5>.
- Janzen J. The microscopic transitional zone between elastic and muscular arteries. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2004;97(9):909–914. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15521485/>.
- Gwon H.C., Song Y.B., Pan M. The story of plaque shift and carina shift. *Euro-Intervention*. 2015;11(Suppl. V):V75–V77. <https://doi.org/10.4244/EIJV11SVA16>.
- Morbidiucci U., Kok A.M., Kwak B.R., Stone P.H., Steinman D.A., Wentzel J.J. Atherosclerosis at arterial bifurcations: evidence for the role of haemodynamics and geometry. *Thromb Haemost*. 2016;115(3):484–492. <https://doi.org/10.1160/TH15-07-0597>.
- Li L., Dash D., Gai L.Y., Cao Y.S., Zhao Q., Wang Y.R. et al. Intravascular Ultrasound Classification of Plaque in Angiographic True Bifurcation Lesions of the Left Main Coronary Artery. *Chin Med J*. 2016;129(13):1538–1543. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.184456>.
- Toggweiler S., Urbanek N., Schoenenberger A.W., Erne P. Analysis of coronary bifurcations by intravascular ultrasound and virtual histology. *Atherosclerosis*. 2010;212(2):524–527. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.06.045>.
- Thondapu V., Bourantas C.V., Foin N., Jang I.K., Serruys P.W., Barlis P. Biomechanical stress in coronary atherosclerosis: emerging insights from computational modelling. *Eur Heart J*. 2017;38(2):81–92. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv689>.
- Chatzizisis Y.S., Jonas M., Coskun A.U., Beigel R., Stone B.V., Maynard C. et al. Prediction of the localization of high-risk coronary atherosclerotic plaques on the basis of low endothelial shear stress: An intravascular ultrasound and histopathology natural history study. *Circulation*. 2008;117(8):993–1002. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.695254>.
- Van der Giessen A.G., Wentzel J.J., Meijboom W.B., Mollet N.R., van der Steen A.F.W., van de Vosse F.N. et al. Plaque and shear stress distribution in human coronary bifurcations: a multislice computed tomography study. *EuroIntervention*. 2009;4(5):654–661. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19378688/>.
- Feng Y., Wang X., Fan T., Li L., Sun X., Zhang W. et al. Bifurcation Asymmetry of Small Coronary Arteries in Juvenile and Adult Mice. *Front Physiol*. 2018;9:519. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00519>.
- Rabbi M.F., Laboni F.S., Arafat M.T. Computational analysis of the coronary artery hemodynamics with different anatomical variations. *Inform Med Unlocked*. 2020;19:100314. <https://doi.org/10.1016/j.imu.2020.100314>.
- Giannoglou G.D., Antoniadis A.P., Koskinas K.C., Chatzizisis Y.S. Flow and atherosclerosis in coronary bifurcations. *EuroIntervention*. 2010;6(Suppl. I):J16–J23. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21930484/>.
- Gogineni A., Ravigururajan T.S. Flow Dynamics and Wall Shear Stresses in a Bifurcated Femoral Artery. *J Biomed Eng Med Dev*. 2017;2(3):130. Available at: <https://www.longdom.org/open-access/flow-dynamics-and-wall-shear-stresses-in-a-bifurcated-femoral-artery-2475-7586-1000130.pdf>.
- Sun Z., Chaichana T. An investigation of correlation between left coronary bifurcation angle and hemodynamic changes in coronary stenosis by coronary computed tomography angiography-derived computational fluid dynamics. *Quant Imaging Med Surg*. 2017;7(5):537–548. <https://doi.org/10.21037/qims.2017.10.03>.
- Chiastra C., Iannaccone F., Grundeken M.J., Gijzen F.J., Segers P., Beule M.D. et al. Coronary fractional flow reserve measurements of a stenosed side branch: a computational study investigating the influence of the bifurcation angle. *Biomed Eng Online*. 2016;15(1):91–106. <https://doi.org/10.1186/s12938-016-0211-0>.
- Хелимский Д.А., Бадоян А.Г., Эралиев Т.К., Крестьянинов О.В. Особенности локальной гемодинамики и формирования атеросклеротического поражения в бифуркациях коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(5):106–113. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3900>.
- Barlis P., Poon E.K., Thondapu V., Grundeken M., Tu S., Hayat U. et al. Reversal of flow between serial bifurcation lesions: insights from computational fluid dynamic analysis in a population-based phantom model. *EuroIntervention*. 2015;11(5):e1–e3. Available at: <https://eurointervention.pcronline.com/article/reversal-of-flow-between-serial-bifurcation-lesions-insights-from-computational-fluid-dynamic-analysis-in-a-population-based-phantom-model>.
- Скворцова В.И., Кольцова Е.А., Константинова Е.В., Шурдумова М.Х. Атеротромбоз каротидных и коронарных сосудов: особенности механизмов реализации ишемического повреждения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2007;107(520):3–10. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9607489>.
- Davies M.J. A macro and micro view of coronary view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. *Circulation*. 1990;82(3 Suppl.):II38–II46. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2203563/>.
- Farb A., Burke A.P., Tang A.L., Liang T.Y., Mannan P., Smialek J., Virmani R. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation*. 1996;93(7):1354–1363. <https://doi.org/10.1161/01.cir.93.7.1354>.
- Davies M.J., Bland J.M., Hangartner J.R., Angelini A., Thomas A.C. Factors influencing the presence or absence of acute coronary thrombi in sudden

- ischaemic death. *Eur Heart J*. 1989;10(3):203–208. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a059467>.
42. Libby P, Pasterkamp G. Requiem for the “vulnerable plaque”. *Eur Heart J*. 2015;36(43):2984–2987. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv349>.
 43. Zavodni A.E., Wasserman B.A., McClelland R.L., Gomes A.S., Folsom A.R., Polak J.F. et al. Carotid artery plaque morphology and composition in relation to incident cardiovascular events: the MultiEthnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Radiology*. 2014;271(2):381–389. <https://doi.org/10.1148/radiol.14131020>.
 44. Sun J., Zhao X.Q., Balu N., Neradilek M.B., Isquith D.A., Yamada K. et al. Carotid Plaque Lipid Content and Fibrous Cap Status Predict Systemic CV Outcomes: The MRI Substudy in AIM-HIGH. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(3):241–249. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.06.017>.
 45. Selwaness M., Bos D., van Den Bouwhuisen Q., Portegies M.L., Ikram M.A., Hofman A. et al. Carotid Atherosclerotic Plaque Characteristics on Magnetic Resonance Imaging Relate with History of Stroke and Coronary Heart Disease. *Stroke*. 2016;47(6):1542–1547. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.012923>.
 46. Sun J., Balu N., Hippe D.S., Xue Y., Dong L., Zhao X. et al. Subclinical carotid atherosclerosis: short-term natural history of lipid-rich necrotic core—a multi-center study with MR imaging. *Radiology*. 2013;268(1):61–68. <https://doi.org/10.1148/radiol.13121702>.
 47. Spanos K., Tzorbazoglou I., Lazari P., Maras D., Giannoukas A.D. Carotid artery plaque echomorphology and its association with histopathologic characteristics. *J Vasc Surg*. 2018;68(6):1772–1780. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.01.068>.
 48. Saam T., Hetterich H., Hoffmann V., Yuan C., Dichgans M., Poppert H. et al. Meta-analysis and systematic review of the predictive value of carotid plaque hemorrhage on cerebrovascular events by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(12):1081–1091. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.06.015>.
 49. Burke A.P., Kolodgie F.D., Farb A., Weber D., Virmani R. Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(3):297–303. <https://doi.org/10.1161/hc0302.102610>.
 50. Varnava A.M., Mills P.G., Davies M.J. Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability. *Circulation*. 2002;105(8):939–943. <https://doi.org/10.1161/hc0802.104327>.
 51. Stone G.W., Maehara A., Lansky A.J., Buryne B., Cristea E., Mintz G.S. et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364(3):226–235. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1002358>.
 52. Hoffmann U., Moselewski F., Nieman K., Jang I.K., Ferencik M., Rahman A.M. et al. Noninvasive assessment of plaque morphology and composition in culprit and stable lesions in acute coronary syndrome and stable lesions in stable angina by multidetector computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8):1655–1662. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.01.041>.
 53. Nus M., Mallat Z. Immune-mediated mechanisms of atherosclerosis and implications for the clinic. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(11):1217–1237. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2016.1195686>.
 54. Kolodgie F.D., Burke A.P., Farb A., Gold H.K., Yuan J., Narula J. et al. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol*. 2001;16(5):285–292. <https://doi.org/10.1097/00001573-200109000-00006>.
 55. Back M., Yurdagul A.J., Tabas I., Oorni K., Kovanan P.T. et al. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(7):389–406. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0169-2>.
 56. Libby P., Buring J.E., Badimon L., Hansson G.K., Deanfield J., Bittencourt M.S. et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):56–73. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z>.
 57. Shi J.Y., Pan H.Y., Liu K., Pan M., Si G. Expression of ectopic trypsin in atherosclerotic plaques and the effects of aprotinin on plaque stability. *Arch Biochem Biophys*. 2020;690:108460. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2020.108460>.
 58. Chen L., Yang Q., Ding R., Liu D., Chen Z. Carotid thickness and atherosclerotic plaque stability, serum inflammation, serum MMP 2 and MMP 9 were associated with acute cerebral infarction. *Exp Ther Med*. 2018;16(6):5253–5257. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6868>.
 59. Johnson J.L. Metalloproteinases in atherosclerosis. *Eur J Pharmacol*. 2017;816:93–106. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.09.007>.
 60. Cancel L.M., Ebong E.E., Mensah S., Hirschberg C., Tarbell J.M. Endothelial glycocalyx, apoptosis and inflammation in an atherosclerotic mouse model. *Atherosclerosis*. 2016;252:136–146. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.930>.
 61. Yao S., Tian H., Zhao L., Li J., Yang L., Yue F. et al. Oxidized high density lipoprotein induces macrophage apoptosis via toll-like receptor 4-dependent CHOP pathway. *J Lipid Res*. 2017;58(1):164–177. <https://doi.org/10.1194/jlr.M071142>.
 62. Liu H., Cao Y., Tong T., Shi J., Zhang Y., Yang Y., Liu C. Autophagy in atherosclerosis: a phenomenon found in human carotid atherosclerotic plaques. *Chin Med J*. 2015;128(1):69–74. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.147815>.
 63. Lombardo A., Biasucci L.M., Lanza G.A., Coli S., Silvestri P., Cianflone D. et al. Inflammation as a possible link between coronary and carotid plaque instability. *Circulation*. 2004;109(25):3158–3163. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000130786.28008.56>.
 64. Naghavi M., Libby P., Falk E., Casscells S.W., Litovsky S., Rumberger J. et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*. 2003;108(14):1664–1672. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000087480.94275.97>.
 65. Sirico G., Brevetti G., Lanero S., Laurenzano E., Luciano R., Chiariello M. Echolucent femoral plaques entail higher risk of echolucent carotid plaques and a more severe inflammatory profile in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2009;49(2):346–351. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2008.09.019>.
 66. Ibrahim P., Jashari F., Johansson E., Gronlund C., Bajraktari G., Wester P., Henein M.Y. Vulnerable plaques in the contralateral carotid arteries in symptomatic patients: a detailed ultrasonic analysis. *Atherosclerosis*. 2014;235(2):526–531. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.934>.
 67. Rothwell P.M., Villagra R., Gibson R., Donders R.C., Warlow C.P. Evidence of a chronic systemic cause of instability of atherosclerotic plaques. *Lancet*. 2000;355(9197):19–24. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)04470-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)04470-0).
 68. Барышева Н.А., Меркулова И.Н., Шария М.А., Шабанова М.С., Веселова Т.Н., Гаман С.А. и др. Сравнительный анализ структуры атеросклеротических бляшек у больных с острым коронарным синдромом и стабильной стенокардией, по данным компьютерной томографии коронарных артерий. *Кардиологический вестник*. 2020;15(4):48–56. <https://doi.org/10.36396/MS.2020.15.4.007>.
 69. Rossi A., Franceschini L., Fusaro M., Ciccoira M., Eleas A.A., Golia G. et al. Carotid atherosclerotic plaque instability in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2006;111(2):263–266. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.08.030>.
 70. Wu Y.W., Lin M.S., Lin Y.H., Chao C.L., Kao H.L. Prevalence of concomitant atherosclerotic arterial diseases in patients with significant cervical carotid artery stenosis in Taiwan. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2007;23(4):433–439. <https://doi.org/10.1007/s10554-006-9180-x>.
 71. Desormais I., Vlachopoulos C., Aboyans V. Panvascular disease – Epidemiology and prevention. *Cor et Vasa*. 2018;60(1):e3–e8. <https://doi.org/10.1016/j.crvasa.2017.12.004>.
 72. Bonaca M.P. Polyvascular disease and risk: When two is not better than one. *Vasc Med*. 2018;23(6):531–533. <https://doi.org/10.1177/1358863X18796936>.
 73. Attar R., Wester A., Koul S., Eggert S., Andell P. Peripheral artery disease and outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Open Heart*. 2019;6(1):e001004. <http://doi.org/10.1136/openhrt-2018-001004>.
 74. Subherwal S., Bhatt D.L., Li S., Wang T.Y., Thomas L., Alexander K.P. et al. Polyvascular disease and long-term cardiovascular outcomes in older patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(4):541–549. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964379>.
 75. Heldner M.R., Li L., Lovett N.G., Kubiak M.M., Lyons S., Rothwell P.M. Long-Term Prognosis of Patients With Transient Ischemic Attack or Stroke and Symptomatic Vascular Disease in Multiple Arterial Beds. *Stroke*. 2018;49(7):1639–1646. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.020913>.

References

1. Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S.E., Cushman M., Das S.R., Deo R. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146–e603. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000485>.
2. Gebreyohannes E.A., Bhagavathula A.S., Abebe T.B., Seid M.A., Haile K.T. In-Hospital Mortality among Ischemic Stroke Patients in Gondar University Hospital: A Retrospective Cohort Study. *Stroke Res Treat*. 2019;2019:7275063. <https://doi.org/10.1155/2019/7275063>.
3. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(18):2231–2264. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1038>.
4. Kolominsky-Rabas P.L., Weber M., Geffeller O., Neundoerfer B., Heuschmann P.U. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke*. 2001;32(12):2735–2740. <https://doi.org/10.1161/hsl1201.100209>.
5. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8 Suppl.):C7–C12. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.09.068>.
6. Sustina Z.A., Fonyakin A.V., Geraskina L.A. Cardioneurology: the up-to-date key positions and the future prospects. *Vestnik rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2012;67(2):4–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vramn.v67i2.116>.

7. Skvortsova V.I., Shetova I.M., Kakorina E.P., Kamkin E.G., Boiko E.L., Alekyan B.G. et al. Reduction in stroke death rates through a package of measures to improve medical care for patients with vascular diseases in the Russian Federation. *Profilakticheskaya Meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2018;21(1):4–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed20182114-10>.
8. Kukharchuk V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V., Arabidze G.G., Bubnova M.G., Balakhonova T.V. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VII revision. *Ateroskleroz i Dislipidemii = The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2020;(1):7–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002>.
9. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937–952. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9).
10. Kobalava Zh. D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Arterial Hypertension in Adults. Clinical Guidelines 2020. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3): 149–218. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>.
11. Killy D.K., Wolf P.A., Cupples L.A., Beiser A.S., Myers R.H. Familial aggregation of stroke. The Framingham Study. *Stroke*. 1993;24(9):1366–1371. <https://doi.org/10.1161/01.STR.24.9.1366>.
12. Kagan A.R., Uemura K. Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries in five towns. Material and methods. *Bull World Health Organ*. 1976;53(5–6): 489–499. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1087187/>.
13. Sarközy M., Kahan Z., Csont T. A myriad of roles of miR-25 in health and disease. *Oncotarget*. 2018;9(30):21580–21612. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24662>.
14. Macgregor-Das A.M., Das S. A microRNA's Journey to the center of the mitochondria. *Am J of Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;315(2):H206–H215. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00714.2017>.
15. Gomez I., Ward B., Souilhol C., Recarti C., Ariaans M., Johnston J. et al. Neutrophil microvesicles drive atherosclerosis by delivering miR-155 to atheroprone endothelium. *Nat Commun*. 2020;11(1):214. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-14043-y>.
16. Janaszak-Jasiecka A., Siekierzycka A., Bartoszewski S., Serocki M., Dobrucki L.W., Collawn J.F. et al. eNOS expression and NO release during hypoxia is inhibited by miR-200b in human endothelial cells. *Angiogenesis*. 2018;21(4):711–724. <https://doi.org/10.1007/s10456-018-9620-y>.
17. Lino M.M., Simões S., Vilaça A., Antunes H., Zonari A., Ferreira L. Modulation of Angiogenic Activity by Light-Activatable miRNA-Loaded Nanocarriers. *ACS Nano*. 2018;12(6):5207–5220. <https://doi.org/10.1021/acsnano.7b07538>.
18. Churov A., Summerhill V., Grechko A., Orekhova V., Orekhov A. MicroRNAs as Potential Biomarkers in Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):5547. <https://doi.org/10.3390/ijms20225547>.
19. Gusev E.I., Kononov A.N., Skvortsova V.I. (ed.). *Neurology: a national guide*. 2nd ed. M.: GEOTAR-Media; 2019. (In Russ.) Available at: <https://medknigastv.ru/wp-content/uploads/2019/05/NF0013936.pdf>.
20. Roumeliotis A., Roumeliotis S., Panagoutsos S., Theodoridis M., Argyriou C., Tavidou A., Georgiadis G.S. Carotid intima-media thickness is an independent predictor of all-cause mortality and cardiovascular morbidity in patients with diabetes mellitus type 2 and chronic kidney disease. *Ren Fail*. 2019;41(1):131–138. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2019.1585372>.
21. Taya N., Katakami N., Mita T., Okada Y., Wakasugi S., Yoshii H. et al. Associations of continuous glucose monitoring-assessed glucose variability with intima-media thickness and ultrasonic tissue characteristics of the carotid arteries: a cross-sectional analysis in patients with type 2 diabetes. *Carvasc Diabetol*. 2021;20(1):95–110. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01288-5>.
22. Janzen J. The microscopic transitional zone between elastic and muscular arteries. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2004;97(9):909–914. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15521485/>.
23. Gwon H.C., Song Y.B., Pan M. The story of plaque shift and carina shift. *Euro-Intervention*. 2015;11(Suppl. V):75–77. <https://doi.org/10.4244/EUJ11SVA16>.
24. Morbiducci U., Kok A.M., Kwak B.R., Stone P.H., Steinman D.A., Wentzel J.J. Atherosclerosis at arterial bifurcations: evidence for the role of haemodynamics and geometry. *Thromb Haemost*. 2016;115(3):484–492. <https://doi.org/10.1160/TH15-07-0597>.
25. Li L., Dash D., Gai L.Y., Cao Y.S., Zhao Q., Wang Y.R. et al. Intravascular Ultrasound Classification of Plaque in Angiographic True Bifurcation Lesions of the Left Main Coronary Artery. *Chin Med J*. 2016;129(13):1538–1543. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.184456>.
26. Toggweiler S., Urbanek N., Schoenenberger A.W., Erne P. Analysis of coronary bifurcations by intravascular ultrasound and virtual histology. *Atherosclerosis*. 2010;212(2):524–527. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.06.045>.
27. Thondapu V., Bourant C.V., Foin N., Jang I.K., Serruys P.W., Barlis P. Biomechanical stress in coronary atherosclerosis: emerging insights from computational modelling. *Eur Heart J*. 2017;38(2):81–92. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv689>.
28. Chatzizisis Y.S., Jonas M., Coskun A.U., Beigel R., Stone B.V., Maynard C. et al. Prediction of the localization of high-risk coronary atherosclerotic plaques on the basis of low endothelial shear stress: An intravascular ultrasound and histopathology natural history study. *Circulation*. 2008;117(8):993–1002. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.695254>.
29. Van der Giessen A.G., Wentzel J.J., Meijboom W.B., Mollet N.R., van der Steen A.F.W., van de Vosse F.N. et al. Plaque and shear stress distribution in human coronary bifurcations: a multislice computed tomography study. *EuroIntervention*. 2009;4(5):654–661. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19378688/>.
30. Feng Y., Wang X., Fan T., Li L., Sun X., Zhang W. et al. Bifurcation Asymmetry of Small Coronary Arteries in Juvenile and Adult Tissue. *Front Physiol*. 2018;9:519. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00519>.
31. Rabbi M.F., Laboni F.S., Arafat M.T. Computational analysis of the coronary artery hemodynamics with different anatomical variations. *Inform Med Unlocked*. 2020;19:100314. <https://doi.org/10.1016/j.imu.2020.100314>.
32. Giannoglou G.D., Antoniadis A.P., Koskinas K.C., Chatzizisis Y.S. Flow and atherosclerosis in coronary bifurcations. *EuroIntervention*. 2010;6(Suppl. J):J16–J23. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21930484/>.
33. Gogineni A., Ravigururajan T.S. Flow Dynamics and Wall Shear Stresses in a Bifurcated Femoral Artery. *J Biomed Eng Med Devic*. 2017;2(3):130. Available at: <https://www.longdom.org/open-access/flow-dynamics-and-wall-shear-stresses-in-a-bifurcated-femoral-artery-2475-7586-1000130.pdf>.
34. Sun Z., Chaichana T. An investigation of correlation between left coronary bifurcation angle and hemodynamic changes in coronary stenosis by coronary computed tomography angiography-derived computational fluid dynamics. *Quant Imaging Med Surg*. 2017;7(5):537–548. <https://doi.org/10.21037/qims.2017.10.03>.
35. Chaistra C., Iannaccone F., Grundeken M.J., Gijzen F.J., Segers P., Beule M.D. et al. Coronary fractional flow reserve measurements of a stenosed side branch: a computational study investigating the influence of the bifurcation angle. *Biomed Eng Online*. 2016;15(1):91–106. <https://doi.org/10.1186/s12938-016-0211-0>.
36. Khelmsky D.A., Badoyan A.G., Eraliev T.K., Krestyaninov O.V. Features of local hemodynamics and the formation of atherosclerotic lesions in coronary artery bifurcation. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):106–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3900>.
37. Barlis P., Poon E.K., Thondapu V., Grundeken M., Tu S., Hayat U. et al. Reversal of flow between serial bifurcation lesions: insights from computational fluid dynamic analysis in a population-based phantom model. *EuroIntervention*. 2015;11(5):e1–e3. Available at: <https://eurointervention.pconline.com/article/reversal-of-flow-between-serial-bifurcation-lesions-insights-from-computational-fluid-dynamic-analysis-in-a-population-based-phantom-model>.
38. Skvortsova V.I., Koltsova E.A., Konstantinova E.V., Shurdumova M.Kh. Atherothrombosis of carotid and coronary vessels: peculiarities of realization mechanisms of ischemic lesion. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = The Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry*. 2007;107(S20):3–10. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9607489>.
39. Davies M.J. A macro and micro view of coronary view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. *Circulation*. 1990;82(3 Suppl.):II38–II46. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2203563/>.
40. Farb A., Burke A.P., Tang A.L., Liang T.Y., Mannan P., Smialek J., Virmani R. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation*. 1996;93(7):1354–1363. <https://doi.org/10.1161/01.cir.93.7.1354>.
41. Davies M.J., Bland J.M., Hangartner J.R., Angelini A., Thomas A.C. Factors influencing the presence or absence of acute coronary thrombi in sudden ischaemic death. *Eur Heart J*. 1989;10(3):203–208. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a059467>.
42. Libby P., Pasterkamp G. Requiem for the "vulnerable plaque". *Eur Heart J*. 2015;36(43):2984–2987. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv349>.
43. Zavadni A.E., Wasserman B.A., McClelland R.L., Gomes A.S., Folsom A.R., Polak J.F. et al. Carotid artery plaque morphology and composition in relation to incident cardiovascular events: the MultiEthnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Radiology*. 2014;271(2):381–389. <https://doi.org/10.1148/radiol.14131020>.
44. Sun J., Zhao X.Q., Balu N., Neradilek M.B., Isquith D.A., Yamada K. et al. Carotid Plaque Lipid Content and Fibrous Cap Status Predict Systemic CV Outcomes: The MRI Substudy in AIM-HIGH. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(3):241–249. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.06.017>.
45. Selwaness M., Bos D., van den Bouwhuisen Q., Portegies M.L., Ikram M.A., Hofman A. et al. Carotid Atherosclerotic Plaque Characteristics on Magnetic Resonance Imaging Relate with History of Stroke and Coronary Heart Disease. *Stroke*. 2016;47(6):1542–1547. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.012923>.
46. Sun J., Balu N., Hippe D.S., Xue Y., Dong L., Zhao X. et al. Subclinical carotid atherosclerosis: short-term natural history of lipid-rich necrotic core—a multicenter study with MR imaging. *Radiology*. 2013;268(1):61–68. <https://doi.org/10.1148/radiol.13121702>.
47. Spanos K., Tzorbazoglou I., Lazari P., Maras D., Giannoukas A.D. Carotid artery plaque echomorphology and its association with histopathologic characteristics. *J Vasc Surg*. 2018;68(6):1772–1780. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.01.068>.

48. Saam T, Hetterich H, Hoffmann V, Yuan C, Dichgans M, Poppert H. et al. Meta-analysis and systematic review of the predictive value of carotid plaque hemorrhage on cerebrovascular events by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(12):1081–1091. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.06.015>.
49. Burke A.P., Kolodgie F.D., Farb A., Weber D., Virmani R. Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(3):297–303. <https://doi.org/10.1161/hc0302.102610>.
50. Varnava A.M., Mills P.G., Davies M.J. Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability. *Circulation*. 2002;105(8):939–943. <https://doi.org/10.1161/hc0802.104327>.
51. Stone G.W., Maehara A., Lansky A.J., Broune B., Cristea E., Mintz G.S. et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364(3):226–235. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1002358>.
52. Hoffmann U., Moselewski F., Nieman K., Jang I.K., Ferencik M., Rahman A.M. et al. Noninvasive assessment of plaque morphology and composition in culprit and stable lesions in acute coronary syndrome and stable lesions in stable angina by multidetector computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8):1655–1662. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.01.041>.
53. Nus M., Mallat Z. Immune-mediated mechanisms of atherosclerosis and implications for the clinic. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(11):1217–1237. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2016.1195686>.
54. Kolodgie F.D., Burke A.P., Farb A., Gold H.K., Yuan J., Narula J. et al. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol*. 2001;16(5):285–292. <https://doi.org/10.1097/00001573-200109000-00006>.
55. Back M., Yurdagül A.J., Tabas I., Oorni K., Kovanen P.T. et al. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(7):389–406. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0169-2>.
56. Libby P., Buring J.E., Badimon L., Hansson G.K., Deanfield J., Bittencourt M.S. et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):56–73. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z>.
57. Shi J.Y., Pan H.Y., Liu K., Pan M., Si G. Expression of ectopic trypsin in atherosclerotic plaques and the effects of aprotinin on plaque stability. *Arch Biochem Biophys*. 2020;690:108460. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2020.108460>.
58. Chen L., Yang Q., Ding R., Liu D., Chen Z. Carotid thickness and atherosclerotic plaque stability, serum inflammation, serum MMP 2 and MMP 9 were associated with acute cerebral infarction. *Exp Ther Med*. 2018;16(6):5253–5257. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6868>.
59. Johnson J.L. Metalloproteinases in atherosclerosis. *Eur J Pharmacol*. 2017;816:93–106. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.09.007>.
60. Cancel L.M., Ebong E.E., Mensah S., Hirschberg C., Tarbell J.M. Endothelial glycolysis, apoptosis and inflammation in an atherosclerotic mouse model. *Atherosclerosis*. 2016;252:136–146. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.930>.
61. Yao S., Tian H., Zhao L., Li J., Yang L., Yue F. et al. Oxidized high density lipoprotein induces macrophage apoptosis via toll-like receptor 4-dependent CHOP pathway. *J Lipid Res*. 2017;58(1):164–177. <https://doi.org/10.1194/jlr.M071142>.
62. Liu H., Cao Y., Tong T., Shi J., Zhang Y., Yang Y., Liu C. Autophagy in atherosclerosis: a phenomenon found in human carotid atherosclerotic plaques. *Chin Med J*. 2015;128(1):69–74. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.147815>.
63. Lombardo A., Biasucci L.M., Lanza G.A., Coli S., Silvestri P., Cianflone D. et al. Inflammation as a possible link between coronary and carotid plaque instability. *Circulation*. 2004;109(25):3158–3163. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000130786.28008.56>.
64. Naghavi M., Libby P., Falk E., Casscells S.W., Litovsky S., Rumberger J. et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*. 2003;108(14):1664–1672. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000087480.94275.97>.
65. Sirico G., Brevetti G., Lanero S., Laurenzano E., Luciano R., Chiariello M. Echolucent femoral plaques entail higher risk of echolucent carotid plaques and a more severe inflammatory profile in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2009;49(2):346–351. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2008.09.019>.
66. Ibrahim P., Jashari F., Johansson E., Gronlund C., Bajraktari G., Wester P., Henein M.Y. Vulnerable plaques in the contralateral carotid arteries in symptomatic patients: a detailed ultrasonic analysis. *Atherosclerosis*. 2014;235(2):526–531. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.934>.
67. Rothwell P.M., Villagra R., Gibson R., Donders R.C., Warlow C.P. Evidence of a chronic systemic cause of instability of atherosclerotic plaques. *Lancet*. 2000;355(9197):19–24. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)04470-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)04470-0).
68. Barysheva N.A., Merkulova I.N., Shariya M.A., Shabanova M.S., Veselova T.N., Gaman S.A. et al. Assessment of atherosclerotic plaques morphology and composition by computed tomography coronary angiography: comparison in patients with acute coronary syndrome and stable angina. *Kardiologicheskii vestnik = Russian Cardiology Bulletin*. 2020;15(4):48–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.36396/MS.2020.15.4.007>.
69. Rossi A., Franceschini L., Fusaro M., Cicciola M., Eleas A.A., Golia G. et al. Carotid atherosclerotic plaque instability in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2006;111(2):263–266. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.08.030>.
70. Wu Y.W., Lin M.S., Lin Y.H., Chao C.L., Kao H.L. Prevalence of concomitant atherosclerotic arterial diseases in patients with significant cervical carotid artery stenosis in Taiwan. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2007;23(4):433–439. <https://doi.org/10.1007/s10554-006-9180-x>.
71. Desormais I., Vlachopoulos C., Aboyans V. Panvascular disease – Epidemiology and prevention. *Cor et Vasa*. 2018;60(1):e3–e8. <https://doi.org/10.1016/j.crvasa.2017.12.004>.
72. Bonaca M.P. Polyvascular disease and risk: When two is not better than one. *Vasc Med*. 2018;23(6):531–533. <https://doi.org/10.1177/1358863X18796936>.
73. Attar R., Wester A., Koul S., Eggert S., Andell P. Peripheral artery disease and outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Open Heart*. 2019;6(1):e001004. <http://doi.org/10.1136/openhrt-2018-001004>.
74. Subherwal S., Bhatt D.L., Li S., Wang T.Y., Thomas L., Alexander K.P. et al. Polyvascular disease and long-term cardiovascular outcomes in older patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(4):541–549. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964379>.
75. Heldner M.R., Li L., Lovett N.G., Kubiak M.M., Lyons S., Rothwell P.M. Long-Term Prognosis of Patients With Transient Ischemic Attack or Stroke and Symptomatic Vascular Disease in Multiple Arterial Beds. *Stroke*. 2018;49(7):1639–1646. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.020913>.

Информация об авторах:

Константинова Екатерина Владимировна, д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии имени академика А.И. Нестерова лечебного факультета, профессор кафедры интервенционной кардиологии и кардиореабилитации, Российский национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач-кардиолог, Городская клиническая больница № 1 имени Н.И. Пирогова; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8; <https://orcid.org/0000-0003-4918-3795>; SPIN-код: 3156-9983; katekons@mail.ru

Богданова Александра Андреевна, к.м.н., доцент кафедры интервенционной кардиологии и кардиореабилитации, Российский национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; заведующая отделением функциональной диагностики, Городская клиническая больница № 1 имени Н.И. Пирогова; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8; <https://orcid.org/0000-0001-5509-8023>; SPIN-код: 3991-9420; doc.aabogdanova@gmail.com

Сагателян Арпинэ Артуровна, аспирант кафедры интервенционной кардиологии и кардиореабилитации, Российский национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-6177-6329>; SPIN-код: 7294-6495; sagatelyan.arpine@yandex.ru

Ковайкин Артем Игоревич, врач-терапевт, Городская клиническая больница № 1 имени Н.И. Пирогова; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8; <https://orcid.org/0000-0003-4247-2260>; SPIN-код: 1307-4124; mega.kovaykin@mail.ru

Першина Екатерина Сергеевна, к.м.н., заведующая Центром лучевой диагностики, Городская клиническая больница № 1 имени Н.И. Пирогова; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8; <https://orcid.org/0000-0002-3952-6865>; SPIN-код: 7311-9276; pershina86@mail.ru

Гиляров Михаил Юрьевич, д.м.н., заведующий кафедрой интервенционной кардиологии и кардиореабилитации, Российский национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; заместитель главного врача по терапевтической помощи, Городская клиническая больница № 1 имени Н.И. Пирогова; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8; <https://orcid.org/0000-0002-2870-3301>; SPIN-код: 7713-6726; gilarov@gmail.com

Information about the authors:

Ekaterina V. Konstantinova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy named after Academician A.I. Nesterova Faculty of General Medicine, Professor of the Department of Interventional Cardiology and Cardiac Rehabilitation, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; cardiologist City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov; 8, Lenin Ave., Moscow, 119049, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4918-3795>; katekons@mail.ru

Alexandra A. Bogdanova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Interventional Cardiology and Cardiac Rehabilitation, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Head of Department of Functional Diagnostics, City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov; 8, Lenin Ave., Moscow, 119049, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5509-8023>; doc.aabogdanova@gmail.com

Arpine A. Sagatelyan, Postgraduate Student of the Department of Interventional Cardiology and Cardiac Rehabilitation, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6177-6329>; sagatelyan.arpine@yandex.ru

Artem I. Kovaikin, Doctor, City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov; 8, Lenin Ave., Moscow, 119049, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4247-2260>; mega.kovaykin@mail.ru

Ekaterina S. Pershina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Radiology Department, City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov; 8, Lenin Ave., Moscow, 119049, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3952-6865>; pershina86@mail.ru

Mihail Yu. Gilyarov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Interventional Cardiology and Cardiac Rehabilitation, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Deputy Chief Physician for Therapeutic Care, City Clinical Hospital №1 named after N.I. Pirogov; 8, Lenin Ave., Moscow, 119049, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2870-3301>; gilarov@gmail.com

Уровень белка Клото у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких в зависимости от распространенности поражения коронарных артерий

Л.П. Воронина, Э.В. Кеспери[✉], esplerielina@mail.ru, А.Х. Ахминеева, О.С. Полунина, Б.Ю. Кузьмичев, Е.А. Полунина

Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

Резюме

Введение. Клиническое течение и исход у пациентов с коморбидной патологией имеют ряд особенностей, требующих изучения. Актуальным в данном направлении является изучение биомаркеров, изменение уровней которых отражает выраженность патогенетических изменений и имеет прогностическое значение.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одна из наиболее часто регистрируемых коморбидных патологий. Это обусловлено общими взаимоотягочающими звеньями патогенеза и факторами риска.

Цель. Изучить и проанализировать в сравнительном аспекте уровень белка Клото у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) и с ИМ на фоне ХОБЛ в зависимости от распространенности поражения коронарных артерий (КА) по данным коронарографии.

Материалы и методы. Обследовано 110 пациентов, разделенных на две группы: основная группа – пациенты с ИМ на фоне ХОБЛ (n = 60) и группа сравнения – пациенты с ИМ (n = 50). В качестве группы контроля были обследованы соматически здоровые лица (n = 30). Определение содержания уровня белка Клото в образцах плазмы осуществлялось методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Установлено, что у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ уровень белка Клото статистически значимо ниже, чем в группе контроля и у пациентов с ИМ. Выявлена взаимосвязь уровня белка Клото с показателями липидного профиля как у пациентов с ИМ, так и у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ с большей силой взаимосвязей у пациентов с коморбидной патологией. Установлено, что в группе пациентов с коморбидной патологией у лиц с однососудистым, двухсосудистым, трехсосудистым и более поражением КА уровень Клото был статистически значимо ниже, чем у пациентов с ИМ с соответствующим количеством пораженных КА.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности и необходимости дальнейшего изучения патогенетической роли уровня белка Клото у пациентов с кардиореспираторной коморбидностью.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, хроническая обструктивная болезнь легких, белок Клото, коморбидная патология, коронарография

Для цитирования: Воронина Л.П., Кеспери Э.В., Ахминеева А.Х., Полунина О.С., Кузьмичев Б.Ю., Полунина Е.А. Уровень белка Клото у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких в зависимости от распространенности поражения коронарных артерий. *Медицинский совет.* 2021;(14):54–60. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-54-60>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Klotho protein level in patients with myocardial infarction and chronic obstructive pulmonary disease in relation to the number of stenosis

Lyudmila P. Voronina, Elina V. Kesperi[✉], kesplerielina@mail.ru, Aziza Kh. Akhmineeva, Olga S. Polunina, Bogdan Yu. Kuzmichev, Ekaterina A. Polunina

Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia

Abstract

Introduction. The clinical course and outcome in patients with comorbid pathology has a number of features that require further investigation. The investigation of biomarkers is important in this area as any change in their levels reflects the severity of pathogenetic changes and has prognostic value.

Cardiovascular disease (CVD) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are one of the most frequently reported comorbid pathologies. This is due to a large number of common interrelated links of pathogenesis and risk factors.

The aim of the study. To study and analyze, in a comparative aspect, the level of Klotho protein in patients with MI and patients with MI and COPD, in relation to the number of stenosis of coronary arteries (CA) according to coronary angiography.

Materials and methods. 110 patients were examined, divided into two groups: the main group - patients with MI on the background of COPD (n = 60) and the comparison group – patients with MI (n = 50). Somatic healthy individuals (n = 30) were examined as a control group. Determination of Klotho protein level in plasma samples was carried out by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. It was found that in patients with MI and COPD, the level of Klotho protein was statistically significantly lower than in the control group and in patients with MI. The relationship between the Klotho protein level and lipid profile parameters was revealed in both patients with MI and patients with MI and COPD, with a greater strength of relationships in patients with comorbid pathology. It was also found that in the group of patients with comorbid pathology in individuals with lesions of one, two, three or more CA, the Klotho level was statistically significantly lower than in patients with MI with the corresponding number of affected CA.

Conclusions. The results obtained prove the promise and the need for further study of the pathogenetic role of the Klotho protein level in patients with comorbid pathology.

Keywords: myocardial infarction, chronic obstructive pulmonary disease, Klotho protein, comorbid pathology, coronary angiography

For citation: Voronina L.P., Kespleri E.V., Akhmineeva A.Kh., Polunina O.S., Kuzmichev B.Yu., Polunina E.A. Klotho protein level in patients with myocardial infarction and chronic obstructive pulmonary disease in relation to the number of stenosis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(14):54–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-54-60>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы внимание ученых и клиницистов привлекает изучение уровня белка Клото у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), в частности с ишемической болезнью сердца (ИБС) [1–4]. Такой интерес в первую очередь обусловлен наличием взаимосвязей между уровнем данного белка и ведущими звеньями патогенеза, а также факторами риска ИБС [5–7]. Так, установлено, что низкий уровень белка Клото может служить ранним предиктором развития атеросклероза, он взаимосвязан с более высоким сердечно-сосудистым риском и развитием эндотелиальной дисфункции у пациентов с ИБС. С другой стороны, существует предположение, что «истощение» уровня белка Клото может способствовать прооксидантному, провоспалительному эффекту и проапоптотической активности в кардиомиоцитах [8–10].

Ввиду наличия широкого ряда общих взаимоотягивающих звеньев патогенеза и факторов риска наиболее часто регистрируемой коморбидной патологией у пациентов с ИБС является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [11–14]. Высокая распространенность данной коморбидной патологии также обусловлена множественными внелегочными проявлениями и системным воспалением, сопровождающими ХОБЛ, которые, в свою очередь, могут служить плацдармом для развития ИБС [15–17].

По результатам анализа литературы, изучение роли белка Клото в патогенезе ХОБЛ является перспективным [18–20]. Так, к настоящему времени уже доказано, что белок Клото экспрессируется в эпителиальных клетках бронхов человека, а уменьшение его экспрессии, по мнению Wei Gao et al., снижает защиту легких человека от окислительного стресса и хронического повреждения воспалением, таким образом, ускоряя развитие и прогрессирование ХОБЛ [21]. По данным других исследований, уровень белка Клото коррелирует с показателями функции внешнего дыхания при ХОБЛ [22, 23]. При этом в современной литературе не представлено исследований, посвященных изучению уровня белка Клото у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ.

Цель исследования: изучить и проанализировать в сравнительном аспекте уровень белка Клото у пациентов с ИМ и с ИМ на фоне ХОБЛ в зависимости от распространенности поражения коронарных артерий (КА) по данным коронарографии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего в рамках исследования было обследовано 110 пациентов, разделенных на две группы: основная группа – пациенты с ИМ на фоне ХОБЛ ($n = 60$) и группа сравнения – пациенты с ИМ ($n = 50$). Все пациенты с ИМ проходили лечение в региональном сосудистом центре ГБУЗ Астраханской области «Александрo-Мариинская областная клиническая больница». Верификация диагноза и лечение пациентов проводились согласно современным клиническим рекомендациям.

Критериями включения в исследование служили: наличие у пациентов документированного ИМ, подтвержденного результатами электрокардиографии и сывороточными маркерами некроза; верифицированная на догоспитальном этапе ХОБЛ, возраст обследуемых до 60 лет. Критериями исключения были: наличие острого ИМ, который явился осложнением чрескожного коронарного вмешательства или коронарного шунтирования; ХОБЛ крайне тяжелой степени тяжести; терминальная почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин); неконтролируемая артериальная гипертензия; гипокалиемия; наличие любого хронического заболевания в стадии обострения; онкопатология.

Клинико-anamnestическая характеристика обследуемых пациентов представлена в *табл. 1*.

Проведение клинического исследования было одобрено Региональным независимым этическим комитетом (от 15.11.2018, протокол №9). От всех обследуемых лиц было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В качестве группы контроля были обследованы соматически здоровые лица ($n = 30$). Группа контроля была сопоставима по возрасту и полу с обследуемыми пациентами.

● **Таблица 1.** Клинико-anamnestическая характеристика обследуемых пациентов

● **Table 1.** Clinical and anamnestic characteristics of the examined patients

Показатель	Группа пациентов с ИМ, n = 50	Группа пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ, n = 60
Возраст, лет	54 [46; 59]	57 [48; 59] P = 0,209
Индекс курения, пачка/лет	8,1 [6,4; 9,8]	34,7 [19,9; 41,1] p < 0,001
Длительность ХОБЛ, лет	-	25 [8; 28]
Степень бронхообструкции по GOLD, n II степень (ОФВ ₁ 50–79%) III степень (ОФВ ₁ 30–49%)	-	22 (37%) 38 (63%)
Длительность ИБС, лет	11 [4; 14]	10 [3; 12] p = 0,106

Примечание: p – по сравнению с пациентами с ИМ.

Селективная коронарография проводилась в условиях рентгенооперационной, оборудованной рентгеноангиографической установкой «Integrallura FD 20» (фирма Philips). Определение содержания уровня белка Клото (нг/мл) в образцах плазмы осуществлялось методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческой тест-системы «Klotho (KL)» (Uscn Life Science Inc. Wuhan. Каталожный номер № E97757Hu) согласно прилагаемой инструкции.

Обработка данных проводилась в программе STATISTICA версия 12.0. Для осуществления статистического анализа применялись непараметрические критерии в связи с распределением данных, отличных от нормальных. Данные представлены в виде медианы и интер-

процентильных размахов, Me [5; 95]. При проведении межгрупповых сравнений в 3 и более группах использовался критерий Краскела – Уоллиса, при выявлении статистической значимости для проведения апостериорных сравнений использовался критерий U Манна – Уитни. С целью установления корреляционных связей применялся коэффициент корреляции Спирмена (r). Для расчета уровня статистической значимости (p) в 3 и более исследуемых группах применяли формулу

$$p = 1 - 0,95^{1/n},$$

где n – количество проводимых сравнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В начале исследования мы предприняли попытку изучить и проанализировать уровень белка Клото в обследуемых группах. Было установлено, что у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ уровень белка Клото составил 0,3 [0,17; 0,45] нг/мл, что было статистически значимо ниже показателей как в группе контроля (p < 0,001), так и у пациентов с ИМ (p < 0,001), где уровень изучаемого биомаркера составил 0,86 [0,79; 0,98] нг/мл и 0,53 [0,41; 0,67] соответственно. Уровень белка Клото в группе пациентов с ИМ был статистически значимо меньше, чем в группе контроля (p < 0,001). При межгрупповом сравнении данных с использованием критерия Краскела – Уоллиса выявлена статистическая значимость различий изучаемого показателя в группах исследования – $\chi^2 = 41,75$; df = 2; p < 0,0001, уровень статистической значимости p = 0,017. Причем самый низкий уровень белка Клото регистрировался у пациентов с коморбидной патологией в форме ИМ на фоне ХОБЛ.

Так как в основе атеросклеротического повреждения артерий лежит дислипидемия, далее в нашем исследова-

● **Таблица 2.** Показатели липидного профиля в исследуемых группах госпитального периода

● **Table 2.** Lipid profile indices in the study groups of the hospital period

Показатель липидного профиля	Соматически здоровые лица n = 30	Пациенты с ИМ, n = 50	Пациенты с ИМ на фоне ХОБЛ, n = 60	Критерий Краскела – Уоллиса
Общий ХС, ммоль/л	4,43 [3,7; 4,9]	6,7 [6,0; 7,6] p ₁ < 0,001	7,8 [7,0; 8,2] p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	$\chi^2 = 128,61$; df = 2; p < 0,0001
ЛПНП, ммоль/л	2,27 [1,89; 2,5]	2,85 [2,31; 3,1] p ₁ < 0,001	3 [2,81; 3,3] p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	$\chi^2 = 24,54$; df = 2; p < 0,0001
ЛПВП, ммоль/л	2,69 [2,62; 2,72]	1,48 [1,32; 1,9] p ₁ < 0,001	1,28 [1,12; 1,4] p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	$\chi^2 = 97,78$; df = 2; p < 0,0001
ЛПОНП, ммоль/л	0,58 [0,48; 0,78]	1,59 [1,1; 1,99] p ₁ < 0,001	1,98 [1,28; 2,3] p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	$\chi^2 = 61,83$; df = 2; p < 0,0001
Индекс атерогенности	2,48 [1,9; 2,8]	4,78 [3,5; 5,8] p ₁ < 0,001	5,21 [3,9; 6,5] p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	$\chi^2 = 67,37$; df = 2; p < 0,0001

Примечания: p₁ – по сравнению с группой контроля с соответствующим показателем липидного профиля в соответствующей группе; p₂ – по сравнению с пациентами с ИМ с соответствующим показателем липидного профиля в соответствующей группе. Рассчитанный уровень статистической значимости p = 0,01.

● **Таблица 3.** Взаимосвязи между уровнем белка Клото и показателями липидного профиля у обследуемых пациентов

● **Table 3.** The relationships between the Klotho protein levels and lipid profile indices in the examined patients

Показатель липидного профиля	Пациенты с ИМ, n = 50	Пациенты с ИМ на фоне ХОБЛ, n = 60
Общий ХС	$r = -0,85, p^*$	$r = -0,90, p^*$
ЛПНП	$r = -0,89, p^*$	$r = -0,93, p^*$
ЛПВП	$r = 0,78, p^*$	$r = 0,83, p^*$
ЛПОНП	$r = -0,81, p^*$	$r = -0,87, p^*$
Индекс атерогенности	$r = -0,91, p^*$	$r = -0,95, p^*$

Примечание: r – коэффициент корреляции, p – уровень статистической значимости коэффициентов корреляции, $^* p < 0,001$.

нии мы изучили и проанализировали показатели липидного профиля (уровень общего холестерина (ХС), уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), уровень липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), индекс атерогенности) в обследуемых группах. Полученные данные представлены в *табл. 2*.

По результатам корреляционного анализа нами было выявлено наличие статистически значимых взаимосвязей разной силы между уровнем белка Клото и показателями липидного профиля у обследуемых пациентов (*табл. 3*).

Стоит отметить, что сила выявленных взаимосвязей была больше в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ по сравнению с пациентами с ИМ. В ранее проведенных исследованиях других авторов также были получены результаты, свидетельствующие о возможности рассматривать уровень белка Клото как предиктор атеросклероза, а также о наличии взаимосвязей между показателями

● **Таблица 4.** Уровень белка Клото (нг/мл) в зависимости от распространенности поражения КА у обследуемых пациентов

● **Table 4.** Klotho protein level (ng/ml) depending on the site of lesion in the coronary artery in the examined patients

Пораженные КА	Пациенты с ИМ, n = 50	Пациенты с ИМ на фоне ХОБЛ, n = 60
Однососудистое	0,54 [0,48; 0,67]	0,39 [0,28; 0,45] $p_3 < 0,001$
Двухсосудистое	0,50 [0,45; 0,55] $p_1 < 0,001$	0,30 [0,21; 0,40] $p_1 = 0,002$ $p_3 < 0,001$
Трехсосудистое и более	0,45 [0,41; 0,51] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,006$	0,24 [0,17; 0,31] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,002$ $p_3 < 0,001$

Примечания: p_1 – по сравнению с пациентами с однососудистым поражением в соответствующих группах; p_2 – по сравнению с пациентами с двухсосудистым поражением в соответствующих группах; p_3 – по сравнению с пациентами с ИМ с соответствующим количеством пораженных коронарных артерий. При проведении межгрупповых сравнений с использованием критерия Краскела – Уоллиса выявлена статистическая значимость различий изучаемого показателя в группах исследования ($\chi^2 = 97,20$; $df = 5$; $p < 0,0001$). Рассчитанный уровень статистической значимости $p = 0,006$.

липидного профиля и уровнем белка Клото у пациентов с ССЗ [24, 25].

При этом по результатам нашего исследования более выраженные патологические изменения в значениях показателей липидного профиля наблюдались в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ. По данным ряда исследований, изменение липидного профиля у пациентов с ХОБЛ может быть обусловлено патологическим воздействием на сосудистый эндотелий табакокурения – главного фактора риска развития ХОБЛ. Доказано, что компоненты табачного дыма запускают нарушение липидного спектра крови с формированием атеросклеротической бляшки. Также причинами развития дислипидемии у пациентов с ХОБЛ могут служить системное воспаление и оксидативный стресс [26–29].

И на последнем этапе исследования мы изучили и проанализировали уровень белка в зависимости от распространенности поражения КА. Как видно из данных, представленных в *табл. 4*, как у пациентов с ИМ, так и у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ уровень белка Клото с трехсосудистым и более поражением КА был статистически значимо ниже, чем у пациентов с двухсосудистым и однососудистым поражением КА, а у пациентов с двухсосудистым поражением КА – статистически значимо меньше, чем у пациентов с однососудистым поражением КА.

При этом в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ у лиц с однососудистым, двухсосудистым, трехсосудистым и более поражением КА уровень Клото был статистически значимо ниже, чем у пациентов с ИМ с соответствующим количеством пораженных КА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного нами исследования установлено следующее:

■ уровень белка Клото имеет взаимосвязи с показателями липидного профиля (уровень ХС, уровень ЛПНП, уровень ЛПВП, уровень ЛПОНП, индекс атерогенности) у пациентов как с ИМ, так и с ИМ на фоне ХОБЛ. Большая сила взаимосвязей выявлена у пациентов с коморбидной патологией;

■ уровень белка Клото имеет статистически значимые различия как у пациентов как с ИМ, так и с ИМ на фоне ХОБЛ в зависимости от количества пораженных коронарных артерий. В группе пациентов с коморбидной патологией у лиц с однососудистым, двухсосудистым, трехсосудистым и более поражением КА уровень Клото был статистически значимо ниже, чем у пациентов с ИМ с соответствующим количеством пораженных КА.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности и необходимости дальнейшего изучения патогенетической роли уровня белка Клото у пациентов с кардиореспираторной коморбидностью, а именно у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ.

Поступила / Received 26.02.2021
Поступила после рецензирования / Revised 02.04.2021
Принята в печать / Accepted 12.04.2021

1. Navarro-Gonzalez J.F., Donate-Correa J., Muros de Fuentes M., Perez-Hernandez H., Martinez-Sanz R., Mora-Fernandez C. Reduced Klotho is associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Heart*. 2014;100(1):34–40. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304746>.
2. Donate-Correa J., Martin-Nunez E., Mora-Fernandez C., Muros-de-Fuentes M., Perez-Delgado N., Navarro-Gonzalez J.F. Klotho in cardiovascular disease: Current and future perspectives. *World J Biol Chem*. 2015;6(4):351–357. <https://doi.org/10.4331/wjbc.v6.i4.351>.
3. Olejnik A., Franczak A., Krzywonos-Zawadzka A., Kaluzna-Oleksy M., Bil-Lula I. The biological role of Klotho protein in the development of cardiovascular diseases. *Biomed Res Int*. 2018;2018:5171945. <https://doi.org/10.1155/2018/5171945>.
4. Нестерова А.А., Глинка Е.Ю., Тюренов И.Н., Перфилова В.Н. Белок Клото – универсальный регулятор физиологических процессов в организме. *Успехи физиологических наук*. 2020;51(2):88–104. <https://doi.org/10.31857/S0301179820020083>.
5. Semba R.D., Cappola A.R., Sun K., Bandinelli S., Dalal M., Crasto C. et al. Plasma Klotho and cardiovascular disease in adults. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(9):1596–1601. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03558.x>.
6. Paula R.S., Souza V.C., Machado-Silva W., Almeida B.R.S., Daros A.C., Gomes L. et al. Serum Klotho (But Not Haplotypes) associate with the post-myocardial infarction status of older adults. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016;71(12):725–732. [https://doi.org/10.6061/clinics/2016\(12\)09](https://doi.org/10.6061/clinics/2016(12)09).
7. Donate-Correa J., Martin-Nunez E., Martinez-Sanz R., Muros-de-Fuentes M., Mora-Fernandez C., Perez-Delgado N., Navarro-Gonzalez J.F. Influence of Klotho gene polymorphisms on vascular gene expression and its relationship to cardiovascular disease. *J Cell Mol Med*. 2016;20(1):128–133. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12710>.
8. Savvoulidis P., Kalogeropoulos A.P., Raptis V., Rafailidis V., Georgianos P.I., Balaskas E.V. et al. Calcification of coronary arteries and aortic valve and circulating a-klotho levels in patients with chronic kidney disease. *J Thorac Dis*. 2020;12(3):431–437. <https://doi.org/10.21037/jtd.2020.01.49>.
9. Memmos E., Sarafidis P., Pateinakis P., Tsiantoulas A., Faitatzidou D., Giamalis P. et al. Soluble Klotho is associated with mortality and cardiovascular events in hemodialysis. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):217. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1391-1>.
10. Göçer K., Aykan A.Ç., Kilinç M., Göçer N.S. Association of serum FGF-23, Klotho, fetuin-A, osteopontin, osteoprotegerin and hs-CRP levels with coronary artery disease. *Scand J Clin Lab Invest*. 2020;80(4):277–281. <https://doi.org/10.1080/00365513.2020.1728786>.
11. Зафираки В.К., Скалецкий К.В., Намитоков А.М., Космачева Е.Д., Шульженко Л.В., Омаров А.А., Рамазанов Д.М. О. Хроническая обструктивная болезнь легких как фактор неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза после чрескожных коронарных вмешательств при ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2015;55(10):41–45. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24872765>.
12. Ухлитская Т.А. Субклиническое воспаление, антиоксидантный статус и состояние вегетативной регуляции сердечного ритма у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца. *Вестник новых медицинских технологий*. 2016;23(2):61–66. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/subklinicheskoe-vospalenie-antioksidantnyy-status-i-sostoyaniye-vegetativnoy-regulyatsii-serdechnogo-ritma-u-bolnyh-hronicheskoy>.
13. Наумов А.В., Прокофьева Т.В., Сароянц Л.В., Полунина О.С. Клинико-диагностическое значение исследования неоптерина при инфаркте миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018;25(2):121–126. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-2-121-126>.
14. Айсанов З.Р., Чучалин А.Г., Калманова Е.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая коморбидность. *Кардиология*. 2019;59(8S):24–36. <https://doi.org/10.18087/cardio.2572>.
15. Козлов Е.В., Яскевич Р.А., Москаленко О.Л., Кочергина К.Н. Особенности показателей суточного мониторинга артериального давления у мужчин с хронической обструктивной болезнью легких в условиях коморбидности. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2019;11(4):38–55. <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2019-11-4-38-55>.
16. Логинов С.В., Козлова И.В., Шварц Ю.Г. Показатели реполяризации миокарда и variability сердечного ритма у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский кардиологический журнал*. 2003;43(5):18–21. Режим доступа: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/1787/1466>.
17. Намитоков А.М., Зафираки В.К., Космачева Е.Д., Порханов В.А. Медикаментозное лечение острого коронарного синдрома у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (обзор литературы). *Кардиологический вестник*. 2015;10(3):82–87. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24237807>.
18. Buendia-Roldan I., Machuca N., Mejia M., Maldonado M., Pardo A., Selman M. Lower levels of α-Klotho in serum are associated with decreased lung function in individuals with interstitial lung abnormalities. *Sci Rep*. 2019;9(1):10801. <https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1.MeetingAbstracts.A5255>.
19. Qiu J., Zhang Y.N., Zheng X., Zhang P., Ma G., Tan H. Notch promotes DNMT-mediated hypermethylation of Klotho leads to COPD-related inflammation. *Exp Lung Res*. 2018;44(7):368–377. <https://doi.org/10.1080/01902148.2018.1556749>.
20. Patel M.S., Donaldson A.V., Lewis A., Natanek S.A., Lee J.Y., Andersson Y.M. et al. Klotho and smoking – An interplay influencing the skeletal muscle function deficits that occur in COPD. *Respir Med*. 2016;113:50–56. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.02.004>.
21. Gao W., Yuan C., Zhang J., Li L., Yu L., Wiegman C.H. et al. Klotho expression is reduced in COPD airway epithelial cells: effects on inflammation and oxidant injury. *Clin Sci (Lond)*. 2015;129(12):1011–1023. <https://doi.org/10.1042/CS20150273>.
22. Kureya Y., Kanazawa H., Ijiri N., Tochino Y., Watanabe T., Asai K., Hirata K. Down-regulation of soluble α-Klotho is associated with reduction in serum irisin levels in chronic obstructive pulmonary disease. *Lung*. 2016;194(3):345–351. <https://doi.org/10.1007/s00408-016-9870-7>.
23. Li L., Wang Y., Gao W., Yuan C., Zhang S., Zhou H. et al. Klotho reduction in alveolar macrophages contributes to CSE-induced inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *J Biol Chem*. 2015;290(46):27890–27900. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.655431>.
24. Corsetti G., Pasini E., Scarabelli T.M., Romano C., Agrawal P.R., Chen-Scarabelli C. et al. Decreased expression of Klotho in cardiac atria biopsy samples from patients at higher risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(8):701–711. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27781061>.
25. Keles N., Caliskan M., Dogan B., Keles N.N., Kalcik M., Aksu F. et al. Low serum level of Klotho is an early predictor of atherosclerosis. *Tohoku J Exp Med*. 2015;237(1):17–23. <https://doi.org/10.1620/tjem.237.17>.
26. Jain R.B., Ducatman A. Associations between smoking and lipid/lipoprotein concentrations among US adults aged ≥ 20 years. *J Circ Biomark*. 2018;7:1849454418779310. <https://doi.org/10.1177/1849454418779310>.
27. Siasos G., Tsigkou V., Kokkou E., Oikonomou E., Vavuranakis M., Vlachopoulos C. et al. Smoking and atherosclerosis: mechanisms of disease and new therapeutic approaches. *Curr Med Chem*. 2014;21(34):3936–3948. <https://doi.org/10.2174/092986732134141015161539>.
28. Li L., Zhang M., Zhang L., Cheng Y., Tu X., Lu Z. Klotho regulates cigarette smoke-induced autophagy: implication in pathogenesis of COPD. *Lung*. 2017;195(3):295–301. <https://doi.org/10.1007/s00408-017-9997-1>.
29. Blake D.J., Reese C.M., Garcia M., Dahmann E.A., Dean A. Soluble extracellular Klotho decreases sensitivity to cigarette smoke induced cell death in human lung epithelial cells. *Toxicol In Vitro*. 2015;29(7):1647–1652. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2015.06.019>.

References

1. Navarro-Gonzalez J.F., Donate-Correa J., Muros de Fuentes M., Perez-Hernandez H., Martinez-Sanz R., Mora-Fernandez C. Reduced Klotho is associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Heart*. 2014;100(1):34–40. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304746>.
2. Donate-Correa J., Martin-Nunez E., Mora-Fernandez C., Muros-de-Fuentes M., Perez-Delgado N., Navarro-Gonzalez J.F. Klotho in cardiovascular disease: Current and future perspectives. *World J Biol Chem*. 2015;6(4):351–357. <https://doi.org/10.4331/wjbc.v6.i4.351>.
3. Olejnik A., Franczak A., Krzywonos-Zawadzka A., Kaluzna-Oleksy M., Bil-Lula I. The biological role of Klotho protein in the development of cardiovascular diseases. *Biomed Res Int*. 2018;2018:5171945. <https://doi.org/10.1155/2018/5171945>.
4. Nesterova A.A., Glinka E.Yu., Tyurenkov I.N., Perfiлова V.N. Protein Klotho – universal regulator of physiological processes in the organism. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk = Achievements of Physiological Sciences*. 2020;51(2):88–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.31857/S0301179820020083>.
5. Semba R.D., Cappola A.R., Sun K., Bandinelli S., Dalal M., Crasto C. et al. Plasma Klotho and cardiovascular disease in adults. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(9):1596–1601. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03558.x>.
6. Paula R.S., Souza V.C., Machado-Silva W., Almeida B.R.S., Daros A.C., Gomes L. et al. Serum Klotho (But Not Haplotypes) associate with the post-myocardial infarction status of older adults. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016;71(12):725–732. [https://doi.org/10.6061/clinics/2016\(12\)09](https://doi.org/10.6061/clinics/2016(12)09).

7. Donate-Correa J., Martín-Núñez E., Martínez-Sanz R., Muros-de-Fuentes M., Mora-Fernández C., Pérez-Delgado N., Navarro-González J.F. Influence of Klotho gene polymorphisms on vascular gene expression and its relationship to cardiovascular disease. *J Cell Mol Med.* 2016;20(1):128–133. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12710>.
8. Savvoulidis P., Kalogeropoulos A.P., Raptis V., Rafailidis V., Georgianos P.I., Balaskas E.V. et al. Calcification of coronary arteries and aortic valve and circulating a-klotho levels in patients with chronic kidney disease. *J Thorac Dis.* 2020;12(3):431–437. <https://doi.org/10.21037/jtd.2020.01.49>.
9. Memmos E., Sarafidis P., Pateinakis P., Tsiatoulas A., Faltatzidou D., Giamalis P. et al. Soluble Klotho is associated with mortality and cardiovascular events in hemodialysis. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):217. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1391-1>.
10. Göçer K., Aykan A.Ç., Kılınc M., Göçer N.S. Association of serum FGF-23, Klotho, fetuin-A, osteopontin, osteoprotegerin and hs-CRP levels with coronary artery disease. *Scand J Clin Lab Invest.* 2020;80(4):277–281. <https://doi.org/10.1080/00365513.2020.1728786>.
11. Zafiraki V.K., Skaletskiy K.V., Namitokov A.M., Kosmacheva E.D., Shul'zhenko L.V., Omarov A.A., Ramazanov D.M. O. Chronic obstructive pulmonary disease as a factor of poor cardiovascular prognosis after percutaneous coronary interventions for ischemic heart disease. *Kardiologiya.* 2015;55(10):41–45. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24872765>.
12. Uklitaya T.A. Subclinical inflammation, antioxidant status, vegetative regulation of heart rate in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with coronary of heart disease. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Journal of New Medical Technologies.* 2016;23(2):61–66. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/subklinicheskoe-vospalenie-antioxidantnyy-status-i-sostoyanie-vegetativnoy-regulyatsii-serdechnogo-ritma-u-bolnyh-hronicheskoy>.
13. Naumov A.V., Prokofeva T.V., Saroyants L.V., Polunina O.S. Clinical-diagnostic value of the study of neopterin in myocardial infarction on the background of chronic obstructive pulmonary disease. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2018;25(2):121–126. (In Russ.) <http://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-2-121-126>.
14. Aysanov Z.R., Chuchalin A.G., Kalmanova E.N. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular comorbidity. *Kardiologiya.* 2019;59(8S):24–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2572>.
15. Kozlov E.V., Yaskevich R.A., Moskalenko O.L., Kochergina K.N. Features of indicators of daily monitoring of arterial pressure in men with chronic obstructive pulmonary disease in the context of comorbidity. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture.* 2019;11(4):38–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2019-11-4-38-55>.
16. Loginov S.V., Kozlova I.V., Schwarz Y.G. Myocardium repolarization parameters and heart rate variability in patients with combined coronary heart disease and gastroesophageal reflux disease. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2003;43(5):18–21. (In Russ.) Available at: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/1787/1466>.
17. Namitokov A.M., Zafiraki V.K., Kosmacheva E.D., Porkhanov V.A. Medical treatment of acute coronary syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease (review). *Kardiologicheskiy Vestnik = Cardiological Bulletin.* 2015;10(3):82–87. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24237807>.
18. Buendia-Roldan I., Machuca N., Mejia M., Maldonado M., Pardo A., Selman M. Lower levels of α -Klotho in serum are associated with decreased lung function in individuals with interstitial lung abnormalities. *Sci Rep.* 2019;9(1):10801. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A5255.
19. Qiu J., Zhang Y.N., Zheng X., Zhang P., Ma G., Tan H. Notch promotes DNMT-mediated hypermethylation of Klotho leads to COPD-related inflammation. *Exp Lung Res.* 2018;44(7):368–377. <https://doi.org/10.1080/01902148.2018.1556749>.
20. Patel M.S., Donaldson A.V., Lewis A., Natanek S.A., Lee J.Y., Andersson Y.M. et al. Klotho and smoking – An interplay influencing the skeletal muscle function deficits that occur in COPD. *Respir Med.* 2016;113:50–56. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.02.004>.
21. Gao W., Yuan C., Zhang J., Li L., Yu L., Wiegman C.H. et al. Klotho expression is reduced in COPD airway epithelial cells: effects on inflammation and oxidant injury. *Clin Sci (Lond).* 2015;129(12):1011–1023. <https://doi.org/10.1042/CS20150273>.
22. Kureya Y., Kanazawa H., Ijiri N., Tochino Y., Watanabe T., Asai K., Hirata K. Down-regulation of soluble α -Klotho is associated with reduction in serum irisin levels in chronic obstructive pulmonary disease. *Lung.* 2016;194(3):345–351. <https://doi.org/10.1007/s00408-016-9870-7>.
23. Li L., Wang Y., Gao W., Yuan C., Zhang S., Zhou H. et al. Klotho reduction in alveolar macrophages contributes to CSE-induced inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *J Biol Chem.* 2015;290(46):27890–27900. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.655431>.
24. Corsetti G., Pasini E., Scarabelli T.M., Romano C., Agrawal P.R., Chen-Scarabelli C. et al. Decreased expression of Klotho in cardiac atria biopsies samples from patients at higher risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *J Geriatr Cardiol.* 2016;13(8):701–711. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27781061>.
25. Keles N., Caliskan M., Dogan B., Keles N.N., Kalcik M., Aksu F. et al. Low serum level of Klotho is an early predictor of atherosclerosis. *Tohoku J Exp Med.* 2015;237(1):17–23. <https://doi.org/10.1620/tjem.237.17>.
26. Jain R.B., Ducatman A. Associations between smoking and lipid/lipoprotein concentrations among US adults aged ≥ 20 years. *J Circ Biomark.* 2018;7:1849454418779310. <https://doi.org/10.1177/1849454418779310>.
27. Siasos G., Tsigkou V., Kokkou E., Oikonomou E., Vavuranakis M., Vlachopoulos C. et al. Smoking and atherosclerosis: mechanisms of disease and new therapeutic approaches. *Curr Med Chem.* 2014;21(34):3936–3948. <https://doi.org/10.2174/092986732134141015161539>.
28. Li L., Zhang M., Zhang L., Cheng Y., Tu X., Lu Z. Klotho regulates cigarette smoke-induced autophagy: implication in pathogenesis of COPD. *Lung.* 2017;195(3):295–301. <https://doi.org/10.1007/s00408-017-9997-1>.
29. Blake D.J., Reese C.M., Garcia M., Dahlmann E.A., Dean A. Soluble extracellular Klotho decreases sensitivity to cigarette smoke induced cell death in human lung epithelial cells. *Toxicol In Vitro.* 2015;29(7):1647–1652. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2015.06.019>.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Ахминеева А.Х.

Написание текста – Кесплери Э.В.

Сбор и обработка материала – Кесплери Э.В., Полунина Е.А.

Статистическая обработка материала – Воронина Л.П., Кузьмичев Б.Ю.

Научная куратория проводимого исследования – Полунина О.С.

Contribution of authors

Concept and design of the study – Aziza Kh. Akhmineeva

Text development – Elina V. Kespler

Collection and processing of material – Elina V. Kespler, Ekaterina A. Polunina

Statistical analysis of material – Lyudmila P. Voronina, Bogdan Yu. Kuzmichev

Scientific supervision of ongoing research – Olga S. Polunina

Информация об авторах:

Воронина Людмила Петровна, д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; <https://orcid.org/0000-0002-2395-745X>; voroninaluda74@mail.ru

Кесплери Элина Валерьевна, руководитель сектора первичной аккредитации Мультипрофильного аккредитационно-симуляционного центра, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; <https://orcid.org/0000-0001-9322-3825>; kesplerielina@mail.ru

Ахминеева Азиза Халиловна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой профилактической медицины и здорового образа жизни, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; <https://orcid.org/0000-0002-9768-4423>; aaziza@mail.ru

Полунина Ольга Сергеевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; <https://orcid.org/0000-0001-8299-6582>; admed@yandex.ru

Кузьмичев Богдан Юрьевич, ассистент кафедры профилактической медицины и здорового образа жизни, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; <https://orcid.org/0000-0002-3013-825X>; bog13@list.ru

Полунина Екатерина Андреевна, д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; <https://orcid.org/0000-0002-3679-432X>; gilti2@yandex.ru

Information about the authors:

Lyudmila P. Voronina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Internal Diseases of Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2395-745X>; voroninaluda74@mail.ru

Elina V. Kespleri, Head of primary accreditation sector of the Multidisciplinary Accreditation and Simulation Center, Astrakhan State Medical University, 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9322-3825>; kesplielina@mail.ru

Aziza Kh. Akhminee, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Preventive Medicine and Healthy Lifestyle, Astrakhan State Medical University, 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9768-4423>; aaziza@mail.ru

Olga S. Polunina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Diseases of Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8299-6582>; admed@yandex.ru

Bogdan Yu. Kuzmichev, Assistant of the Department of Preventive Medicine and Healthy Lifestyle, Astrakhan State Medical University, 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3013-825X>; bog13@list.ru

Ekaterina A. Polunina, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases of Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3679-432X>; gilti2@yandex.ru

Особенности ведения больных с инфарктом миокарда и электрокардиостимулятором

И.А. Брюханова, <https://orcid.org/0000-0002-5409-1118>, irina.briukhanova2014@yandex.ru

Е.В. Горбунова✉, <https://orcid.org/0000-0002-2327-2637>, e.v.gorbunova@yandex.ru

К.В. Баковский, <https://orcid.org/0000-0001-8428-4140>, bakokv@gmail.com

С.Е. Мамчур, <https://orcid.org/0000-0002-8277-5584>, sergei_mamchur@mail.ru

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

Резюме

Инфаркт миокарда (ИМ) являются ведущей причиной смертности и инвалидизации населения. Эффективное восстановление коронарного кровотока в инфаркт-зависимой артерии при чрескожном коронарном вмешательстве способствует регрессу структурно-функционального ремоделирования левого желудочка. Между тем в 18% случаев пациентам с ИМ требуется имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС) по поводу развившихся нарушений проводимости сердца, среди которых лидируют атривентрикулярные блокады. Потребность в имплантации ЭКС определяется клиническими особенностями и видом брадикардии, осложнившим ИМ. Объем профилактических мероприятий на этапе амбулаторной специализированной кардиологической помощи больным с перенесенным ИМ и ЭКС включает медикаментозную, физическую и психологическую реабилитацию. Кроме того, наличие имплантируемого водителя ритма обуславливает необходимость специализированного динамического наблюдения врача-аритмолога, включающего проверку работы ЭКС. Проведение магнитного теста позволяет оценить эффективность работы водителя ритма, уровень его заряда и своевременно установить необходимость его замены. Определение порога стимуляции обеспечивает эффективную работу имплантируемого устройства. После выписки из стационара определяется график проверки ЭКС, а именно через 3 мес. после даты имплантации водителя ритма, далее 1–2 раза в год. При возникновении жалоб на головокружение, обморочные состояния или повреждение места имплантации водителя ритма проверка ЭКС осуществляется внепланово. Пациенты с перенесенным ИМ и имплантируемым водителем ритма должны быть информированы о тех ограничениях, которые могут быть связаны с наличием у них ЭКС. Рекомендуется максимально исключить контакт с возможными источниками электрических помех, избегать проведения медицинских физиопроцедур с применением гальванических токов. При использовании промышленного или бытового оборудования необходимо соблюдать технику безопасности.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, блокады сердца, искусственный водитель ритма, проверка работы, амбулаторное наблюдение

Для цитирования: Брюханова И.А., Горбунова Е.В., Баковский К.В., Мамчур С.Е. Особенности ведения больных с инфарктом миокарда и электрокардиостимулятором. *Медицинский совет*. 2021;(14):61–67. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-61-67>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Management of pacemaker patients after myocardial infarction

Irina A. Bryukhanova, <https://orcid.org/0000-0002-5409-1118>, irina.briukhanova2014@yandex.ru

Elena V. Gorbunova✉, <https://orcid.org/0000-0002-2327-2637>, e.v.gorbunova@yandex.ru

Kirill V. Bakokvsky, <https://orcid.org/0000-0001-8428-4140>, bakokv@gmail.com

Sergey E. Mamchur, <https://orcid.org/0000-0002-8277-5584>, sergei_mamchur@mail.ru

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russia

Abstract

Myocardial infarction (MI) is the leading cause of death and disability in the population. Effective restoration of coronary blood flow in the infarction-dependent artery during percutaneous coronary intervention contributes to the regression of structural and functional remodeling of the left ventricle. Meanwhile, in 18% of cases, patients with myocardial infarction require implantation of a pacemaker because of the cardiac conduction disorders, among which atrioventricular blockade is the leading one. The need for pacemaker implantation is determined by the clinical features and the type of bradycardia complicating myocardial infarction. The scope of preventive measures at the stage of outpatient specialized cardiac care for patients with myocardial infarction and pacemaker includes medical, physical, and psychological rehabilitation. In addition, the presence of an implantable pacemaker necessitates specialized dynamic monitoring by an arrhythmologist, including programming the pacemaker. Performing a magnetic test allows to assess the efficiency of the pacemaker, the level of its charge and promptly determine the need to its replacement. Determination of the pacing threshold ensures efficient operation of the implantable device. After discharge from the hos-

pital, a schedule for checking the pacemaker is determined, namely, 3 months after the date of implantation of the pacemaker, then 1-2 times a year. In the event of complaints of dizziness, fainting or damage of the pacemaker implantation site, the pacemaker check is carried out unscheduled. Patients with a history of myocardial infarction and an implantable pacemaker should be informed about the limitations that may be associated with the presence of a pacemaker. It is recommended to exclude contact with possible sources of electrical interference as much as possible, to avoid medical physiotherapy using galvanic currents. When using industrial or household equipment, safety precautions must be followed.

Keywords: myocardial infarction, heart block, implantable pacemaker, check of work, outpatient follow-up

For citation: Bryuhanova I.A., Gorbunova E.V., Bakovskiy K.V., Mamchur S.E. Management of pacemaker patients after myocardial infarction. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(14):61–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-61-67>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

По данным отечественной и зарубежной литературы острый коронарный синдром (ОКС) и верифицированный инфаркт миокарда (ИМ) являются ведущей причиной смертности и инвалидизации населения [1], при этом нарушения сердечного ритма следует рассматривать ключевым событием, определяющим высокий риск внезапной смерти у пациентов с острым ИМ. Внезапная сердечная смерть (ВСС) бывает первым и нередко единственным клиническим проявлением ИМ [2]. В 80% случаев основным механизмом ВСС являются фибрилляция желудочков, при этом 20% приходится на асистолию [3, 4]. Следует отметить, что около 18% пациентов с ИМ требуется имплантация искусственного водителя ритма (ИВР) [5].

Практическому врачу часто, порой самостоятельно, приходится принимать решения по ведению больных с ИМ, осложненным блокадами сердца, скорректированными имплантацией постоянного водителя ритма (ИВР). В связи с этим является актуальным рассмотрение вопросов по клинко-морфологическим особенностям возникновения нарушений проводимости сердца при ИМ, выборе тактики лечения и динамического наблюдения на амбулаторном этапе данной категории больных.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БЛОКАД ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Брадиаритмии представляют собой группу нарушений ритма сердца и проводимости, для которой характерно урежение частоты генерации электрических импульсов, регулярных и нерегулярных, или замедление ритма желудочков, связанное с блокадой проведения импульсов [6]. Основным клиническим проявлением симптомных брадикардий следует рассматривать снижение сердечного индекса, обуславливающего развитие хронотропной недостаточности, которая, в свою очередь, приводит к прогрессированию симптомокомплекса кардиоцеребрального дефицита с клиническим проявлением пресинкопальных и синкопальных состояний, являющихся типичным проявлением интермиттирующих тяжелых форм блокад сердца [7].

В настоящее время нарушения проводимости включают в себя два важнейших симптомокомплекса: дисфункцию синусового узла или синдром слабости синусового узла (СССУ) и атриовентрикулярные (АВ) блокады различной степени тяжести, а также внутрижелудочковые блокады сердца. СССУ включает в себя синусовую брадикардию, для которой характерно урежение частоты сердечных сокращений менее 60 ударов в минуту, а также синоатриальные блокады, отличающиеся частотой выработки и задержки проведения импульса от водителя ритма первого порядка к атриовентрикулярному узлу [8].

Одним из проявлений СССУ является сочетание дисфункции синоатриального проведения различной степени выраженности и суправентрикулярных нарушений ритма сердца (фибрилляции и/или трепетания предсердий). При таком нарушении ритма, осложняющем течение ИМ, дополнительно существует высокий риск развития тромбоэмболических осложнений различной локализации и тяжести. Дисфункция синусового узла чаще осложняет течение нижнего ИМ (30–40%), носит обратимый характер и прогностически благоприятна [8]. В зависимости от степени выраженности нарушения проведения выделяют АВ-блокады трех степеней. В зависимости от уровня повреждения проводящей системы сердца АВ-блокады классифицируют на проксимальные (супрагисальные) и дистальные (инфрагисальные) с поражением ножек пучка Гиса [9].

По мнению М.Я. Руды и А.П. Зыско [10], при ИМ блокады атриовентрикулярного соединения регистрируются в 12–15% случаев. АВ-блокады I и II степени Мобитц I, как правило, являются транзиторными и разрешаются самостоятельно через 24–48 ч. Этот вид блокад сердца при остром коронарном событии прогностически благоприятен и не требует временной электрокардиостимуляции и/или имплантации постоянного водителя ритма. Развитие блокады АВ-узла II степени Мобитц II, как правило, связано с органическими изменениями в проводящей системе сердца вследствие ишемии перинодальной области, чаще ассоциировано с ИМ передней стенки левого желудочка и является гемодинамически значимым. Полный АВ-блок развивается у 15% больных с ИМ, при этом более 60% всех полных блокад сердца возникают в первые сутки

индексного события и требуют постоянной электростимуляции сердца [11].

Следует отметить, что наиболее прогностически неблагоприятны дистальные (инфрагисальные) атрио-вентрикулярные блокады. Сочетание атриовентрикулярных блокад II–III степени с нарушением внутрижелудочковой проводимости является электрофизиологическим показанием для постоянной электрокардиостимуляции. Течение и прогноз блокад сердца, ассоциированных с ИМ, определяется тяжестью и объемом поражения миокарда, уровнем окклюзии и «доминантности» инфаркт-зависимой коронарной артерии, типом коронарного кровотока и наличием его функционального резерва [12].

ЧРЕСКОЖНОЕ КОРОНАРНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО И БЛОКАДЫ СЕРДЦА ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Как известно, первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) является современным стандартом лечения ИМ [13], позволяющим полностью восстановить коронарный кровоток более чем в 90% случаев с низким (3%) риском повторной окклюзии [14]. Эксперты отмечают необходимость своевременной реваскуляризации инфаркт-зависимой артерии, что способствует минимизации повреждения миокарда, блокируя развитие патологического нейрогуморального каскада в зоне ишемического повреждения [12], что, в свою очередь, является причиной некроза предсердно-перегородочных волокон, прилегающих к АВ-узлу [9]. Согласно современным клиническим рекомендациям, оптимальное время эндоваскулярной реваскуляризации (симптом-баллон) должно составлять менее 90 мин, что способствует значительному ограничению зоны ишемического повреждения миокарда и предотвращает развитие необратимых изменений в проводящей системе сердца [2].

По данным зарубежных исследователей, первичное ЧКВ снижает на 50% смертность при нижнем ИМ с подъемом сегмента ST (ИМнST), осложненным атриовентрикулярной блокадой III степени [15]. Предикторами ухудшения проведения АВ-узла после успешной реваскуляризации являются преобладающее поражение передней нисходящей артерии, предшествующее коронарное шунтирование, наличие коморбидного фона (сахарного диабета, почечной недостаточности), гендерных особенностей (женский пол), гемодинамической составляющей (кардиогенный шок), возраст пациента старше 70 лет, расширение комплекса QRS [16, 17]. Важным фактором, определяющим прогрессирование АВ-проводимости, и независимым предиктором смертности при ИМнST является сохранение элевации сегмента ST в двух и более смежных отведениях через 60 мин после успешной ЧКВ [18, 19].

Эффективное восстановление коронарного кровотока в инфаркт-зависимой артерии способствует регрессу структурно-функционального ремоделирования левого желудочка, улучшает систолическую и диа-

столическую функции, предотвращая прогрессирование сердечной диссинхронии и возможность индукции жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости, но не исключает рецидивирование гемодинамических значимых блокад сердца как результат персистенции хронической коронарной болезни и прогрессирования дегенеративных изменений в проводящей системе [20], что, в свою очередь, определяет потребность в имплантации водителя ритма.

ИМПЛАНТИРУЕМЫЕ УСТРОЙСТВА В ЛЕЧЕНИИ БРАДИКАРДИЙ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Имплантируемые устройства в настоящее время являются единственным способом лечения симптомных нарушений ритма и проводимости сердца. Достижение стойкого положительного гемодинамического эффекта в результате имплантации постоянных водителей ритма обуславливает благоприятный прогноз. Главным результатом постоянной стимуляции сердца является компенсация хронотропной недостаточности, когда частота сердечных сокращений увеличивается на 65%, повышается фракция выброса на 18,6%, уменьшается конечно-диастолический объем на 32,2%, снижается давление в легочной артерии на 27,8% [21]. Имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС) является единственным в настоящий момент методом коррекции гемодинамически значимых брадикардий, улучшая прогноз и качество жизни пациентов с перенесенным коронарным событием.

Как известно, эра электрической стимуляции сердца связана с именем шведского ученого R. Elmqvist, который впервые создал наружный водитель ритма, имплантированный в A. Senning в 1958 г. [3] пациенту с редким пульсом и обмороками. В России однокамерный ЭКС-2 был имплантирован академиком А.Н. Бакулевым в 1961 г. и находился в арсенале кардиохирургов более 15 лет [21]. Основными недостатками первых искусственных водителей ритма были: асинхронный однокамерный режим стимуляции, монополярные электроды и, конечно, габариты корпуса ЭКС.

Современный пейсмейкер – это небольшое устройство (масса 30–50 г), представляющее собой металлический корпус, вмещающий в себя батарею и микропроцессорный блок. Второй частью устройства являются электроды, которые трансвенозно вводятся в полости сердца (правое предсердие и/или желудочек). Электроды являются как сенсорами, так и стимуляторами сердечной активности. В настоящее время в приоритете использование электродов биполярной конфигурации. Они позволяют избежать гиперчувствительности скелетной мускулатуры и развития миопотенциальной ингибиции. В зависимости от количества используемых электродов существуют однокамерные, двухкамерные, трехкамерные пейсмейкеры. В современной классификации электрокардиостимуляторов используется пятибуквенный код. В V позиции обозначаются антиаритмические функции кар-

диостимулятора. Первая буква кода указывает камеру, на которую действует стимулятор (А – предсердие, V – желудочек, D – обе камеры). Вторая буква обозначает камеру, где установлен чувствительный датчик (А – предсердие, V – желудочек, D – обе камеры, O – нет) [2].

Потребность в имплантации того или иного вида пейсмейкера определяется клиническими особенностями заболевания: видом брадикардии, осложнившим ИМ, тяжестью систолической дисфункции и наличием угрожаемых нарушений ритма сердца (желудочковых тахикардий, фибрилляции желудочков). В настоящее время при выборе режима электрокардиостимуляции большое внимание уделяется концепции физиологической электрокардиостимуляции. При программировании ИВР всегда пытаются сохранить собственную сердечную активность, оптимизируя параметры атриовентрикулярной задержки, что предотвращает развитие желудочковой диссинхронии и прогрессирования сердечной недостаточности, а также развитие фибрилляции предсердий как предиктора инотропной декомпенсации. По мнению экспертов, частотно-адаптивная предсердно-желудочковая стимуляция сердца в режиме «demand» является одним из важных факторов, улучшающих ремоделирование левого желудочка и предотвращающих прогрессирование и развитие сердечной недостаточности у пациентов с ИМ, осложнившимся развитием блокад [2].

В современных ЭКС реализуются автоматические программы по регистрации сердечной эндограммы, что помогает врачу своевременно выявить нарушения ритма сердца и скорректировать антиаритмическую терапию. Пейсмейкер может определять наличие собственных желудочковых сокращений и автоматически выключаться, давая возможность спонтанным сокращениям сердца обеспечивать физиологическую работу сердца. Кроме того, способность самостоятельно измерять пороги стимуляции камер сердца позволяет увеличить срок службы имплантируемых устройств. Еще одна уникальная способность современных ЭКС: при развитии у пациента пароксизма фибрилляции предсердий ИВР автоматически меняет режим стимуляции («switch mode») с целью оптимизации стимуляции предсердий и желудочков, тем самым предотвращая возможность развития сердечной недостаточности. В настоящее время возможно дистанционное наблюдение за имплантируемыми устройствами, что особенно актуально для пациентов, которые территориально отдалены от кардиохирургических клиник и не имеют возможности очного посещения врача-аритмолога. Современные пейсмейкеры являются важным инструментом для лечения и реабилитации пациентов с ИМ, осложненными блокадами сердца [21].

НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТА С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И ИМПЛАНТИРУЕМЫМ ВОДИТЕЛЕМ РИТМА НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ

Известно, что наличие имплантированного ЭКС у пациента с ИМ не защищает его от риска повторного коронарного события как следствия прогрессирования атероскле-

ротического процесса. По данным многочисленных регистровых исследований максимальный риск развития повторного ИМ (около 40%) приходится на первые 6–12 мес. после индексного события и остается высоким в течение последующих 5 лет [22]. В связи с этим является актуальным реабилитация данной категории больных, коррекция факторов риска и своевременное наблюдение за эффективностью работы ИВР на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Согласно современным клиническим рекомендациям и регламентирующим документам по оказанию медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями, все больные перенесшие ИМ, после выписки из стационара должны в течение первого года наблюдаться у кардиолога. В дальнейшем после клинической стабилизации эти пациенты наблюдаются у врача-терапевта с осмотром кардиолога 2–4 раза в год, по показаниям – чаще.

В настоящее время активно реализуется проект по обеспечению всех пациентов с перенесенным ИМ в течение года после индексного события льготными лекарственными препаратами (Приказ МЗ РФ №1н от 09.01.2020 г.), врачу-кардиологу следует при первом обращении пациента уточнять, наблюдается ли пациент у терапевта и получает ли рекомендуемую лекарственную терапию после выписки из стационара. В случае если пациент не пользуется льготным лекарственным обеспечением, следует незамедлительно направить больного к врачу-терапевту в поликлинику по месту прикрепления страхового полиса общего медицинского страхования для рассмотрения вопроса о взятии на диспансерный учет и выписке лекарственных препаратов бесплатно¹. Это обеспечивает преемственность стационарного и амбулаторного этапов ведения больных, способствует повышению приверженности к медикаментозной терапии у пациентов высокого коронарного риска в особо уязвимый для них период.

Объем профилактических мероприятий на этапе амбулаторной специализированной кардиологической помощи больным с перенесенным ИМ и ЭКС включает медикаментозную, физическую и психологическую реабилитацию. Гармоничное сочетание комплекса реабилитационных мероприятий и коррекция модифицируемых факторов риска ишемических событий способствует максимальной вторичной профилактике у пациентов высокого кардиоваскулярного риска.

Коррекция поведенческих факторов риска включает отказ от табакокурения, достижение оптимальных показателей массы тела (индекс массы тела менее 25 кг/м²), модификацию диеты, коррекцию гликемии, нормализацию уровня артериального давления. Медикаментозная составляющая вторичной профилактики включает применение препаратов, влияющих на прогноз, у пациентов

¹ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 09.01.2020 №1н «Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения для обеспечения в течении одного года в амбулаторных условиях лиц, которые перенесли острое мозговое кровообращение, инфаркт миокарда, а также которым были выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний». Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/documents>.

высокого сердечно-сосудистого риска. Неадекватная медикаментозная терапия является причиной неблагоприятного течения постинфарктного периода, способствует развитию нарушений ритма и проводимости (56%), прогрессированию сердечной недостаточности (46%), а также является фактором риска повторного коронарного события (29%). Поэтому специализированная кардиологическая помощь особенно важна именно на данном этапе амбулаторной реабилитации этой категории больных.

Важной составляющей реабилитации пациентов с перенесенным ИМ является индивидуально подобранный уровень физической активности. Доказано, что грамотно подобранные физические нагрузки способствуют более активной медико-социальной реабилитации пациентов с ИМ и ЭКС. Не менее значимой в ведении данной категории больных является психологическая реабилитация, когда, помимо устранения страха возникновения приступов стенокардии и повторного ИМ, проводится адаптация больных к особенностям жизнедеятельности с ИВР. Психологом проводятся занятия по снижению тревожности, мышечной релаксации, аутогенные тренировки.

Пациенты с имплантированным водителем ритма требуют специализированного динамического наблюдения врача-аритмолога, прошедшего специализацию по программируемой стимуляции сердца. Проведение магнитного теста позволяет оценить эффективность работы ЭКС, уровень его заряда и своевременно установить необходимость замены водителя ритма. Определение порога стимуляции также обеспечивает эффективную работу имплантируемого устройства. Периодичность проверки пейсмейкера – не реже 1–2 раз в 12 мес., при этом первая проверка устройства обязательно выполняется через 3 мес. после даты имплантации. В случае повреждения места имплантации ЭКС или падения пациента, при возникновении жалоб на головокружение, обморочные состояния проверка постоянного водителя ритма должна быть осуществлена внепланово.

Пациенты с перенесенным коронарным событием и ЭКС должны быть информированы о тех ограничениях, которые могут быть связаны с наличием у них водителя ритма, а также устойчивы к воздействию различных факторов, влияющих на работу ИВР. Так, например, необходимо в повседневной жизни ограничить пребывание в местах с высоким уровнем электромагнитного излучения (высоковольтные линии электропередач, мощные электрические сверхвысокочастотные установки).

Пациентам с ЭКС следует максимально исключить контакт с возможными источниками электрических помех. Современные имплантируемые устройства максимально адаптированы к внешним раздражителям. Рекомендуется избегать медицинских физиопроцедур с использованием гальванических токов. При этом следует знать, что магнитно-резонансная томография совместима не со всеми видами пейсмейкеров. При использовании промышленного оборудования должны соблюдаться все меры техники безопасности согласно требованиям технических стандартов. Бытовая техника и компьютерное оборудование абсолютно безопасны для ИВР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог вышесказанному, следует отметить, что пациенты с ИМ, осложненным блокадами сердца, корригированными имплантацией ЭКС, нуждаются в высококвалифицированной медицинской помощи, главной целью которой является улучшение качества и прогноза жизни. Это достигается при проведении полного спектра реабилитационных программ, включающих в себя эффективную медикаментозную терапию, индивидуальные программы физической и психологической реабилитации, коррекцию модифицируемых факторов риска кардиоваскулярных событий. Особую значимость у этой категории пациентов приобретает динамический контроль эффективности работы имплантируемого водителя ритма.



Поступила / Received 13.07.2021

Поступила после рецензирования / Revised 23.08.2021

Принята в печать / Accepted 25.08.2021

Список литературы

1. Terkelsen C.J., Sørensen J.T., Kaltoft A.K., Nielsen S.S., Thuesen L., Bøtker H.E., Lassen J.F. Prevalence and significance of accelerated idioventricular rhythm in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2009;104(12):1641–1646. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.07.037>.
2. Ревшвили А.Ш., Бойцов С.А., Давтян К.В., Зенин С.А., Кузнецов В.А., Купцов В.В. и др. Клинические рекомендации по применению электрокардиостимуляторов, имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов, устройств для сердечной ресинхронизирующей терапии и имплантируемых кардиомониторов. М.; 2017. 702 с. Режим доступа: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/vnoa.pdf>.
3. Симоненко В.Б., Стеклов В.Н. Электрическая стимуляция сердца: История, современное состояние и перспектива развития. *Клиническая медицина.* 2012;(12):4–10. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/elektricheskaya-stimulyatsiya-serdtsa-istoriya-sovremennoe-sostoyaniye-i-perspektiva-razvitiya>.
4. Patané S., Marte F., Dattilo G., Sturiale M. Acute myocardial infarction and left bundle branch block with variable axis deviation. *Int J Cardiol.* 2012;154(3):e47–49. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.03.128>.
5. Trappe H.J. Tachyarrhythmias, bradyarrhythmias and acute coronary syndromes. *J Emerg Trauma Shock.* 2010;3(2):137–142. <https://doi.org/10.4103/0974-2700.62112>.
6. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Филатов А.Г., Сергуладзе С.Ю., Меликулов А.Х., Яхьяев Я.Б. *Брадиаритмии: клинические рекомендации.* М.; 2017. 56 с. Режим доступа: https://www.volgmed.ru/uploads/files/2018-4/83520-bradiaritmii_2017.pdf.
7. Рекомендации по электрокардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии. ESC 2013. *Российский кардиологический журнал.* 2014;(4):5–63. Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/ESC_2013_Kardiostim.pdf.
8. Бадыхов М.Р., Плечев В.В., Сагитов И.Ш., Бадыхова Е.А., Загидуллин Н.Ш. Анализ осложнений и особенности коронарного кровоснабжения у пациентов с синдромом слабости синусового узла и имплантированным электрокардиостимулятором. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2018;13(3):11–16. Режим доступа: <https://medvestb.elpub.ru/jour/article/view/279>.
9. Кушаковский М.С., Гришкин Ю.Н. *Аритмии сердца.* СПб.; 2014. 675 с.
10. Руда М.Я., Зыско А.П. *Инфаркт миокарда.* М.; 1977. 248 с. Режим доступа: <https://med-tutorial.ru/med-books/book/22>.

11. Голицын С.П., Кропачева Е.В., Майков Е.Б., Миронов Н.Ю., Панченко Е.П., Соколов С.Ф. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению нарушений ритма сердца и проводимости (часть 2). *Кардиологический вестник*. 2014;9(2):3–43. Режим доступа: https://cardioweb.ru/files/Cardiovest/Kardiovest_3_2014.pdf.
12. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы (часть 1). *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*. 2014;1(1):42–64. Режим доступа: https://acute cardio.ru/sadm_files/recommendations/STEACS_1.pdf.
13. Вышлов Е.В., Аветисян В.Ю., Крылов А.Л., Марков В.А. Эффективность фармакоинвазивной реперфузии у больных старческого возраста с острым инфарктом миокарда. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2015;30(2):39–43. Режим доступа: <https://cardiotomsk.elpub.ru/jour/article/view/165>.
14. Malik J., Laique T., Farooq M.H., Khan U., Malik F., Zahid M., Majid A. Impact of Primary Percutaneous Coronary Intervention on Complete Atrioventricular Block With Acute Inferior ST-Elevation Myocardial Infarction. *Cureus*. 2020;12(8):e10013. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32983709/>.
15. Yadav S., Yadav H., Dwivedi S.K., Parashar N.K., Chandra S., Chaudhary G. et al. The time to reversal of complete atrioventricular block and its predictors in acute ST-segment elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol*. 2020;63:129–133. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2020.10.008>.
16. Chera H.H., Mitre C.A., Nealis J., Mironov A., Budzikowski A.S. Frequency of Complete Atrioventricular Block Complicating ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Cardiology*. 2018;140(3):146–151. <https://doi.org/10.1159/000491076>.
17. Margolis G., Khoury S. A novel predictor of adverse outcomes after ST-elevation myocardial infarction: deterioration of atrioventricular conduction. *Coron Artery Dis*. 2017;28(7):541–542. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000536>.
18. Reiffel J., Dressler O., Nikolsky E., Parise H., Cristea E., Baran D.A. et al. Relationship between ST-segment recovery and clinical outcomes after primary percutaneous coronary intervention: the HORIZONS-AMI ECG sub-study report. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;6(3):216–223. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.000142>.
19. Яшин М.С., Громыко Г.А. Роль реваскуляризации миокарда в снижении риска внезапной сердечной смерти. *Клиническая практика*. 2014;4:35–39. Режим доступа: <http://www.clinpractice.ru/archive/article.php?ID=229>.
20. Казаков Ю.И., Казаков А.Ю., Неведов В.И., Герасин А.Ю., Докшонов Г.Р. Хирургическая тактика лечения больных с брадиаритмиями при наличии мультифокального атеросклеротического поражения. *Наука молодых*. 2018;6(3):360–365. Режим доступа: <http://naukamolod.rzgmu.ru/art/359>.
21. Бокерия О.Л., Сергеев А.В. Современное состояние проблемы однокамерной предсердной и двухкамерной электрокардиостимуляции у пациентов с синдромом слабости синусового узла. *Анналы аритмологии*. 2012;9(3):13–21. Режим доступа: <https://arhythmology.pro/2012-3-013-021>.
22. Горбунова Е.В., Седых Д.Ю., Брюханова И.А., Крестова О.С., Ведерникова А.Г. Повторный инфаркт миокарда: факторы риска и профилактика. *Врач*. 2017;9(9):84–86. Режим доступа: <https://vrachjournal.ru/sites/default/files/fulltext-pdf/25877305-2017-09-24.pdf>.

References

1. Terkelsen C.J., Sørensen J.T., Køltoft A.K., Nielsen S.S., Thuesen L., Bøtker H.E., Lassen J.F. Prevalence and significance of accelerated idioventricular rhythm in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2009;104(12):1641–1646. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.07.037>.
2. Revishvili A.Sh., Boytsov S.A., Davtyan K.V., Zenin S.A., Kuznetsov V.A., Kuptsov V.V. et al. *Clinical guidelines for the use of pacemakers, implantable cardioverter-defibrillators, devices for cardiac resynchronization therapy and implantable cardiac monitors*. Moscow; 2017. 702 p. (In Russ.) Available at: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/vnoa.pdf>.
3. Simonenko V.B., Steklov V.N. Electrical stimulation of the heart: history, current state and development prospects. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*. 2012;12(4):4–10. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/elektricheskaya-stimulyatsiya-serdtsa-istoriya-sovremennoe-sostoyaniye-i-perspektiva-razvitiya>.
4. Patané S., Marte F., Dattilo G., Sturiale M. Acute myocardial infarction and left bundle branch block with variable axis deviation. *Int J Cardiol*. 2012;154(3):e47–49. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.03.128>.
5. Trappe H.J. Tachyarrhythmias, bradyarrhythmias and acute coronary syndromes. *J Emerg Trauma Shock*. 2010;3(2):137–142. <https://doi.org/10.4103/0974-2700.62112>.
6. Bockeria L.A., Golukhova E.Z., Filatov A.G., Serguladze S.Yu., Melikulov A. Kh., Yakhyayev Ya.B. *Bradyarrhythmias: clinical guidelines*. Moscow; 2017. 56 p. (In Russ.) Available at: https://www.volgmed.ru/uploads/files/2018-4/83520-bradiaritmii_2017.pdf.
7. Recommendations for pacing and cardiac resynchronization therapy. ESC 2013. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2014;4(4):5–63. (In Russ.) Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/ESC_2013_Kardiostim.pdf.
8. Badykov M.R., Plechev V.V., Sagitov I.Sh., Badykova E.A., Zagidullin N.Sh. Analysis of complications and features of coronary blood supply in patients with sick sinus syndrome and an implanted pacemaker. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Bashkortostan Medical Journal*. 2018;13(3):11–16. (In Russ.) Available at: <https://medvestb.elpub.ru/jour/article/view/279>.
9. Kushakovskiy M.S., Grishkin Yu.N. *Arrhythmias of the heart*. St. Petersburg; 2014. 675 p. (In Russ.)
10. Ruda M.Ya., Zysko A.P. *Myocardial infarction*. Moscow; 1977. 248 p. (In Russ.) Available at: <https://med-tutorial.ru/med-books/book/22>.
11. Golitsyn S.P., Kropacheva E.V., Maikov E.B., Mironov N.Yu., Panchenko E.P., Sokolov S.F. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of cardiac arrhythmias and conduction (part 2). *Kardiologicheskij Vestnik = Russian Cardiology Bulletin*. 2014;9(2):3–43. (In Russ.) Available at: https://cardioweb.ru/files/Cardiovest/Kardiovest_3_2014.pdf.
12. Diagnostics and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation electrocardiogram (part 1). *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnyye riski = Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks*. 2014;1(1):42–64. (In Russ.) Available at: https://acute-cardio.ru/sadm_files/recommendations/STEACS_1.pdf.
13. Vyshlov E.V., Avetisyan V.Yu., Krylov A.L., Markov V.A. Efficiency of pharmacoinvasive reperfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i eksperimentalnoy meditsiny = The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;30(2):39–43. (In Russ.) Available at: <https://cardiotomsk.elpub.ru/jour/article/view/165>.
14. Malik J., Laique T., Farooq M.H., Khan U., Malik F., Zahid M., Majid A. Impact of Primary Percutaneous Coronary Intervention on Complete Atrioventricular Block With Acute Inferior ST-Elevation Myocardial Infarction. *Cureus*. 2020;12(8):e10013. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32983709/>.
15. Yadav S., Yadav H., Dwivedi S.K., Parashar N.K., Chandra S., Chaudhary G. et al. The time to reversal of complete atrioventricular block and its predictors in acute ST-segment elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol*. 2020;63:129–133. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2020.10.008>.
16. Chera H.H., Mitre C.A., Nealis J., Mironov A., Budzikowski A.S. Frequency of Complete Atrioventricular Block Complicating ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Cardiology*. 2018;140(3):146–151. <https://doi.org/10.1159/000491076>.
17. Margolis G., Khoury S. A novel predictor of adverse outcomes after ST-elevation myocardial infarction: deterioration of atrioventricular conduction. *Coron Artery Dis*. 2017;28(7):541–542. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000536>.
18. Reiffel J., Dressler O., Nikolsky E., Parise H., Cristea E., Baran D.A. et al. Relationship between ST-segment recovery and clinical outcomes after primary percutaneous coronary intervention: the HORIZONS-AMI ECG sub-study report. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;6(3):216–223. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.000142>.
19. Yashin M.S., Gromyko G.A. The role of myocardial revascularization in reducing the risk of sudden cardiac death. *Klinicheskaya praktika = Clinical Practice*. 2014;4:35–39. (In Russ.) Available at: <http://www.clinpractice.ru/archive/article.php?ID=229>.
20. Kazakov Yu.I., Kazakov A.Yu., Nefedov V.I., Gerasin A.Yu., Dokshakov G.R. Surgical tactics of treatment of patients with bradyarrhythmias in the presence of multifocal atherosclerotic lesions. *Nauka molodykh = Science of the Young (Eruditio Juvenium)*. 2018;6(3):360–365. (In Russ.) Available at: <http://naukamolod.rzgmu.ru/art/359>.
21. Bokeria O.L., Sergeev A.V. Current state of the problem of single-chamber atrial and two-chamber pacing in patients with sick sinus syndrome. *Annaly aritmologii = Annals of Arrhythmology*. 2012;9(3):13–21. (In Russ.) Available at: <https://arhythmology.pro/2012-3-013-021>.
22. Gorbuнова E.V., Sedych D.Yu., Bryukhanova I.A., Krestova O.S., Vedernikova A.G. Recurrent myocardial infarction: risk factors and prevention. *Vrach (The Doctor)*. 2017;9(9):84–86. (In Russ.) Available at: <https://vrachjournal.ru/sites/default/files/fulltext-pdf/25877305-2017-09-24.pdf>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Горбунова Е.В., Баковский К.В.

Написание текста – Брюханова И.А., Горбунова Е.В.

Обзор литературы – Горбунова Е.В.

Анализ материала – Брюханова И.А.

Редактирование – Мамчур С.Е.

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena V. Gorbunova, Kirill V. Bakovsky

Text development – Irina A. Bryukhanova, Elena V. Gorbunova

Literature review – Elena V. Gorbunova

Material analysis – Irina A. Bryukhanova

Editing – Sergey E. Mamchur

Информация об авторах:

Брюханова Ирина Александровна, врач-кардиолог, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; irina.briukhanova2014@yandex.ru

Горбунова Елена Владимировна, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, отдел хирургии сердца и сосудов, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; e.v.gorbunova@yandex.ru

Баковский Кирилл Владиславович, младший научный сотрудник лаборатории нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, отдел хирургии сердца и сосудов, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; bakokv@gmail.com

Мамчур Сергей Евгеньевич, д.м.н., заведующий лабораторией нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, отдел хирургии сердца и сосудов, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; sergei_mamchur@mail.ru

Information about the authors:

Irina A. Bryukhanova, Cardiologist, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russia; irina.briukhanova2014@yandex.ru

Elena V. Gorbunova, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Laboratory of Cardiac Arrhythmia and Pacing, Department of Cardiac and Vascular Surgery, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russia; e.v.gorbunova@yandex.ru

Kirill V. Bakovsky, Research Assistant at the Laboratory of Cardiac Arrhythmia and Pacing, Department of Cardiac and Vascular Surgery, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russia; bakokv@gmail.com

Sergey E. Mamchur, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Cardiac Arrhythmia and Pacing, Department of Cardiac and Vascular Surgery, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russia; sergei_mamchur@mail.ru

Систематические ошибки в выборе дозы прямых пероральных антикоагулянтов: актуальность проблемы и подходы к ее решению

С.Р. Гиляревский¹, <https://orcid.org/0000-0002-8505-1848>, sgilarevsky@rambler.ru

Н.Г. Бенделиани², <https://orcid.org/0000-0003-3102-1958>, n.bendo@mail.ru

М.В. Голшмид¹, <https://orcid.org/0000-0002-9865-4998>, golshmid@yandex.ru

И.М. Кузьмина³, <https://orcid.org/0000-0001-9458-7305>, kuzmina.sklif@gmail.com

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Институт коронарной и сосудистой хирургии Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8, корп. 4

³ Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского; 129090, Россия, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, стр. 21

Резюме

В статье представлены современные данные о частоте применения прямых пероральных антикоагулянтов (дабигатрана, ривароксабана, апиксабана и эдоксабана) в нерекомендуемых низких дозах. Дается обоснование актуальности проблемы обеспечения максимальной эффективности применения антикоагулянтов в клинической практике с учетом высокой распространенности фибрилляции предсердий и фармакологических характеристик наиболее часто применяемых препаратов. Обсуждаются последствия такого необоснованного снижения доз антикоагулянтов у пациентов пожилого и старческого возраста. Приводятся результаты недавно выполненных обсервационных исследований, в ходе выполнения которых оценивалась связь между применением прямых пероральных антикоагулянтов и риском развития неблагоприятных клинических исходов. Обсуждаются данные о связи между применением необоснованно сниженных доз антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий, которые недавно были получены в ходе выполнения регистра GARFIELD-AF. Приводятся данные о достаточно высокой вариабельности концентрации прямых пероральных антикоагулянтов. Особое место в статье уделяется частоте применения апиксабана в необоснованно сниженной дозе, а также последствиям использования нерекомендуемых доз апиксабана. Подчеркивается необоснованность попыток дополнительного снижения риска развития кровотечений за счет необоснованного снижения доз апиксабана, учитывая устойчивые данные о высокой безопасности применения апиксабана в рекомендуемых дозах, а также возможном снижении эффекта при нерекомендуемом снижении его дозы. Приведены данные о критериях снижения доз, которые приняты в разных странах. Обсуждаются предлагаемые термины для обозначения разных доз прямых пероральных антикоагулянтов в зависимости от их изученности в ходе выполнения крупных рандомизированных исследований.

Ключевые слова: прямые пероральные антикоагулянты, нерекомендуемые сниженные дозы, фибрилляция предсердий, апиксабан, ривароксабан, дабигатран

Для цитирования: Гиляревский С.Р., Бенделиани Н.Г., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Систематические ошибки в выборе дозы прямых пероральных антикоагулянтов: актуальность проблемы и подходы к ее решению. *Медицинский совет.* 2021;(14):68–76. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-68-76>.

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке компании Pfizer. Это никак не повлияло на мнение авторов.

Systematic errors in the choice of dose level of direct oral anticoagulants: urgency of an issue and approaches to its solution

Sergey R. Gilyarevskiy¹, <https://orcid.org/0000-0002-8505-1848>, sgilarevsky@rambler.ru

Nana G. Bendeliani², <https://orcid.org/0000-0003-3102-1958>, n.bendo@mail.ru

Maria V. Golshmid¹, <https://orcid.org/0000-0002-9865-4998>, golshmid@yandex.ru

Irina M. Kuzmina³, <https://orcid.org/0000-0001-9458-7305>, kuzmina.sklif@gmail.com

¹ Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Institute for Coronary and Vascular Surgery of A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery; 8, Bldg. 4, Leninskiy Ave., Moscow, 119049, Russia

³ Sklifosovskiy Research Institute for Emergency Medicine; 3, Bldg. 21, B. Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia

Abstract

The article presents updated information on the frequency of use of non-recommended low dosing of direct oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban). It gives substantiation of the urgency of the issue of providing the maximum efficiency of the use of anticoagulants in clinical practice, taking into account the high prevalence of atrial fibrillation and the pharmacological characteristics of the most commonly used drugs. The effects of such an unreasonable reduction in anticoagulant doses in elderly and senile patients are discussed. The results of recent observational studies that assessed the relationship between the use of direct oral anticoagulants and the risk of adverse clinical outcomes are presented. The data on the relationship between the use of unreasonably low dosing of anticoagulants in patients with atrial fibrillation, which were recently obtained during the implementation of the GARFIELD-AF registry, are discussed. The data on a rather high variability of concentrations of direct oral anticoagulants are presented. The frequency of using apixaban in an unreasonably reduced dose, as well as the effects of using non-recommended doses of apixaban hold a specific place in the article. The unreasonableness of attempts to further reduce the risk of bleeding due to unreasonable reduction of apixaban dosing is emphasized, taking into account the stable data on the high safety of recommended dosing of apixaban, as well as the possible decrease in the effect if the dose reduction is not recommended. The data on the criteria for dose reduction, which are adopted in different countries, are presented. The proposed terms to designate different doses of direct oral anticoagulants, depending on their study in the course of large, randomized trials are discussed.

Keywords: direct oral anticoagulants, non-recommended low doses, atrial fibrillation, apixaban, rivaroxaban, dabigatran

For citation: Gilyarevskiy S.R., Bendeliani N.G., Golshmid M.V., Kuzmina I.M. Systematic errors in the choice of the dose of direct oral anticoagulants: urgency of an issue and approaches to its solution. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(14):68–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-68-76>.

Conflict of interest: the article was prepared with support from Pfizer. That doesn't really affect the authors' opinion one way or the other.

ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) остается наиболее распространенной устойчивой аритмией, которая сопровождается увеличением риска развития осложнений сердечно-сосудистых и сосудисто-мозговых заболеваний, а также смертности от осложнений таких заболеваний и общей смертности, деменции и кровотечений [1–3]. Установлено, что наличие ФП примерно в 5 раз увеличивает риск развития инсульта, и почти у каждого третьего пациента с ишемическим инсультом регистрируется ФП [4, 5]. Более того, ежегодно около 30% пациентов с ФП госпитализируются [6].

Отсутствие необходимости в наблюдении за эффективностью терапии с помощью лабораторных показателей, а также в подборе доз прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК) относится к несомненным преимуществам препаратов, принадлежащих к такому классу, но в то же время обуславливает необходимость назначения их в строго определенной рекомендуемой дозе и ее ежедневный прием. К сожалению, в клинической практике ППОАК нередко назначают в дозах, не соответствующих рекомендуемым. Так, по данным нескольких обсервационных исследований, включавших пациентов, которые ранее были госпитализированы, частота назначения нерекондуемых доз ППОАК достигает от 16 до 37% [7–11].

ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕННЫХ ДОЗ ПРЯМЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Следует, по-видимому, согласиться с A. Rubboli, который предлагает в зависимости от особенностей доказательной информации об эффектах определенных доз

ППОАК различать термины «более и менее высокая доза ППОАК» и «полная и сниженная доза ППОАК» [12]. При обозначении доз дабигатрана по 150 или 110 мг 2 раза в сутки, эффективность применения которых в ходе выполнения исследования RE-LY оценивалась в двух группах пациентов со сходными характеристиками, по мнению эксперта, правильнее говорить о назначении более и менее высокой дозы ППОАК [13]. Вместе с тем в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) ROCKET AF, ARISTOTLE и ENGAGE AF-TIMI 48 у пациентов с разными характеристиками использовали сходный по интенсивности режим применения ППОАК, который в зависимости от характеристик пациентов достигался за счет использования разных доз ингибиторов Ха-фактора, т. е. полной или сниженной дозы. Напомним, что в таких исследованиях ривароксабан применяли по 20 или 15 мг 1 раз в день, апиксабан – по 5 или 2,5 мг 2 раза в день и эдоксабан – по 60 или 30 мг 1 раз в день. Очевидно, что доза дабигатрана выбирается по усмотрению врача (за исключением пациентов 80 лет и старше или пациентов, принимающих верапамил, которым может назначаться только доза 110 мг 2 раза в день), в то время как назначение определенной дозы ингибиторов Ха-фактора зависит от наличия или отсутствия у пациента критерия снижения дозы. Следует отметить, что в соответствии с клиническими рекомендациями, принятыми в разных странах, показания для использования ППОАК в сниженной (для ингибиторов Ха-фактора) или менее высокой дозе (для дабигатрана) могут несколько различаться (табл.) [14–18].

Появляется все больше данных о высокой частоте назначения апиксабана в нерекондуемой сниженной дозе. Так, результаты недавно выполненного в Австралии

ретроспективного обсервационного исследования, основанного на анализе записей в электронных медицинских картах 1 882 пациентов с ФП, которым в период с декабря 2013 г. по ноябрь 2019 г. в 6 стационарах назначали ППОАК для профилактики тромбоэмболических осложнений, свидетельствовали о высокой частоте использования нереконструируемых доз препаратов, относящихся к такому классу [19]. Частота назначения нереконструируемых доз достигала 28,9%. В большинстве случаев использование нереконструируемых доз было обусловлено применением нереконструируемых сниженных доз: при использовании апиксабана, дабигатрана и ривароксабана такие дозы были назначены в 22,9; 7,1 и 25,1% случаев соответственно. Независимыми прогностическими факторами назначения недостаточно высокой дозы апиксабана были более пожилой возраст (стандартизованное отношение шансов — ОШ 1,63 при 95% ДИ от 1,47 до 1,81), более высокая концентрация креатинина в крови (стандартизованное ОШ 1,13 при 95% ДИ от 1,08 до 1,19), большее число применяемых лекарственных препаратов при выписке (стандартизованное ОШ 1,08 при 95% ДИ от 1,04 до 1,11) и назначение ППОАК до госпитализации (стандартизованное ОШ 1,63 при 95% ДИ от 1,12 до 2,38).

ДАННЫЕ О ПРИМЕНЕНИИ АПИКСАБАНА В СНИЖЕННОЙ ДОЗЕ В ХОДЕ ВЫПОЛНЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ARISTOTLE

В ходе выполнения исследования ARISTOTLE сниженную дозу апиксабана 2,5 мг 2 раза в день или «сниженную дозу» плацебо к апиксабану принимали 4,7 и 4,4% пациентов соответственно [20]. Следует, однако, напомнить, что применение сниженной дозы апиксабана обуславливает достижение менее высокой концентрации препарата в крови. Так, у здоровых добровольцев прием апиксабана по 2,5 мг 2 раза в день в течение 7 дней сопровождался более чем в 2 раза более низкой максимальной и минимальной концентрацией препарата в крови: так, при приеме апиксабана по 2,5 мг 2 раза в день такие концентрации составляли 62,3 и 49,6 нг/мл соответственно, а при приеме по 5 мг 2 раза в день — 128,5 и 49,6 нг/мл соответственно [21].

Представляют интерес и результаты анализа концентрации апиксабана в крови у участников ПКИ ARISTOTLE, которые принимали сниженную на основании определенных критериев дозу (табл.) [22]. Так, в соответствии с протоколом исследования дозу апиксабана следовало снижать до 2,5 мг 2 раза в сутки при наличии хотя бы 2 из 3 таких критериев, как возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее и концентрация креатинина в крови 133 мкмоль/л и более. В анализ были включены данные о 18 073 участниках исследования, у которых доза исследуемого препарата была выбрана в соответствии с указанными критериями. В ходе выполнения анализа сравнивали влияние приема апиксабана в обоснованно сниженной дозе с приемом полной дозы на фармакокинетические показатели, а также на концентрацию в крови D-димера

и фрагментов протромбина 1 + 2 в крови и частоту развития неблагоприятных клинических исходов. У пациентов, которые принимали сниженную дозу апиксабана ($n = 751$), по сравнению с пациентами, принимавшими дозу 5 мг 2 раза в день ($n = 17\,322$), экспозиция препарата была меньше (после достижения равновесной концентрации медиана площади под кривой «концентрация — время» составляла 2 720 и 3 599 нг/мл соответственно, $p < 0,0001$). В подгруппе пациентов, у которых было не менее 2 критериев снижения дозы, снижение концентрации D-димера и фрагментов протромбина 1 + 2 было сходным с таковым в подгруппе пациентов, которые принимали полную дозу апиксабана (p для взаимодействия 0,20 и 0,55 соответственно). В то же время в подгруппе пациентов, имеющих 2 критерия снижения дозы или более ($n = 751$), был выше риск развития инсульта/ЭСББК, тяжелого кровотечения и смерти от любой причины по сравнению с пациентами, у которых были показания для приема полной дозы апиксабана ($n = 17\,322$). При точном использовании критериев коррекции дозы клиническая эффективность и безопасность приема апиксабана по 2,5 мг 2 раза в сутки и по 5 мг 2 раза в сутки была сходной (для снижения риска развития инсульта/ЭСББК, тяжелого кровотечения и смерти от любой причины p для взаимодействия составляло 0,26; 0,25 и 0,72 соответственно). Таким образом, несмотря на то что концентрация препарата в крови была меньше при обоснованном снижении дозы до 2,5 мг 2 раза в день по сравнению с приемом дозы 5 мг 2 раза в день, применение сниженной дозы апиксабана по сравнению с приемом варфарина приводило к сходному снижению уровня биомаркеров в крови и риска развития неблагоприятных исходов.

Целесообразно привести подробные данные о частоте развития неблагоприятных клинических исходов в подгруппе участников исследования ARISTOTLE, у которых было два критерия снижения дозы или более, по сравнению с подгруппой пациентов, у которых был один такой критерий или их не было, независимо от того, применяли ли они ППОАК или варфарин. В целом в подгруппе наличия двух критериев снижения дозы и более по сравнению с подгруппой, в которой был один такой критерий или их не было, отмечен более высокий риск развития инсульта или ЭСББК (отношение риска 1,78 при 95% ДИ от 1,24 до 2,57; $p = 0,0018$) и почти в три раза выше риск смерти (отношение риска 3,21 при 95% ДИ от 2,69 до 3,83; $p < 0,0001$). Кроме того, у таких пациентов был выше риск развития кровотечений любого типа, включая тяжелые кровотечения (отношение риска 1,73 при 95% ДИ от 1,28 до 2,33; $p = 0,0003$) и кровотечения из желудочно-кишечного тракта (отношение риска 1,72 при 95% ДИ от 0,98 до 3,00; $p = 0,059$). Можно предположить, что в условиях клинической практики решение врача о снижении дозы ППОАК может не соответствовать формальным критериям, но обусловлено определенными характеристиками пациента, которые связаны в целом с высокой вероятностью развития неблагоприятного исхода. В таких случаях связь между применением обоснованно сниженной дозы, по крайней мере отчасти,

● **Таблица.** Принятые критерии снижения доз прямых пероральных антикоагулянтов

● **Table 1.** Accepted criteria for dose reduction of direct oral anticoagulants

Критерии снижения дозы ППОАК	Стандартная доза ППОАК	Сниженная доза
Критерии Росздравнадзора (приведены в инструкции к каждому из зарегистрированных в РФ препаратов)	Дабигатран: по 150 мг 2 раза в день	<ul style="list-style-type: none"> У пожилых пациентов старше 80 лет с целью профилактики инсульта, системных тромбоэмболий и снижения смертности от осложнений ССЗ у пациентов с ФП препарат дабигатран следует принимать в суточной дозе 220 мг (1 капсула по 110 мг 2 раза в сутки). При сочетанном применении с амиодароном, хинидином или верапамилом дозу препарата следует уменьшить до 150 мг 1 раз в день (2 капсулы по 75 мг). При наличии таких факторов, как возраст 75 лет или старше, умеренное снижение функции почек (КК 30–50 мл/мин). При сочетанном применении с ингибиторами Р-гликопротеина или антиагрегантами, а также при указании на желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе может повышаться риск развития кровотечения. У пациентов, имеющих один из указанных ФР или более, по усмотрению врача возможно снижение суточной дозы дабигатрана до 220 мг (прием 1 капсулы 110 мг 2 раза в сутки)
	Ривароксабан: 20 мг 1 раз в день	Для пациентов с нарушением функции почек (КК 30–49 мл/мин) рекомендованная доза составляет 15 мг один раз в день
	Апиксабан: 5 мг 2 раза в день	У пациентов с ФП дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки в таких случаях: <ul style="list-style-type: none"> наличие хотя бы двух из таких характеристик, как возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в крови 133 мкмоль/л или более, при тяжелом нарушении функции почек (КК 15–29 мл/мин)
Критерии Администрации США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration – FDA) [14]	Дабигатран: 150 мг 2 раза в день	<ul style="list-style-type: none"> При КК 30–50 мл/мин: не требуется коррекции дозы, если пациент не принимает дронедазон, а при приеме дронедарона снижение дозы до 75 мг 2 раз в день. При КК 15–30 мл/мин снижение дозы до 75 мг 2 раза в день при отсутствии сочетанного приема дронедарона, а в случае приема дронедарона следует избегать сочетанного приема препаратов
	Ривароксабан: 20 мг 1 раз в день	При КК 15–50 мл/мин снижение дозы до 15 мг 1 раз в день
	Апиксабан: 5 мг 2 раза в день	<ul style="list-style-type: none"> При наличии 2 из следующих критериев: возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее, концентрация креатинина в крови 133 мкмоль/л и более, снижение дозы до 2,5 мг 2 раза в день. Поддерживающий гемодиализ: 5 мг 2 раза в день; снижение до 2,5 мг 2 раза в день, если возраст 80 лет и старше или масса тела 60 кг и менее*
	Эдоксабан**: 60 мг 1 раз в день	30 мг 1 раз в день, если клиренс креатинина 30–50 мл/мин, масса тела 60 кг и менее, а также при сопутствующем приеме верапамила, хинидина или дронедарона
Критерии, принятые в европейских странах [15]	Дабигатран: 150 мг 2 раза в день	110 мг 2 раза в день: <ul style="list-style-type: none"> возраст 80 лет и старше; сопутствующий прием верапамила у пациентов 75–80 лет; умеренное снижение функции почек (КК 30–50 мл/мин); наличие гастрита, эзофагита и или гастроэзофагеального рефлюкса
	Ривароксабан: 20 мг 1 раз в день	Умеренное/выраженное снижение функции почек (клиренс креатинина 15–49 мл/мин): 15 мг 1 раз в день
	Апиксабан: 5 мг 2 раза в день	Снижение дозы до 2,5 мг 2 раза в день при наличии хотя бы 2 из следующих критериев: возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее, концентрация креатинина в крови 133 мкмоль/л и более или при выраженном нарушении функции почек (КК 15–29 мл/мин)
	Эдоксабан**: 60 мг 1 раз в день	30 мг 1 раз в день при наличии хотя бы одного из следующих критериев: клиренс креатинина 15–50 мл/мин, масса тела 60 кг и менее или сопутствующий прием ингибиторов р-гликопротеина
Критерии, принятые в Канаде [16]	Дабигатран: 150 мг 2 раза в сутки	110 мг 2 раза в день: <ul style="list-style-type: none"> возраст 80 лет и старше или более 75 лет при наличии хотя бы одного фактора риска кровотечения. Приемлемо применение по 110 мг 2 раза в день у всех пациентов
	Ривароксабан: 20 мг 1 раз в день	15 мг 1 раз в день: умеренное снижение функции почек (клиренс креатинина 30–49 мл/мин)
	Апиксабан: 5 мг 2 раза в день	Снижение дозы до 2,5 мг 2 раза в день при наличии хотя бы 2 из следующих критериев: возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее, концентрация креатинина в крови 133 мкмоль/л и более
	Эдоксабан**: 60 мг 1 раз в день	30 мг 1 раз в день при наличии хотя бы одного из следующих критериев: клиренс креатинина 15–50 мл/мин, масса тела 60 кг и менее или сопутствующий прием ингибиторов р-гликопротеина

● **Таблица (окончание).** Принятые критерии снижения доз прямых пероральных антикоагулянтов

● **Table (ending).** Accepted criteria for dose reduction of direct oral anticoagulants

Критерии снижения дозы ППОАК	Стандартная доза ППОАК	Сниженная доза
Критерии, принятые в Южной Корее [17]	Дабигатран: 150 мг 2 раза в день	Снижение до 110 мг 2 раза в день при наличии хотя бы одного из таких критериев: клиренс креатинина 30–50 мл/мин, возраст 75 лет и старше
	Ривароксабан: 20 мг 1 раз в день	15 мг 1 раз в день: клиренс креатинина 15–49 мл/мин
	Апиксабан: 5 мг 2 раза в день	Снижение дозы до 2,5 мг 2 раза в день при наличии хотя бы 2 из следующих критериев: возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее, концентрация креатинина в крови 133 мкмоль/л и более
	Эдоксабан*: 60 мг 1 раз в день	30 мг 1 раз в день при наличии хотя бы одного из следующих критериев: клиренс креатинина 15–50 мл/мин, масса тела 60 кг и менее или сопутствующий прием ингибиторов р-гликопротеина
Критерии, принятые в Японии [18]	Дабигатран: 150 мг 2 раза в сутки	110 мг 2 раза в день при клиренсе креатинина 30–50 мл/мин, возрасте 70 лет и старше или при наличии кровотечения в анамнезе
	Ривароксабан: 20 мг 1 раз в день	10 мг 1 раз в день при клиренсе креатинина 15–50 мл/мин
	Апиксабан: 5 мг 2 раза в день	Снижение дозы до 2,5 мг 2 раза в день при наличии хотя бы 2 из следующих критериев: возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее, концентрация креатинина в крови 133 мкмоль/л и более
	Эдоксабан*: 60 мг 1 раз в день	30 мг 1 раз в день при наличии хотя бы одного из следующих критериев: клиренс креатинина 15–50 мл/мин, масса тела 60 кг и менее

* Данное показание зарегистрировано только FDA (США). ** Эдоксабан не зарегистрирован в РФ. КК – клиренс креатинина, ФП – фибрилляция предсердий; ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание.

может быть обусловлена не только необоснованным снижением дозы, но и вмешивающимися факторами, независимо связанными с прогнозом.

Ну и наконец, очень важный вопрос: сохранялись ли преимущества приема апиксабана по 2,5 мг 2 раза в сутки в ходе выполнения РКИ ARISTOTLE по сравнению с применением варфарина? Преимущества обоснованно сниженной дозы по влиянию на риск развития инсульта или ЭСБKK сохранялись у пациентов, имеющих не менее 2 критериев коррекции дозы (отношение риска 0,52 при 95% ДИ от 0,25 до 1,08; p для взаимодействия 0,26), а также по влиянию на риск развития тяжелого кровотечения (отношение риска 0,50 при 95% ДИ от 0,27 до 0,91; p для взаимодействия 0,25).

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ КОНЦЕНТРАЦИИ ИНГИБИТОРОВ ХА-ФАКТОРА КАК ПОКАЗАТЕЛЬ, УСИЛИВАЮЩИЙ ОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИХ В НЕРЕКОМЕНДУЕМЫХ ДОЗАХ

Следует отметить, что результаты обсервационного исследования, выполненного в условиях клинической практики и включавшего 243 пациента, из которых 94 и 149 пациентов принимали ривароксабан или апиксабан соответственно, свидетельствовали о более выраженной вариабельности концентрации апиксабана и ривароксабана по сравнению с таковой у участников РКИ [23]. В ходе выполнения этого исследования были получены данные о 50- и 60-кратном различии по концентрации ППОАК между пациентами, которые принимали апиксабан и ривароксабан соответственно.

Превышение 95-го перцентиля предполагаемой концентрации препаратов в крови, которая отмечалась в РКИ, в группе ривароксабана и группе апиксабана отмечалось у 12 и 13% пациентов соответственно.

Такие данные позволяют предположить, что назначение нерекондуемой дозы ривароксабана и апиксабана в клинической практике у части пациентов может приводить к увеличению риска развития неблагоприятных исходов, и в первую очередь к увеличению риска развития тромбоэмболических осложнений при применении необоснованно сниженных доз. Кроме того, доля пациентов, у которых применение нерекондуемых сниженных доз приведет к увеличению риска развития инсульта и эмболий в сосуды большого круга кровообращения (ЭСБKK), может увеличиваться за счет достаточной доли пациентов с ФП с низкой приверженностью к терапии антикоагулянтами. Так, результаты недавно выполненного систематического обзора и метаанализа 30 обсервационных исследований свидетельствовали о том, что низкая приверженность к приему пероральных антикоагулянтов отмечается примерно у 30% пациентов с ФП [24].

ПРИВОДИТ ЛИ ПРИМЕНЕНИЕ НЕОБОСНОВАННО СНИЖЕННЫХ ДОЗ ИНГИБИТОРОВ ХА-ФАКТОРА К УВЕЛИЧЕНИЮ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ?

К сожалению, невозможно дать определенный ответ на вопрос о том, приводит ли необоснованное снижение дозы ППОАК в целом и апиксабана в частности и ривароксабана в частности к увеличению риска развития неблагоприятных исходов.

роксабана к увеличению риска развития инсульта или ЭСБKK. Имеющиеся на сегодняшний день данные о связи между применением нерекомендуемых доз ППОАК и риском развития неблагоприятных исходов были получены только в ходе выполнения обсервационных исследований, в т. ч. регистра GARFIELD-AF, в который в период с 2013 по 2016 г. было включено 34 926 пациентов с ФП, в т. ч. 10 426 пациентов, которые принимали ППОАК [25]. Выполняли анализ данных о включенных в регистр пациентах с впервые развившейся ФП в зависимости от приема рекомендуемой и нерекомендуемой дозы антикоагулянта. В течение 2 лет наблюдения рекомендуемую дозу ППОАК принимали 72,9% пациентов, необоснованно сниженную и завышенную дозу ППОАК – 23,2 и 3,8% пациентов соответственно. Наиболее часто нерекомендуемая сниженная доза была назначена пациентам, принимавшим апиксабан (в 28,7% случаях). Применение в целом нерекомендуемых доз ППОАК (как завышенных, так и сниженных) по сравнению с приемом рекомендуемых доз сопровождалось увеличением риска смерти от любой причины (отношение риска 1,24 при 95% ДИ от 1,04 до 1,48). При применении нерекомендуемых сниженных доз риск смерти увеличивался на 25% (отношение риска 1,25 при 95% ДИ от 1,04 до 1,50), а при использовании завышенной дозы на 19% (отношение риска 1,19 при 95% ДИ от 0,83 до 1,72). Следует, однако, отметить, что риск смерти увеличивался не за счет смертности от инсульта или ЭСБKK, а прежде всего за счет осложнений сердечной недостаточности и инфаркта миокарда. В то же время риск развития инсульта или ЭСБKK статистически значимо не увеличивался при применении необоснованно сниженных доз ППОАК, а риск развития тяжелого кровотечения был меньше при применении таких доз по сравнению с рекомендуемыми дозами (отношение риска 0,50; при 95% ДИ от 0,28 до 0,88).

Отсутствие статистически значимого увеличения риска развития инсульта и ЭСБKK при использовании нерекомендуемых низких доз ППОАК у пациентов, включенных в регистр GARFIELD-AF, по-видимому, могло быть обусловлено относительно небольшим числом таких исходов при применении указанных доз по сравнению с числом умерших (инсульт/ЭСБKK развились у 39 пациентов, а умерли 195 пациентов). Статистически значимая связь между применением необоснованно сниженной дозы и смертностью, скорее всего, не была причинно-следственной. Можно предположить, что намерение врача снизить дозу при отсутствии формальных критериев ее изменения по крайней мере отчасти было маркером более высокого риска развития неблагоприятного исхода.

К сожалению, как указывалось ранее, оценить точно последствия применения нерекомендуемой сниженной дозы ППОАК, т. к. в большинстве исследований объем выборки и, соответственно, число развившихся неблагоприятных исходов было невелико, а сами исследования были обсервационными и ретроспективными, не представляется возможным. Тем не менее результаты некоторых из таких исследований позволяли предположить

возможность неблагоприятных последствий использования нерекомендуемых доз ППОАК.

Данные, полученные в регистре GARFIELD-AF, в целом совпадают с недавно опубликованными результатами ретроспективного исследования, основанного на анализе записей в электронных медицинских картах пациентов, последовательно обращавшихся по поводу ФП ($n = 8\,125$; 21,2% пациентам были назначены нерекомендуемые дозы ППОАК), которые также свидетельствовали об увеличении риска смерти от любой причины при использовании необоснованно сниженной дозы апиксабана по сравнению с правильно выбранной дозой (отношение риска 1,24 при 95% ДИ от 1,03 до 1,49) при отсутствии изменения риска развития других неблагоприятных исходов [26]. Следует отметить, что необоснованное снижение дозы апиксабана не было связано со снижением риска кровотечений.

Одна из первых публикаций, которая привлекла внимание к проблеме использования нерекомендуемых низких доз ППОАК, представляла собой анализ административной базы США, в которой содержалась информация о 14 865 пациентах с ФП [27]. Полученные результаты указывали на наличие связи между применением необоснованно сниженной дозы апиксабана и существенным увеличением почти в 5 раз риска развития инсульта (отношение риска 4,87 при 95% ДИ от 1,30 до 18,26), но при отсутствии снижения риска развития кровотечений. Широкие границы доверительного интервала позволяют предположить о том, что у некоторых пациентов риск инсульта при использовании таких доз становится особенно высоким. Очевидно, что у пациентов более пожилого возраста и имеющих большое число сопутствующих заболеваний могут быть наиболее тяжелые последствия использования необоснованно сниженных доз ППОАК. Имеются данные о том, что у таких пациентов особенно высокая частота применения нерекомендуемых низких доз ППОАК, которая может достигать 50% [27].

Результаты ретроспективного исследования, включавшего 327 пациентов с ФП пожилого старческого возраста (средний возраст 82 ± 8 лет), подтверждают данные о высокой частоте необоснованного снижения дозы ППОАК в такой возрастной группе, которая достигала 51%, а также об увеличении риска развития неблагоприятных клинических исходов при ошибочном назначении сниженной дозы [28]. Было отмечено статистически значимое увеличение комбинированного показателя частоты развития таких исходов, как инсульт, ЭСБKK, и тяжелого кровотечения при применении нерекомендуемых доз ППОАК (стандартизованное с учетом вмешивающихся факторов отношение риска достигало 3,7 при 95% ДИ от 1,1 до 12,3; $p = 0,030$), но при отсутствии статистически значимого увеличения смертности (стандартизованное отношение риска 1,4 при 95% ДИ от 0,9 до 2,1; $p = 0,110$).

Достаточно убедительные данные о возможном снижении эффекта ППОАК при использовании нерекомендуемых сниженных доз ППОАК были получены в ходе выполнения очень крупного обсервационного исследова-

ния, которое недавно было выполнено в Южной Корее. Исследование представляло собой анализ базы данных национальной страховой компании [29], в которую была включена информация о 16 568 пациентах, которым впервые назначили ППОАК и у которых были показания для приема их полной дозы. Варфарин применяли 4 536 пациентов. В течение 15 мес. применение необоснованно сниженной дозы ривароксабана сопровождалось менее высоким риском развития тяжелых тромбоэмболических осложнений по сравнению с приемом варфарина (отношение риска 0,53 при 95% ДИ от 0,41 до 0,69) и риском смерти от любой причины (отношение риска 0,57 при 95% ДИ от 0,41 до 0,82) при сходном риске развития тяжелых кровотечений (отношение риска 1,10 при 95% ДИ от 0,82 до 1,46). В то же время применение нерекондуемой сниженной дозы апиксабана не имело преимуществ по сравнению с приемом варфарина по влиянию на риск развития тяжелых осложнений тромбоэмболических осложнений (отношение риска 0,90 при 95% ДИ от 0,70 до 1,16), риск смерти от любой причины (отношение риска 0,94 при 95% ДИ от 0,71 до 1,24) и тяжелого кровотечения (отношение риска 0,84 при 95% ДИ от 0,61 до 1,17), т. е. эффективность апиксабана существенно снижалась при использовании необоснованно сниженной дозы. Следует напомнить, что сниженная доза ривароксабана составляет 75% от полной дозы, а сниженная доза апиксабана лишь 50% от полной дозы.

ОБОСНОВАННОЕ СНИЖЕНИЕ ДОЗЫ АПИКСАБАНА КАК НЕОБХОДИМОЕ УСЛОВИЕ ОБЕСПЕЧЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ

Несмотря на более высокую актуальность проблемы частого использования необоснованно сниженной дозы апиксабана, нельзя не отметить необходимость снижения доз апиксабана при наличии соответствующих критериев, которые были приведены ранее. В частности, это мы наблюдаем в результатах анализа данных об участниках многоцентрового проспективного обсервационного исследования J-ELD AF Registry [30], в который были включены 3 015 жителей Японии 75 лет и старше, которые принимали рекомендуемую дозу апиксабана. У 943 пациентов измеряли минимальную активность антифактора Ха в крови. Дозу 5 мг 2 раза в сутки и 2,5 мг 2 раза в сутки принимали 431 и 512 пациентов соответственно. После получения результатов анализа пациентов разделяли на 2 группы: группу с низким и группу с высоким уровнем активности антифактора Ха. По данным многофакторного анализа, в группе пациентов с обоснованно сниженной дозой апиксабана была отмечена независимая связь между высокой активностью антифактора Ха и риском развития кровотечения, при котором требовалась госпитализация (отношение риска 12,12 при 95% ДИ от 1,56 до 94,22). В то же время у пациентов, которые принимали рекомендуемую стандартную дозу апиксабана, высокая активность антифактора Ха не была связана с увеличением риска развития неблагоприятного исхода. Полученные результаты указывают на чувстви-

тельность пациентов, имеющих критерии снижения дозы апиксабана, к увеличению концентрации препарата в крови. Очевидно, что у таких пациентов отсутствие снижения дозы до 2,5 мг 2 раза в день может быть опасным.

НЕОБОСНОВАННОСТЬ ПОПЫТОК ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО СНИЖЕНИЯ РИСКА КРОВОТЕЧЕНИЙ ЗА СЧЕТ ПРИМЕНЕНИЯ НЕРЕКОМЕНДУЕМЫХ СНИЖЕННЫХ ДОЗ АПИКСАБАНА

Полученные в настоящее время результаты РКИ, обсервационных исследований и их метаанализов подтверждают преимущества применения апиксабана по сравнению в антагонистами витамина К, а возможно, и по сравнению с другими ППОАК по показателям как эффективности, так и безопасности. Следовательно, попытки дополнительно снизить риск развития кровотечений за счет нерекондуемого снижения дозы апиксабана представляются не только необоснованными, но и небезопасными, т. к. могут быть связаны с увеличением риска развития неблагоприятных клинических исходов. В качестве примера таких подтверждений можно привести результаты недавно выполненных систематических обзоров и метаанализов обсервационных исследований «реальной клинической практики», а также обсервационного исследования по оценке эффектов ППОАК по влиянию на риск развития кровотечений из ЖКТ в условиях клинической практики.

Полученные в ходе выполнения систематических обзоров и метаанализов данные о тенденциях, по-видимому, позволяют точнее выявить эффекты применения ППОАК в условиях реальной клинической практики, поскольку снижают вероятность систематических ошибок, характерных для отдельных обсервационных исследований, и влияния конфликта интересов на полученные результаты.

Мы выполнили поиск соответствующих статей в базе данных PubMed.gov по ключевым словам и словосочетаниям: apixaban, dabigatran, rivaroxaban, real clinical practice, atrial fibrillation, suboptimal, cost-effectiveness. Выполняли поиск статей, опубликованных до 3 августа 2021 г. В результате было найдено две статьи с результатами систематического обзора и метаанализа обсервационных исследований по оценке эффективности применения ППОАК в клинической практике.

М. Proietti et al. [31] выполнили метаанализ 16 обсервационных исследований (включено 170 814 пациентов с ФП), а также установили, что применение апиксабана в стандартной дозе было более эффективно для снижения риска развития любого тромбоэмболического осложнения (отношение шансов 0,77 при 95% ДИ от 0,64 до 0,93) при отсутствии статистически значимых различий по риску развития инсульта. В то же время прием апиксабана был эффективнее по сравнению с приемом дабигатрана и ривароксабана для профилактики развития тромбоэмболических осложнений и инсульта. Был отмечен статистически значимо менее высокий риск развития тяжелых кровотечений при применении апиксабана

по сравнению с применением варфарина, дабигатрана или ривароксабана (снижение относительного риска на 38, 35 и 46% соответственно). Риск развития внутричерепного кровоизлияния при использовании апиксабана был статистически значимо меньше по сравнению с применением как варфарина, так и ривароксабана (снижение относительного риска на 46 и 54% соответственно), но не по сравнению с приемом дабигатрана. Риск развития кровотечений из ЖКТ был статистически значимо меньше при применении апиксабана по сравнению с любым другим антикоагулянтом ($p < 0,00001$ для всех сравнений). Таким образом, результаты метаанализа исследований реальной клинической практики в целом подтвердили результаты РКИ ARISTOTLE о высокой безопасности применения апиксабана. Сходные результаты были получены и в ходе метаанализа, выполненного С. Escobar et al. [32], в которое было включено 27 обсервационных исследований по оценке эффектов ППОАК у пациентов с ФП в условиях клинической практики. Использование апиксабана по сравнению с варфарином статистически значимо снижало риск развития тяжелых кровотечений (отношение риска 0,66 при 95% ДИ от 0,55 до 0,80).

В августе 2021 г. были опубликованы результаты крупного ретроспективного когортного исследования, включавшего данные о 381 054 пациентах с ФП неклапанной природы (49,2% женщины), у которых был хотя бы 1 фактор риска развития кровотечения из ЖКТ (оценка по шкале HAS-BLED 3 балла и более; возраст 75 лет и старше; прием кортикостероидов, антиагрегантов или нестероидных противовоспалительных средств, кровотечение из ЖКТ в анамнезе и хроническая болезнь почек III–IV стадии отмечены у 74,7; 66,4; 28,3; 19,6 и 14,9% пациентов соответственно) [33]. Результаты сравнения эффектов ППОАК и варфарина, выполненные с использованием 6 шкал propensity score matching, свидетельство-

вали о снижении риска развития инсульта и ЭСББК при приеме любого из ППОАК по сравнению с варфарином, а также риска развития тяжелых кровотечений при приеме апиксабана по сравнению с варфарином (отношение риска 0,59 при 95% ДИ от 0,56 до 0,63) и в меньшей степени дабигатрана по сравнению с варфарином (отношение риска 0,78 при 95% ДИ от 0,70 до 0,86). Можно также говорить об увеличении риска развития таких кровотечений при приеме ривароксабана по сравнению с варфарином (отношение риска 1,11 при 95% ДИ от 1,05 до 1,16).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеющиеся данные свидетельствуют о высокой частоте применения ППОАК в нерекондуемых сниженных дозах. Несмотря на ограниченность доказательной информации о последствиях такого необоснованного снижения доз в ходе выполнения нескольких обсервационных исследований, в т. ч. включавших гериатрических пациентов, целесообразно говорить об увеличении риска развития неблагоприятных исходов в таких случаях. Для получения предсказуемых результатов применения ППОАК, в первую очередь апиксабана, следует применять дозы, которые соответствуют рекомендуемым критериям снижения доз, т. к. обоснованность такой тактики была изучена в ходе выполнения РКИ и подтверждена в большом числе обсервационных исследований. Учитывая большое число данных, свидетельствующих о безопасности применения апиксабана, нет оснований необоснованно снижать дозу препарата с целью дополнительного снижения риска развития кровотечения, т. к. такая тактика может быть связана с увеличением риска развития тромбоэмболических осложнений.



Поступила / Received 24.08.2021

Поступила после рецензирования / Revised 10.09.2021

Принята в печать / Accepted 13.09.2021

Список литературы / References

- Bassand J.P., Apenteng P.N., Atar D., Camm A.J., Cools F., Corbalan R. et al. GARFIELD-AF: a worldwide prospective registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke. *Future Cardiol.* 2021;17(1):19–38. <https://doi.org/10.2217/fca-2020-0014>.
- Boriani G., Pettrone D. Atrial fibrillation burden and atrial fibrillation type: Clinical significance and impact on the risk of stroke and decision making for long-term anticoagulation. *Vascul Pharmacol.* 2016;83:26–35. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2016.03.006>.
- Odutayo A., Wong C.X., Hsiao A.J., Hopewell S., Altman D.G., Emdin C.A. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016;354:i4482. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4482>.
- Pistoia F., Sacco S., Tiseo C., Degan D., Ornello R., Carolei A. The Epidemiology of Atrial Fibrillation and Stroke. *Cardiol Clin.* 2016;34(2):255–268. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2015.12.002>.
- Rizos T., Wagner A., Jenetzky E., Ringleb P.A., Becker R., Hacke W., Veltkamp R. Paroxysmal atrial fibrillation is more prevalent than persistent atrial fibrillation in acute stroke and transient ischemic attack patients. *Cerebrovasc Dis.* 2011;32(3):276–282. <https://doi.org/10.1159/000330348>.
- Steinberg B.A., Kim S., Fonarow G.C., Thomas L., Ansell J., Kowey P.R. et al. Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J.* 2014;167(5):735–742.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.02.003>.
- Pattullo C.S., Barras M., Tai B., McKean M., Donovan P. New oral anticoagulants: appropriateness of prescribing in real-world setting. *Intern Med J.* 2016;46(7):812–818. <https://doi.org/10.1111/imj.13118>.
- Pharithi R.B., Ranganathan D., O'Brien J., Egom E.E., Burke C., Ryan D. et al. Is the prescription right? A review of non-vitamin K antagonist anticoagulant (NOAC) prescriptions in patients with non-valvular atrial fibrillation. Safe prescribing in atrial fibrillation and evaluation of non-vitamin K oral anticoagulants in stroke prevention (SAFE-NOACS) group. *Ir J Med Sci.* 2019;188(1):101–108. <https://doi.org/10.1007/s11845-018-1837-7>.
- Armbruster A.L., Buehler K.S., Min S.H., Riley M., Daly M.W. Evaluation of dabigatran for appropriateness of use and bleeding events in a community hospital setting. *Am Health Drug Benefits.* 2014;7(7):376–384. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4268768>.
- Moudall S., Steurbaut S., Cornu P., Dupont A. Appropriateness of DOAC Prescribing Before and During Hospital Admission and Analysis of Determinants for Inappropriate Prescribing. *Front Pharmacol.* 2018;9:1220. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01220>.
- Belen E., Canbolat I.P., Bayyigit A., Helvacı A., Pusuroglu H., Kilickesmez K. A new gap in the novel anticoagulants' era: undertreatment. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2015;26(7):793–797. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000349>.
- Rubboli A. Low or reduced? Semantics of the doses of new oral anticoagulants. *G Ital Cardiol (Rome).* 2017; 18(9 Suppl. 2):35–95. <https://doi.org/10.1714/2795.28297>.
- Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139–1151. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>.
- Shen N.N., Zhang C., Hang Y., Li Z., Kong L.C., Wang N. et al. Real-World Prevalence of Direct Oral Anticoagulant Off-Label Doses in Atrial

- Fibrillation: An Epidemiological Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2021;12:581293. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.581293>.
15. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
 16. Andrade J.G., Aguilar M., Atzema C., Bell A., Cairns J.A., Cheung C.C. et al. Members of the Secondary Panel. The 2020 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society Comprehensive Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol*. 2020;36(12):1847–1948. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.09.001>.
 17. Joung B., Lee J.M., Lee K.H., Kim T.H., Choi E.K., Lim W.H. et al.; KHSR Atrial Fibrillation Guideline Working Group. 2018 Korean Guideline of Atrial Fibrillation Management. *Korean Circ J*. 2018;48(12):1033–1080. <https://doi.org/10.4070/kcj.2018.0339>.
 18. JCS Joint Working Group. Guidelines for Pharmacotherapy of Atrial Fibrillation (JCS 2013). *Circ J*. 2014;78(8):1997–2021. <https://doi.org/10.1253/circj.66-0092>.
 19. Li R.J., Caughey G.E., Shakib S. Appropriateness of inpatient dosing of direct oral anticoagulants for atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis*. 2021. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02528-x>.
 20. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981–992. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>.
 21. Frost C., Nepal S., Wang J., Schuster A., Byon W., Boyd R.A. et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple oral doses of apixaban, a factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(5):776–786. <https://doi.org/10.1111/bcp.12106>.
 22. Zeitouni M., Giczewska A., Lopes R.D., Wojdyla D.M., Christersson C., Siegbahn A. et al. Clinical and Pharmacological Effects of Apixaban Dose Adjustment in the ARISTOTLE Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(10):1145–1155. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.060>.
 23. Gulilat M., Tang A., Gryn S.E., Leong-Sit P., Skanes A.C., Alfonsi J.E. et al. Interpatient Variation in Rivaroxaban and Apixaban Plasma Concentrations in Routine Care. *Can J Cardiol*. 2017;33(8):1036–1043. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.04.008>.
 24. Salmasi S., Loewen P.S., Tandun R., Andrade J.G., De Vera M.A. Adherence to oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open*. 2020;10(4):e034778. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-034778>.
 25. Camm A.J., Cools F., Virdone S., Bassand J.P., Fitzmaurice D.A., Arthur Fox K.A. et al. Mortality in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Nonrecommended Doses of Direct Oral Anticoagulants. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(12):1425–1436. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.07.045>.
 26. Ashraf H., Agasthi P., Shanbhag A., Mehta R.A., Rattanawong P., Allam M. et al. Long-Term Clinical Outcomes of Underdosed Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Atrial Flutter. *Am J Med*. 2021;134(6):788–796. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.12.022>.
 27. Yao X., Shah N.D., Sangaralingham L.R., Gersh B.J., Noseworthy P.A. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(23):2779–2790. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.03.600>.
 28. de Almeida J.P.H.C.L., Martinho A.S., Girão A., Barreiro I., Milner J., Ferreira M.J.V. et al. Novel anticoagulants in an older and frail population with atrial fibrillation: the effect of inappropriate dosing on clinical outcomes. *Eur Geriatr Med*. 2020;11(5):813–820. <https://doi.org/10.1007/s41999-020-00343-w>.
 29. Cho M.S., Yun J.E., Park J.J., Kim Y.J., Lee J., Kim H. et al. Pattern and Impact of Off-label Underdosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation Who are Indicated for Standard Dosing. *Am J Cardiol*. 2020;125(9):1332–1338. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.01.044>.
 30. Suzuki S., Yamashita T., Akao M., Okumura K. Clinical implications of assessment of apixaban levels in elderly atrial fibrillation patients: J-ELD AF registry sub-cohort analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;76(8):1111–1124. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-02896-y>.
 31. Proietti M., Romanazzi I., Romiti G.F., Farcomeni A., Lip G.Y.H. Real-World Use of Apixaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2018;49(1):98–106. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.018395>.
 32. Escobar C., Martí-Almor J., Pérez Cabeza A., Martínez-Zapata M.J. Direct Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists in Real-life Patients With Atrial Fibrillation. A Systematic Review and Meta-analysis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019;72(4):305–316. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2018.03.009>.
 33. Lip G.Y.H., Keshishian A.V., Zhang Y., Kang A., Dhamane A.D., Luo X. et al. Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation in Patients With High Risk of Gastrointestinal Bleeding. *JAMA Netw Open*. 2021;4(8):e2120064. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.20064>.

Информация об авторах:

Гиляревский Сергей Руджерович, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; sgilarevsky@rambler.ru

Бенделиани Нана Георгиевна, д.м.н., старший научный сотрудник научно-консультативного отделения Института коронарной и сосудистой хирургии консультативно-диагностического центра, Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8, корп. 4; n.bendo@mail.ru

Голшмид Мария Владимировна, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; golshmid@yandex.ru

Кузьмина Ирина Михайловна, к.м.н., заведующая научным отделением неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского; 129090, Россия, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, стр. 21; kuzmina.skliif@gmail.com

Information about the authors:

Sergey R. Gilyarevskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; sgilarevsky@rambler.ru

Nana G. Bendeliani, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Scientific Advisory Department, Institute of Coronary and Vascular Surgery, Consultative and Diagnostic Center, Institute for Coronary and Vascular Surgery of A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery; 8, Bldg. 4, Leninskiy Ave., Moscow, 119049, Russia; n.bendo@mail.ru

Maria V. Golshmid, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; sgilarevsky@rambler.ru

Irina M. Kuzmina, Cand. Sci. (Med.), Head of Research Department of Emergency Cardiology, Sklifosovskiy Research Institute for Emergency Medicine; 3, Bldg. 21, B. Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia; kuzmina.skliif@gmail.com

Восстановление функции эндотелия при новой коронавирусной инфекции COVID-19 (обзор литературы)

Е.В. Ройтман^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-3015-9317>, roitman@hemostas.ru

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

Резюме

Эндотелиальная дисфункция является значимым звеном патогенеза многих заболеваний и состояний, включая активную фазу новой коронавирусной инфекции COVID-19 и постковидный синдром. В статье рассматриваются вирусные и аутоиммунные пути поражения эндотелия и гликокаликса и клинические последствия такого поражения у коморбидных пациентов. Пораженные вирусом SARS-CoV-2 эндотелий и гликокаликс рассматриваются как основная терапевтическая мишень у амбулаторных пациентов и пациентов с постковидным синдромом. Применение для полноценного восстановления эндотелиального барьера гликозаминогликанов из группы естественных компонентов сосудистой стенки представляется патогенетически обоснованным. Статья демонстрирует достоинства и ограничения при использовании сулодексида у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Приводится клинический случай пациента, перенесшего подтвержденный COVID-19 среднетяжелого течения, с наличием факторов риска тромбообразования, у которого возник постковидный синдром – гетерогенный симптомокомплекс, развившийся после острой фазы заболевания COVID-19. Постковидный период отмечен симптомами быстрой утомляемости, тахикардией, одышкой. К 25–26-м сут. появились зуд и красная сыпь, умеренные отеки голеней и стоп обеих нижних конечностей. Учитывая клиническую картину и данные лабораторных исследований, было принято решение отменить низкомолекулярный гепарин, назначенный ранее. Вместо этого было принято решение о назначении сулодексида в дозе 500 ЛЕ 2 р/сут курсом 28 дней. На 4–5-е сут. с начала приема было отмечено снижение площади кожных высыпаний, прекращение зуда, практически полное исчезновение кожного сосудистого рисунка и уменьшение выраженности отеков. Приведенный клинический случай свидетельствует о поражении эндотелия на фоне COVID-19, что обуславливает целесообразность применения ангиопротективных препаратов.

Ключевые слова: эндотелий, гликокаликс, COVID-19, гликозаминогликаны, сулодексид

Для цитирования: Ройтман Е.В. Восстановление функции эндотелия при новой коронавирусной инфекции COVID-19 (обзор литературы). *Медицинский совет*. 2021;(14):78–86. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-78-86>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The recovery of endothelial function in novel coronavirus infection COVID-19 (review)

Eugene V. Roitman^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-3015-9317>, roitman@hemostas.ru

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia;

² Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia

Abstract

Endothelial dysfunction is a valued part in the pathogenesis of many diseases and conditions including the active phase of COVID-19 and postcovid syndrome. The review presents both the viral and autoimmune pathways for endothelial and glyco-calyx lesions and the clinical impacts of such a lesion in comorbid patients. Both endothelium and glyco-calyx affected by the SARS-CoV-2 virus are considered as the main goal for therapy in outpatient patients and patients with postcovid syndrome. The glycosaminoglycans belonged natural components of vascular wall seem appropriate pathogenetically in order to recovery the endothelial barrier. The review demonstrates the advantages and limitations of using sulodexide in patients with COVID-19. This article presents a clinical case of a patient with confirmed COVID-19 of moderate severity, with the presence of risk factors for thrombosis, who developed a post-covid syndrome, a heterogeneous symptom complex that developed after the acute phase of COVID-19 infection. The post-covid period was marked by symptoms of rapid fatigue, tachycardia, shortness of breath. By day 25-26, itching and red rash appeared, and there was moderate swelling of the shins and feet of both lower extremities. Taking into account the clinical picture and laboratory findings, a decision was made to cancel the previously prescribed low-molecular-weight heparin and prescribe sulodexide at a dose of 500 LU 2 times a day for a course of 28 days. On the 4th-5th day after the start of treatment there was a decrease in the area of skin rash, cessation of itching, almost complete disappearance of the cutaneous vascular pattern and reduction in the severity of edema. This clinical case demonstrates endothelial damage caused by COVID-19, which makes it advisable to use angioprotective drugs.

Keywords: endothelium, glycocalyx, COVID-19, glycosaminoglycans, sulodexide

For citation: Roitman E.V. The recovery of endothelial function in novel coronavirus infection COVID-19 (review). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(14):78–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-78-86>.

Conflict of interests: the author declares no conflict of interests.

ВВЕДЕНИЕ

Особенностью пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 (НКИ COVID-19) стала экстремальная потребность изучать это заболевание, искать и внедрять решения практически немедленно, опираясь при этом на персональный и коллективный опыт специалистов и на базовые знания физиологии и патофизиологии. В этом поиске терапии НКИ COVID-19 многие из хорошо известных ранее методов оказались неэффективными и даже бесполезными. Напротив, ряд решений, которые выглядели эмпирическими и/или не обладали большой доказательной базой, оказались крайне уместными и нашли свое применение в рутинной практике. Это стало в своем роде шоком для адептов доказательной медицины, приученных лечить сугубо «по бумажке», по написанному в разных рекомендациях и регламентирующих документах.

Уже в первой половине 2020 г. были определены основные аспекты патогенеза НКИ COVID-19: был идентифицирован цитокиновый шторм, развитие которого способно привести к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС), и выявлено уклонение возбудителя от клеточного иммунного ответа. Также было установлено включение в патогенетическую цепочку нейтрофилов (нейтрофилия в периферической крови и в легких пациентов с SARS-CoV-2; при этом тяжесть поражения легких коррелировала со степенью легочной инфильтрации нейтрофилами и макрофагами и с большим количеством в периферической крови) и показано, что нейтрофилы являются основным источником хемокинов и цитокинов при НКИ COVID-19. Серьезное внимание было уделено развивающимся нарушениям свертывания крови вплоть до COVID-19-ассоциированной коагулопатии и микротромбообразования, особенно в легких. При изучении их причин была выявлена ассоциированная с заболеванием дисфункция клеток эндотелия, которая приводит к избыточному образованию тромбина и снижению активности фибринолиза, а также отмечена роль гипоксии, способствующей тромбообразованию путем увеличения вязкости крови и через пути передачи сигналов индуцируемых ей факторов.

Десятая версия Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» МЗ РФ (BMP) дала возможность выделить основные нарушения свертывания крови, развивающиеся при этом заболевании: 1) COVID-19-ассоциированная коагулопатия; 2) специфическое вирусное и вызванное цитокиновым штормом повреждение эндотелия, получившее название SARS-CoV-2-ассоциированный эндотелиит и являющееся основой, характерной для COVID-19 микроангиопатии, в т. ч. в легких; 3) синдром активации макрофагов (CAM) –

подобное внутрилегочное воспаление, которое усиливает выраженность локальной сосудистой дисфункции; 4) тромбозы различной локализации с наличием антител к фосфолипидам, включая тяжелые поражения микроциркуляторного русла в связи с последующим развитием ДВС-синдрома [1]. Данные положения сохранились и в следующей версии BMP [2].

Также надо отметить, что применение различных препаратов-антикоагулянтов имеет ряд особенностей при НКИ COVID-19, что также нашло свое отражение в специальной литературе [3–7].

Начиная с середины 2020 г., все большее внимание врачей и исследователей стал привлекать т. н. постковидный синдром (ПКС) – настоящий коктейль долгосрочных симптомов и осложнений, развивающихся после перенесенной активной фазы НКИ COVID-19. В МКБ-10 ПКС внесен в формулировке «Post-COVID-19 condition». Имеется несколько не противоречащих друг другу гипотез по поводу причин возникновения ПКС, которые основаны на прямом повреждении вирусом органов и тканей, включая эндотелий, нейротропности вируса, его длительного персистирования в организме и способности размножаться в моноцитах и некоторых типах (CD4+) лимфоцитов, провокации аутоиммунных реакций, изменения уровня циркулирующего серотонина, развития брадикининового шторма и развития синдрома активации тучных клеток [8–11]. Суммарно происходящее при ПКС сводится к следующему:

- поражение сосудистой стенки и эндотелия (эндотелиит, васкулит, повышение проницаемости);
- микротромбоз, в т. ч. на фоне и/или вследствие воспаления с вовлечением в его развитие моноцитов, макрофагов, лимфоцитов и механизма нетоза;
- нарушения гемодинамики, как центральной, так и периферической, включая нарушения микроциркуляции, венозного оттока и лимфотока;
- изменение (повышение) продукции, депонирования и высвобождения серотонина и брадикинина;
- легочный фиброз.

Серьезная проблема заключается в том, что мы пока не знаем, у каких пациентов, перенесших НКИ COVID-19, разовьется ПКС, с какими проявлениями ПКС будет протекать, в какой последовательности и в какие сроки могут/будут возникать проявления, а также отдельно или совместно, а также какова будет/может быть выраженность отдельных симптомов и кратность их появления.

Однако стало очевидным, что в качестве патогенетически оправданной терапии напрашиваются средства, обладающие плейотропными эффектами и оказывающие одновременно антикоагулянтное, эндотелий-стабилизирующее и фибринолитическое действия.

ИЗВЕСТНЫЕ ПРИМЕРЫ ПОСЛЕДСТВИЙ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ В АНГИОЛОГИИ И ФЛЕБОЛОГИИ

Заболевания периферических артерий представляют собой распространенную и острую социальную проблему во всем мире. Основным методом лечения заболеваний периферических артерий заключается в проведении открытой хирургической или эндоваскулярной реваскуляризации. Однако после реконструктивных и эндоваскулярных операций или после ампутаций вероятность развития негативных ишемических событий со стороны сердечно-сосудистой системы, частота повторных госпитализаций и в конечном итоге стоимость лечения значимо возрастают. Одним из способов улучшения результатов хирургического лечения и прогноза пациента в целом считается назначение патогенетически обоснованной антитромботической терапии [12]. Хирургическое вмешательство, согласно рекомендациям Минздрава России, также является на сегодняшний день основным методом лечения варикозной болезни.

Относительно хронических заболеваний вен, в частности варикозной болезни, существует предположение, что они являются следствием изменения в клеточных компонентах и компонентах внеклеточного матрикса с последующим изменением венозного тонуса. При этом очевидно, что такие изменения могут быть связаны с воспалением и активацией эндотелия [13]. Т.Ю. Черняго и др. предположили, что феномен эндотелиальной дисфункции является ранним и ключевым событием в расширении вен и недостаточности венозных клапанов. В свою очередь, вторично присоединяющиеся реакции воспаления приводят к прогрессированию клапанной недостаточности, повышению венозного давления, возникновению вено-венозного рефлюкса, поддерживая тем самым дальнейшее воспаление на венозном эндотелии [14]. Одним из средств с доказанной эффективностью в отношении ослабления или устранения объективных и субъективных симптомов у пациентов с венозной недостаточностью на почве посттромботической болезни является препарат сулодексид [15].

По мнению A.C.F. Munari et al., сулодексид способен противодействовать сразу нескольким патогенетическим процессам, улучшать функцию вен и симптомы сердечно-сосудистых заболеваний, а также ускорять заживление венозных язв [16]. Однако, как и с любым иным препаратом, с ним следует обращаться внимательно, ориентируясь в первую очередь на показания к применению, содержащиеся в Инструкции по медицинскому применению (ИМП)¹ и регламентирующих документах. Так, например, он не рекомендован у женщин во время I триместра беременности [17].

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Пандемия НКИ COVID-19, согласно данным последних исследований, имеет в своем патогенезе значимое влияние на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. Системная

ангиопатия в виде эндотелиальной дисфункции с выраженным генерализованным поражением микроциркуляторного русла, включая эндотелиит, считается характерным для COVID-19 морфологическим проявлением. При наличии предшествующих коморбидных заболеваний такая ангиопатия может быть наиболее выраженной. Эндотелиальная дисфункция, являясь состоянием системного характера, отражает генерализованное расстройство микроциркуляции в целом. Учитывая, что при НКИ COVID-19 в первую очередь поражаются эндотелиальные клетки сосудов легких, именно они и представляются терапевтической мишенью при этом заболевании [18, 19].

Рассматривая перспективы применения различных лекарственных средств при НКИ COVID-19, М.Б. Иванов и др. обратили внимание на группу препаратов, восстанавливающих отрицательные заряды на поверхности эндотелия, к которым относятся сулодексид, гепарин и низкомолекулярные гепарины (НМГ) [20]. Все они представляют собой полисульфатированные соединения гликозаминогликанов (ГАГ), которые сорбируются на поверхности эндотелия и восстанавливают нарушенное при эндотелиальной дисфункции электростатическое отталкивание от эндотелия тромбоцитов, эритроцитов, снижают трансэндотелиальную миграцию гранулоцитов и макрофагов, адгезию и агрегацию тромбоцитов, формирование пристеночных тромбов и эритроцитарных сладжей. Кроме того, они оказывают дезагрегационное действие, нарушают взаимодействие клеток крови с положительно заряженными фрагментами белков субэндотелиальной мембраны (коллагена, фибрина), тромбина, а также уменьшают развитие воспалительных изменений в стенке пораженных сосудов. По мнению этих авторов, препаратом выбора для применения при НКИ COVID-19 является сулодексид, который может применяться и как средство профилактики эндотелиальной дисфункции, и в качестве ее лечения, поскольку влияние препарата на эндотелий, кроме восстановления отрицательных зарядов мембран, проявляется в активации синтеза простаглицлина, повышении уровня тканевого активатора фибринолизина, снижении экспрессии генов ингибитора активатора фибринолизина, а также эндотелиальных факторов провоспалительного действия. При курсовом применении он снижает пролиферацию клеток мезангия, уменьшает толщину базальной мембраны сосудов. Авторы полагают, что в тканях легких при ОРДС это может проявиться в виде улучшения альвеолярно-капиллярного транспорта кислорода и снижения толщины гиалиновых мембран в стенке альвеол. В определенном смысле подтверждением этому могут считаться результаты исследования A.J. Gonzalez-Ochoa et al., согласно которым раннее использование сулодексида у пациентов с НКИ COVID-19 снизило количество госпитализаций и потребность в кислородной поддержке, выявлен тренд в уменьшении смертности [21]. Кроме того, эти выводы и результаты были подтверждены и в следующем исследовании, которое уточнило, что сулодексид целесообразно назначать амбулаторным пациентам и – важно! – в течение первых 3 дней с момента появления симптомов НКИ COVID-19 [21].

¹ Сулодексид. Инструкция по медицинскому применению. Регистр лекарственных средств. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1750.htm.

Кроме того, еще в мае 2020 г. большой коллектив зарубежных авторов, представивших Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group, опубликовали статью, в которой рассмотрели потенциал разных антикоагулянтных средств для их применения при НКИ COVID-19 (рис. 1) [22].

В качестве перспективных антитромботических средств авторы приводят достаточно много препаратов с плейотропными эффектами. Важность последнего для используемых при НКИ COVID-19 антитромботических средств также отметил G. Szolnoky в 2020 г., по мнению которого теоретически кандидатом против сосудистых нарушений и коагулопатий, связанных с НКИ COVID-19, может «показаться» данапароид как смесь сульфата гепарана, сульфата дерматана и сульфата хондроитина, но для этой цели он никогда не был тщательно протестирован. В свою очередь, антигемостатические эффекты в сочетании с защитой и восстановлением эндотелия за счет восстановления гликокаликса и регуляции сосудистого тонуса, а также с действием, ослабляющим ишемически-реперфузионные повреждения, обуславливают то, что плейотропный сулодексид может представлять собой альтернативу НМГ в качестве профилактического средства. Автор также отмечает возможность перорального приема сулодексида (абсорбция в кишечнике, биодоступность более 40%), что, несомненно, является более комфортным для пациентов по сравнению с инъекционными формами антитромботических препаратов [23].

Биодоступность препарата обусловлена тем, что оба компонента (ГАГ) обладают суммарно низкой плотностью заряда, а их химическая структура не способствует связыванию ни с чем, кроме их основных целевых белков, например антитромбином III [24]. Однако этот факт является существенным для другого свойства ГАГ – наличия у них иммуномодулирующего действия, которое может оказаться полезным в лечении осложнений НКИ COVID-19. В основе этого положения лежат следующие факты: инфицированные, поврежденные клетки альвеолярного эпителия реагируют на инфекцию COVID-19, повышая выработку интерферона и высвобождая цитокины и хемокины, рекрутирующие широкий спектр типов клеток, включая фагоциты, естественные клетки-киллеры, базофилы, тучные клетки и эозинофилы. Для действия хемокинов (привлечение лейкоцитов и иммунных клеток к местам повреждения) необходимо взаимодействие с ГАГ эндотелиальных клеток и гликокаликса. Кроме того, повреждение альвеол и эндотелия активирует систему врожденного иммунитета, который, в свою очередь, активирует адаптивную иммунную систему для выработки антител к вирусу. Но на это требуется некоторое время, тогда как система врожденного иммунитета, будучи первой линией защиты, сразу начинает вырабатывать скоординированный неспецифический гуморальный ответ на инфекцию, включающий регуляцию и секрецию интерферонов, интерлейкинов, факторов некроза опухолей,

● **Рисунок 1.** Предложения по направлениям фармакотерапевтических исследований средств для профилактики тромбоза или прогрессирования заболевания у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 [22]

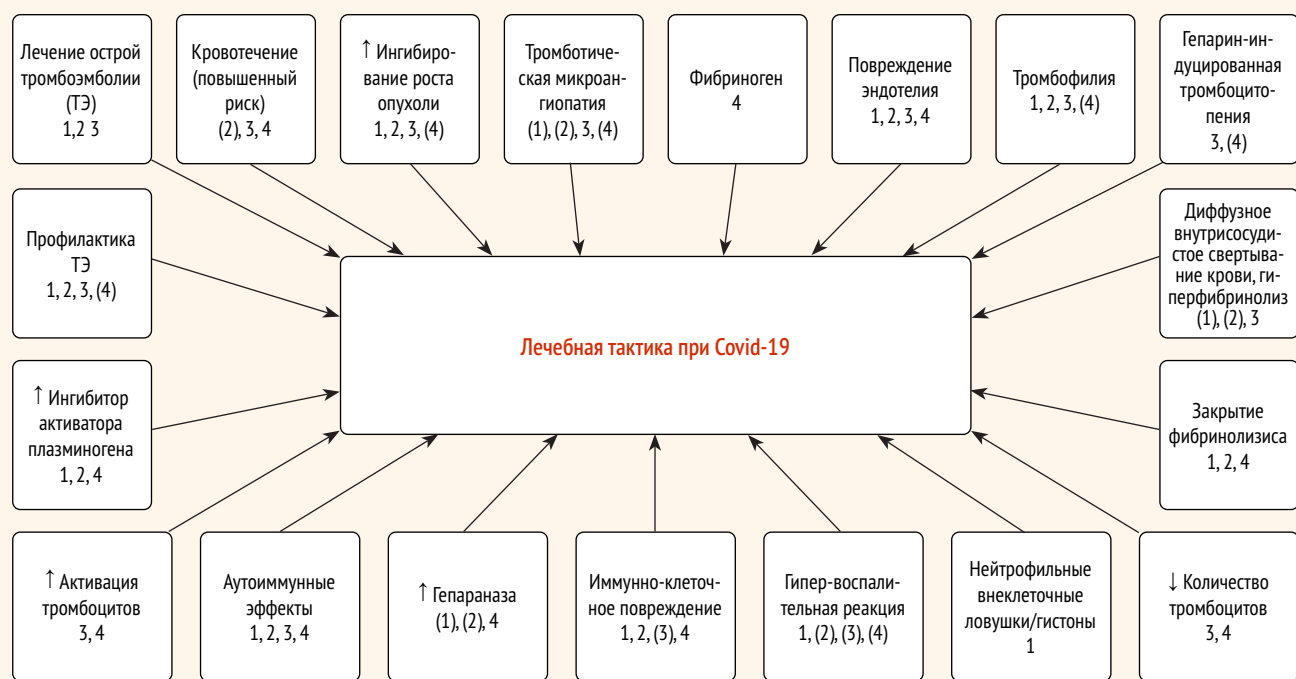
● **Figure 1.** Considerations for research investigations of pharmacotherapy for prevention of thrombosis or disease progression in patients with SARS-CoV-2 infection [22]



Примечание: * – стандартная или сниженная доза; DAPT – двойная антитромбоцитарная терапия; DOAC – прямые оральные антикоагулянты.

Note: * – standard or reduced dose; DAPT – dual antiplatelet therapy; DOAC – Direct Oral Anticoagulants.

● **Рисунок 2.** Потенциальная значимость четырех анти тромботических гликозаминогликанов в лечении инфекции COVID-19
 ● **Figure 2.** Potential value of the four glycosaminoglycans antithrombotics in the management of COVID-19 infection



Примечание: 1 – нефракционированный гепарин (НФГ); 2 – низкомолекулярные гепарины (НМГ); 3 – данапароид; 4 – сулодексид; () – вероятная польза; absence – отсутствие или невыясненная польза.

Note: 1 – unfractionated heparin (UFH); 2 – low molecular weight heparins (LMWH); 3 – danaparoid; 4 – sulodexide; () – probable benefit; absence – absence or unexplained benefit.

хемокинов, комплемента и ряда пептидов, полученных из комплемента, кининов и опсонинов из фагоцитов, макрофагов и нейтрофилов. В свою очередь, компонент комплемента C5a вызывает высвобождение поверхностных протеогликанов эндотелия, которые затем высвобождают в кровоток связанный эндогенный гепарин, гепаран сульфаты и хондроитины.

На основании этих фактов H.N. Magnani предложил заслуживающую внимания схему обоснованного применения гепарина и ГАГ при НКИ COVID-19 (рис. 2) [24]. *In vitro* и *in vivo* продемонстрированы действия различных анти тромботических препаратов гликозаминогликанов в отношении их потенциального использования в лечении инфекции COVID-19 и ее осложнений [24].

Возвращаясь к клиническим ситуациям, разумеется, особую тревогу вызывают пациенты с уже имеющейся системной патологией и заболевшие НКИ COVID-19, поскольку наличие коморбидных условий крайне часто утяжеляет их состояние. Так, С.А. Абрамова и А.С. Рыжова, выполнив анализ проводимой консервативной терапии пациентам с синдромом диабетической стопы на фоне НКИ COVID-19, пришли к выводу о снижении частоты тромбоэмболических осложнений у таких пациентов с одновременным повышением активности репаративного процесса в ране за счет патогенетически обоснованного использования анти тромботической терапии, даже несмотря на то, что вирус SARS-CoV-2 способен усугублять течение сахарного диабета. В качестве препарата выбора в комплексе стационарного лечения был использован сулодексид, назначенный с целью снижения

адгезивно-агрегационной функции тромбоцита за счет ослабления продукции в лейкоцитах фактора активации тромбоцитов и повышения репаративной активности в ране через активацию и нормализацию факторов тканевого гемостаза [25].

Еще одной новой проблемой для врачей стал т. н. «постковид» – гетерогенный симптомокомплекс, развивающийся после острой фазы заболевания [26]. В качестве примера целесообразности применения сулодексида в этой стадии НКИ COVID-19 приводим следующий пример.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент N., 54 года, подтвержденный COVID-19 среднетяжелого течения, наличие факторов риска тромбообразования. Находился на госпитальном лечении в течение 10 сут.; в качестве антикоагулянтной терапии получал НМГ в лечебных дозах, скорректированных на массу тела. Выписан из клиники после разрешения признаков вирусной пневмонии и отрицательного ПЦР-теста с назначениями: моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут – 5 дней; ацетилцистеин 600 мг 1 р/сут – 1 мес.; омепразол 20 мг 2 р/сут – 1 мес.; продолжение приема подобранных ранее гипотензивных и кардиопротекторных препаратов (бисопролол 10 мг/сут, ивабрадин 5 мг 2 р/сут, Ангивит 1 таб/сут, Кардиомагнил 75 мг 1 р/сут. В связи с наличием факторов риска тромбообразования (ГБ II, ограниченная подвижность, избыточный вес, гипергомоцистеинемия и тромбофилия, подтвержденная генетическим анализом) и с уче-

том тяжести перенесенного заболевания рекомендовано продолжение антитромботической терапии препаратами НМГ в промежуточных дозах с переходом на профилактические в амбулаторных условиях на общий срок 35 сут.

Лечение постковидного синдрома происходило в амбулаторных условиях. Постковидный период отмечен симптомами быстрой утомляемости, тахикардией, одышкой, миастенией глазных мышц. К 25–26-м сут. появились зуд и красная сыпь с миграцией ее очагов по всему телу, за исключением лица и волосистой части головы; назначение антигистаминных препаратов эффекта не имело. Кроме того, на коже проявился умеренно выраженный сосудистый рисунок и появились умеренные отеки голени и стоп обеих нижних конечностей. По данным лабораторного обследования в этот период: АЧТВ – 28,3 сек (N 24,0–35,0), протромбиновое время – 11,6 сек (N 9,0–12,0), фибриноген – 2,1 г/л (N 2,2–4,0), количество тромбоцитов – $266,0 \times 10^9$ (N 150–360), антитромбин III – 92,9% (N 71–115), Д-димер – 302,0 нг/мл (N < 300,0), волчаночный антикоагулянт – 1,10 у.е. (N < 1,2), агрегация тромбоцитов в ответ на АДФ – 27% (N 40–46), гематокрит 43,6 (N 40–48), лейкоциты – $9,30 \times 10^9$ (N 4,0–9,0), СОЭ – 9 мм/ч (N 4–10), ферритин – 154,0 нг/мл (N 10,0–120,0), СРБ – 2,5 мг/л (N 0–7), антитела к IgG и IgM к кардиолипину, β_2 -гликопротеину и фосфолипидам, антинуклеарный фактор, антитела к двуспиральной ДНК и антитела к цитоплазме нейтрофилов не выявлены; анализ на антитела к комплексу «гепарин-тромбоцитарный фактор 4» не выполнялся.

Учитывая клиническую картину (постковидная ангиопатия? васкулит?) и данные лабораторных исследований, было принято решение отменить НМГ и назначить сулодексид в дозе 500 ЛЕ 2 р/сут курсом 28 дней. Указанная выше терапия проводилась без изменений, включая прием Кардиомагнила, что не противоречит содержанию ИМП об отсутствии противопоказаний для назначения сулодексида одновременно с антитромбоцитарными препаратами. На 4–5-е сут. с начала приема было отмечено снижение площади кожных высыпаний, прекращение зуда, практически полное исчезновение кожного сосудистого рисунка и уменьшение выраженности отеков. Практически полностью отмеченные проявления исчезли через 12–14 сут., однако курс сулодексида был пройден полностью без развития каких-либо побочных эффектов.

Приведенный клинический случай свидетельствует о поражении эндотелия на фоне НКИ COVID-19, что обуславливает целесообразность применения ангиопротективных препаратов. Раннее прекращение терапии НМГ было обосновано соображениями осторожности в отношении развития (сугубо потенциальных) осложнений гепаринотерапии и, возможно, даже излишней осторожности. Тем не менее выбор сулодексида как средства терапии постковидной ангиопатии в сочетании с профилактикой тромботических событий явился очевидным решением, исходя из состава, свойств и показаний к применению самого препарата².

Информация в инструкции о возможности назначения сулодексида при гепарин-индуцированной тромбоцитической тромбоцитопении позволяет избежать опасений в развитии осложнения, вызываемого гепаринотерапией. Обращает на себя внимание разовая доза, которая была выбрана по решению врача на основании мнения экспертов [21]. С учетом глубины поражения эндотелия при НКИ COVID-19 очевидно, что у больных с ангиопатией на фоне постковидного синдрома двукратное увеличение разовой дозы является целесообразным и способствует ускоренному исчезновению данного осложнения.

ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЙ ГЛИКОКАЛИКС И НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19

Рассматривая тему дисфункции эндотелия при НКИ COVID-19, обязательно следует обратить внимание на эндотелиальный гликокаликс (ЭГ), который представляет собой клеточный слой, покрывающий поверхность эндотелия сосудов, состоящий из аминокликанов (гепарансульфат, хондроитин сульфат, гиалуронан), протеогликанов и гликопротеинов. Нормальный гликокаликс обеспечивает механотрансдукцию напряжения сдвига в эндотелиальные клетки, селективную проницаемость для жидкостей и макромолекул, коагуляционный каскад, активацию фибринолиза и подавление адгезии тромбоцитов и лейкоцитов. Целостность ЭГ обуславливает нормальный сосудистый гемостаз и защиту стенки сосуда от повреждений, тогда как нарушение целостности ЭГ приводит к нарушению проницаемости сосудов, усиливает адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам и тем самым способствует распространению воспаления и изменениям процессов механотрансдукции. Другими словами, поврежденный гликокаликс теряет барьерную функцию, увеличивая сосудистую проницаемость, и способствует развитию тканевого отека [14].

Соответственно, для восстановления ЭГ и эндотелиальной функции в целом уместны лекарственные препараты, содержащие естественные компоненты – ГАГ, из которых и состоит сосудистая стенка. Поэтому снова целесообразно обратить внимание на препарат сулодексид, состоящий из фракции гепарина (80%) со сродством к антитромбину III и фракции дерматансульфата (20%) со сродством к кофактору гепарина II. Тем самым образование комплексов с антитромбином и кофактором гепарина II посредством воздействия на фактор IIa (тромбин) тормозит образование фибрина из фибриногена, активирует фибринолиз и тормозит агрегацию тромбоцитов [27]. Также описаны его противовоспалительная активность и выраженный защитный эффект в отношении ЭГ [28, 29]. Следует подчеркнуть, что репарация гликокаликса происходит за счет обеих естественных фракций ГАГ (дерматансульфата – 20% и высокоподвижной гепариноподобной фракции – 80%), восстанавливая, таким образом, барьерную функцию эндотелия и способствуя улучшению регуляции экспрессии воспалительных агентов и ответа на них [30, 31].

² Сулодексид. Инструкция по медицинскому применению. Регистр лекарственных средств. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1750.htm.

В свою очередь, учитывая имеющиеся данные об эффектах сулодексида у реконвалесцентов COVID-19 и при ПКС, А.В. Верткин с соавт. в 2021 г. рекомендовали включить его применение во Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» для амбулаторных пациентов с легкой формой COVID-19, для пациентов с высоким риском кровотечений на госпитальном этапе, а также на этапе реабилитации после выздоровления пациентов для профилактики рецидива тромбообразования и уменьшения риска развития фиброза легких [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Восстановление морфологической и функциональной целостности эндотелия сегодня рассматривается как одна из основных задач терапии НКИ COVID-19 у амбулаторных пациентов и при развитии ПКС. Как следствие, в качестве патогенетически оправданной терапии все большая роль отводится средствам, обладающим плеiotропными эффектами и оказывающим одновременно антикоагулянтное, эндотелий-стабилизирующее и фибринолитическое действия.

Многофакторное действие сулодексида, которое реализуется через ряд механизмов, обуславливает целесообразность его применения при НКИ COVID-19. При этом следует понимать, что сулодексид – это не гепарины, и ожидать от него эффекта «на конце иглы» просто неуместно. Уже известные и тем более пока еще неизвестные нам особенности патогенеза и протекания разных периодов НКИ COVID-19 требуют активного научного поиска и оперативного внедрения методов и средств, целесообразность применения которых имеет под собой основания. Однако смелость при принятии подобных решений не следует подменять лихостью – разумная осторожность должна быть непременно, а основным документом все равно остается Инструкция по медицинскому применению того или иного лекарственного препарата с зарегистрированными показаниями. Уместно заметить, что спасение жизни и здоровья людей должно происходить даже при отсутствии массивов данных, требуемых доказательной медициной. Возможно, поэтому НКИ COVID-19 стала уникальным, если не последним шансом на то, чтобы медицина вновь стала искусством и перестала быть сферой оказания услуг.



Поступила / Received 25.08.2021
Поступила после рецензирования / Revised 10.09.2021
Принята в печать / Accepted 13.09.2021

Список литературы

1. Авдеев С.Н., Адамян Л.Д., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.Н. и др. *Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021)». М.; 2021. 262 с. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/054/662/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29.pdf.*
2. Авдеев С.Н., Адамян Л.Д., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.Н. и др. *Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021)». М.; 2021. 225 с. Режим доступа: [file:///C:/Users/admin/Downloads/%D0%9C%D0%A0_COVID-19-v11%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/admin/Downloads/%D0%9C%D0%A0_COVID-19-v11%20(1).pdf).*
3. Буланов А.Ю., Ройтман Е.В. Новая коронавирусная инфекция, система гемостаза и проблемы дозирования гепаринов: это важно сказать сейчас. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2020;(2):11–18. <https://doi.org/10.25555/THR.2020.2.0913>.
4. Заболотских И.Б., Киров М.Ю., Лебединский К.М., Проценко Д.Н., Авдеев С.Н., Андреев А.А. и др. Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Солтанова*. 2020;(S1):9–120. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2020-S1-9-120>.
5. Ройтман Е.В., Буланов А.Ю., Печенников В.М. Дозирование низкомолекулярных гепаринов и антифактор Ха-активность у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2020;(4):57–67. <https://doi.org/10.25555/THR.2020.4.0946>.
6. Ройтман Е.В., Вавилова Т.В., Маркин С.М., Кравцов П.Ф., Мазайшвили К.В. Реалии применения антикоагулянтной терапии при COVID-19. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2021;(1):18–25. <https://doi.org/10.25555/THR.2021.1.0957>.
7. Заболотских И.Б., Киров М.Ю., Лебединский К.М., Проценко Д.Н., Авдеев С.Н., Андреев А.А. и др. Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Солтанова*. 2021;(S1):1–143. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-S1-9-143>.
8. Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53(10):737–754. <https://doi.org/10.1080/23744423.2021.1924397>.
9. Hajra A., Mathai S.V., Ball S., Bandyopadhyay D., Veyseh M., Chakraborty S. et al. Management of thrombotic complications in COVID-19: an update. *Drugs*. 2020;80(15):1553–1562. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01377-x>.
10. Garvin M.R., Alvarez C., Miller J.I., Prates E.T., Walker A.M., Amos B.K. et al. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *Elife*. 2020;9:e59177. <https://doi.org/10.7554/elife.59177>.
11. Afrin L., Weinstock L., Molderings G. Covid-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. *Int J Infect Dis*. 2020;100:327–332. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.016>.
12. Аракелян В.С. Ампутация как ожидаемое последствие заболеваний периферических артерий и пути улучшения прогноза сохранения конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2021;27(1):182–190. <https://doi.org/10.33529/ANGIO20210101>.
13. Lim C.S., Davies A.H. Pathogenesis of primary varicose veins. *Br J Surg*. 2009;96(11):1231–1242. <https://doi.org/10.1002/bjs.6798>.
14. Черняго Т.Ю., Фомина В.С., Федык О.В., Яшкин М.Н. Методы оценки функционального состояния эндотелия у пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей: перспективы лечебной тактики. *Вестник национального медико-хирургического центра имени Н.И. Пирогова*. 2021;16(1):145–150. <https://doi.org/10.25881/BPNMSC.2021.17.48.028>.
15. Илюхин Е.А., Пиханова Ж.М. Анализ результатов применения пероральной формы сулодексида у пациентов с посттромботической болезнью и хронической венозной недостаточностью (C3–C4, ES) в рамках наблюдательного исследования ALLEGRO. *Флебология*. 2021;15(1):24–32. <https://doi.org/10.17116/flebo20211501124>.
16. Munari A.C.F., Cervera L.F.F. Inflammation, metalloproteinases, chronic venous disease and sulodexide. *J Cardiovasc Dis Diagn*. 2015;3(4). Available at: <https://pdfs.semanticscholar.org/afa1/6040d17ad8847c1cf45f2adeec136092a5d0.pdf>.
17. Куликов А.В., Шифман Е.М., Ройтман Е.В., Овезо А.М., Заболотских И.Б., Маршалов Д.В., Распопин Ю.С. Профилактика и лечение геморрагических осложнений, связанных с применением антиромботических препаратов на этапах обезболивания родов и операции кесарева сечения. Методические рекомендации. *Анестезиология и реаниматология*. 2021;(2):6–18. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20210216>.
18. Cao R., Tang L., Xia Z., Xia R. Endothelial glycocalyx as a potential therapeutic target in organ injuries. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(8):963–975. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000177>.
19. Верткин А.Л., Зайратянц О.В. Подходы к лечению COVID-19 с позиции коррекции эндотелиопатии и профилактики тромботических осложнений.

- Медицинский алфавит. 2021;(7):46–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-7-46-50>.
- Иванов М.Б., Шустов Е.Б., Рейнюк В.Л., Фомичев А.В., Литвинцев Б.С. Перспективы фармакологического воздействия на новый коронавирус SARS-CoV-2 и вызываемое им заболевание COVID-19. *Вестник образования и развития науки Российской академии естественных наук*. 2020;(3):72–86. <https://doi.org/10.26163/RAEN.2020.78.49.010>.
 - Gonzalez-Ochoa A.J., Raffetto J.D., Hernández A.G., Zavala Ne., Gutiérrez O., Vargas A., Loustaunau J. Sulodexide in the Treatment of Patients with Early Stages of COVID-19: A Randomized Controlled Trial. *Thromb Haemost*. 2021;121(7):944–954. <https://doi.org/10.1055/a-1414-5216>.
 - Bikdeli B., Madhavan M.V., Gupta A., Jimenez D., Burton J.R., Der Nigoghossian C. et al. Pharmacological agents targeting thromboinflammation in COVID-19: Review and implications for future research. *Thromb Haemost*. 2020;120(7):1004–1024. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713152>.
 - Szolnoky G. Sulodexide may be a real alternative to low molecular weight heparins in the prevention of COVID-19 induced vascular complications. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e14437. <https://doi.org/10.1111/dth.14437>.
 - Magnani H.N. Rationale for the role of heparin and related GAG antithrombotics in COVID-19 infection. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021;27:1076029620977702. <https://doi.org/10.1177%2F1076029620977702>.
 - Абрамова С.А., Рыжова А.С. Синдром диабетической стопы: тактика лечения в условиях COVID-19. *Меридиан*. 2021;(4):36–38. Режим доступа: <http://meridian-journal.ru/site/article?id=5080>.
 - Greenhalgh T., Knight M., A'Court C., Buxton M., Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370:m3026. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>.
 - Walenga J.M., Fareed J., Ramacciotti E. Sulodexide for the extended treatment of venous thromboembolism. *Int Angiol*. 2016;35(6):531–533. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27680735/>.
 - Broekhuizen L.N., Lemkes B.A., Mooij H.L., Meuwese M.C., Verberne H., Holleman F. et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2010;53(12):2646–2655. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1910-x>.
 - Mannello F., Ligi D., Raffetto J.D. Glycosaminoglycan sulodexide modulates inflammatory pathways in chronic venous disease. *Int Angiol*. 2014;33(3):236–242. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24936532/>.
 - Masola V., Zaza G., Onisto M., Lupo A., Gambaro G. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects. *Int Angiol*. 2014;33(3):243–254. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24936533/>.
 - Mannello F., Ligi D., Canale M., Raffetto J.D. Sulodexide down-regulates the release of cytokines, chemokines, and leukocyte colony stimulating factors from human macrophages: role of glycosaminoglycans in inflammatory pathways of chronic venous disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12(1):173–185. <https://doi.org/10.2174/1570161111666131126144025>.
 - Верткин А.В., Авдеев С.Н., Ройтман Е.В., Сучков И.А., Кузнецова И.В., Замятин М.Н. и др. Вопросы лечения COVID-19 с позиции коррекции эндотелиопатии и профилактики тромботических осложнений. Согласованная позиция экспертов. *Профилактическая медицина*. 2021;24(4):45–51. <https://doi.org/10.17116/profmed20212404145>.
 - Avdeev S.N., Adamyan L.D., Alekseeva E.I., Bagnenko S.F., Baranov A.A., Baranova N.N. et al. *Interim guidelines on "Prevention, diagnosis and treatment of emerging coronavirus infection (COVID-19)". Version 10 (08.02.2021)*. Moscow; 2021. 262 p. (In Russ.) Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/054/662/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5%D0%9C%D0%AO_COVID-19_%28v.10%29.pdf
 - Avdeev S.N., Adamyan L.D., Alekseeva E.I., Bagnenko S.F., Baranov A.A., Baranova N.N. et al. *Interim guidelines on "Prevention, diagnosis and treatment of emerging coronavirus infection (COVID-19)". Version 11 (07.05.2021)*. Moscow; 2021. 225 p. (In Russ.) Available at: [file:///C:/Users/admin/Downloads/%D0%9C%D0%AO_COVID-19-v11%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/admin/Downloads/%D0%9C%D0%AO_COVID-19-v11%20(1).pdf).
 - Bulanov A.Yu., Roitman E.V. New coronavirus infection, hemostasis and heparin dosing problems: It is important to say now. *Tromboz, gemostaz i reologiya = Thrombosis, Hemostasis and Rheology*. 2020;(2):11–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.25555/THR.2020.2.0913>.
 - Zabolotskikh I.B., Kirov M.Yu., Lebedinskii K.M., Protchenko D.N., Avdeev S.N., Andreenko A.A. et al. Anesthesia and intensive care for patients with COVID-19. Russian Federation of anesthesiologists and reanimatologists guidelines. *Vestnik intensivnoy terapii imeni A.I. Saltanova = Annals of Critical Care*. 2020;(S1):9–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2020-S1-9-120>.
 - Roitman E.V., Bulanov A.Yu., Pechennikov V.M. Low molecular weight heparins dosing and anti-factor Xa activity in patients with novel coronavirus infection COVID-19. *Tromboz, gemostaz i reologiy = Thrombosis, Hemostasis and Rheology*. 2020;(4):57–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.25555/THR.2020.4.0946>.
 - Roitman E.V., Vavilova T.V., Markin S.M., Kravtsov P.F., Mazayshvili K.V. The realities of the anticoagulant therapy using in COVID-19. *Tromboz, gemostaz i reologiya = Thrombosis, Hemostasis and Rheology*. 2021;(1):18–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.25555/THR.2021.1.0957>.
 - Zabolotskikh I.B., Kirov M.Yu., Lebedinskii K.M., Protchenko D.N., Avdeev S.N., Andreenko A.A. et al. Anesthesia and intensive care for patients with COVID-19. Russian Federation of anesthesiologists and reanimatologists guidelines. *Vestnik intensivnoy terapii imeni A.I. Saltanova = Annals of Critical Care*. 2021;(S1):1–143. (In Russ.) <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-S1-9-143>.
 - Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53(10):737–754. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>.
 - Hajra A., Mathai S.V., Ball S., Bandyopadhyay D., Veyseh M., Chakraborty S. et al. Management of thrombotic complications in COVID-19: an update. *Drugs*. 2020;80(15):1553–1562. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01377-x>.
 - Garvin M.R., Alvarez C., Miller J.I., Prates E.T., Walker A.M., Amos B.K. et al. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *Elife*. 2020;9:e59177. <https://doi.org/10.7554/elifelife.59177>.
 - Afrin L., Weinstock L., Molderings G. Covid-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. *Int J Infect Dis*. 2020;100:327–332. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.016>.
 - Arakelyan V.S. Amputation as an anticipated consequence of peripheral arterial disease and ways to improve the prognosis of limb salvage. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery*. 2021;27(1):182–190. (In Russ.) <https://doi.org/10.33529/ANGIO2021101>.
 - Lim C.S., Davies A.H. Pathogenesis of primary varicose veins. *Br J Surg*. 2009;96(11):1231–1242. <https://doi.org/10.1002/bjs.6798>.
 - Chernyago T.Yu., Fomina V.S., Fedyk O.V., Yashkin M.N. Assessment methods of the functional state of the endothelium in patients with varicose veins of the lower extremities: perspectives of treatment. *Vestnik natsionalnogo mediko-khirurgicheskogo tsentra imeni N.I. Pirogova = Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2021;16(1):145–150. (In Russ.) <https://doi.org/10.25881/BPNMSC.2021.17.48.028>.
 - Ilyukhin E.A., Pikhanova Zh.M. Ilyukhin E.A., Pikhanova Zh.M. Analysis of the results of using the Oral sulodexide in patients with postthrombotic syndrome and chronic venous insufficiency (C3–C4, ES): a subanalysis of data from the observational study ALLEGRO. *Flebologiya*. 2021;15(1):24–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/flebo20211501124>.
 - Munari A.C.F., Cervera L.F.F. Inflammation, metalloproteinases, chronic venous disease and sulodexide. *J Cardiovasc Dis Diagn*. 2015;3(4). Available at: <https://pdfs.semanticscholar.org/afa1/6040d17ad8847c1cf45f2adeec136092a5d0.pdf>.
 - Kulikov A.V., Shifman E.M., Roitman E.V., Ovezov A.M., Zabolotskikh I.B., Marshalov D.V., Raspopin Yu.S. Prevention and treatment of hemorrhagic complications associated with antithrombotic drugs during analgesia in labour and anesthesia in caesarean section. Guidelines. *Anesteziologiya i Reanimatologiya = Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2021;(2):6–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20210216>.
 - Cao R., Tang L., Xia Z., Xia R. Endothelial glycocalyx as a potential therapeutic target in organ injuries. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(8):963–975. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000177>.
 - Vertkin A.L., Zayratyants O.V. Approaches to treatment of COVID19 from perspective of correction of endotheliopathy and prevention of thrombotic complications. *Meditinskiy alfavit = Medical Alphabet*. 2021;(7):46–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-7-46-50>.
 - Ivanov M.B., Shustov E.B., Reinyuk V.L., Fomichev A.V., Litvinsev B.S. Prospects of pharmacological intervention in new SARS-CoV-2 coronavirus and COVID-19 caused by it. *Vestnik obrazovaniya i razvitiya nauki Rossiyskoy akademii estestvennykh nauk = Herald of Education and Science Development of the Russian Academy of Natural Sciences*. 2020;(3):72–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.26163/RAEN.2020.78.49.010>.
 - Gonzalez-Ochoa A.J., Raffetto J.D., Hernández A.G., Zavala Ne., Gutiérrez O., Vargas A., Loustaunau J. Sulodexide in the Treatment of Patients with

References

- Early Stages of COVID-19: A Randomized Controlled Trial. *Thromb Haemost.* 2021;121(7):944–954. <https://doi.org/10.1055/a-1414-5216>.
22. Bikdeli B., Madhavan M.V., Gupta A., Jimenez D., Burton J.R., Der Nigoghossian C. et al. Pharmacological agents targeting thromboinflammation in COVID-19: Review and implications for future research. *Thromb Haemost.* 2020;120(7):1004–1024. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713152>.
 23. Szolnoky G. Sulodexide may be a real alternative to low molecular weight heparins in the prevention of COVID-19 induced vascular complications. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e14437. <https://doi.org/10.1111/dth.14437>.
 24. Magnani H.N. Rationale for the role of heparin and related GAG antithrombotics in COVID-19 infection. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021;27: 1076029620977702. <https://doi.org/10.1177%2F1076029620977702>.
 25. Abramova S.A., Ryzhova A.S. Diabetic foot syndrome: treatment tactics in the context of COVID-19. *Meridian.* 2021;(4):36–8. (In Russ.). Available at: <http://meridian-journal.ru/site/article?id=5080>.
 26. Greenhalgh T., Knight M., A'Court C., Buxton M., Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ.* 2020;370:m3026. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>.
 27. Walenga J.M., Fareed J., Ramacciotti E. Sulodexide for the extended treatment of venous thromboembolism. *Int Angiol.* 2016;35(6):531–533. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27680735/>
 28. Broekhuizen L.N., Lemkes B.A., Mooij H.L., Meuwese M.C., Verberne H., Holleman F. et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2010;53(12):2646–2655. doi:10.1007/s00125-010-1910-x.
 29. Mannello F., Ligi D., Raffetto J.D. Glycosaminoglycan sulodexide modulates inflammatory pathways in chronic venous disease. *Int Angiol.* 2014;33(3): 236–242. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24936532/>
 30. Masola V., Zaza G., Onisto M., Lupo A., Gambaro G. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects. *Int Angiol.* 2014;33(3):243–254. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24936533/>
 31. Mannello F., Ligi D., Canale M., Raffetto J.D. Sulodexide down-regulates the release of cytokines, chemokines, and leukocyte colony stimulating factors from human macrophages: role of glycosaminoglycans in inflammatory pathways of chronic venous disease. *Curr Vasc Pharmacol.* 2014;12(1):173–185. <https://doi.org/10.2174/1570161111666131126144025>.
 32. Vertkin A.V., Avdeev S.N., Roitman E.V., Suchkov I.A., Kuznetsova I.V., Zamyatin M.N. et al. Treatment of COVID-19 from the perspective of endotheliopathy correction and prevention of thrombotic complications. The agreed position of the experts. *Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine.* 2021;24(4):45–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed20212404145>.

Информация об авторе:

Ройтман Евгений Витальевич, д.б.н., профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ведущий научный сотрудник, Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; Scopus Author ID: 7004167632; Researcher ID: M-6541-2017; roitman@hemostas.ru

Information about the author:

Eugene V. Roitman, Dr. Sci. (Biol.), Professor of the Department of Oncology, Hematology and Radiation Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Leading Researcher, Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; Scopus Author ID: 7004167632; Researcher ID: M-6541-2017; roitman@hemostas.ru

Восьмилетнее наблюдение успешного исхода массивной тромбоэмболии легочной артерии с кардиогенным шоком

Н.Ю. Семиголовский^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4168-1853>, semigolovski@yandex.ru

С.О. Мазуренко², <https://orcid.org/0000-0002-1915-2237>, dr_mazurenko@mail.ru

М.О. Шабалина², <https://orcid.org/0000-0001-8572-1023>, marina.shabalina.1956@mail.ru

С.Н. Семиголовский³, <https://orcid.org/0000-0002-8017-3395>, semigolovski@yandex.ru

¹ Клиническая больница №122 Северо-Западного окружного научно-клинического центра имени Л.Г. Соколова; 194291, Россия, Санкт-Петербург, проспект Культуры, д. 4

² Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

³ Хирургия Гранд Мед; 190031, Россия, Санкт-Петербург, Спасский пер., д. 14/35

Резюме

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) в настоящее время находится уже на 3-м месте по частоте встречаемости среди сосудистых заболеваний, причем отмечается мировая тенденция к росту ее частоты. ТЭЛА рассматривается и как самая частая причина предотвратимой смерти в больнице. В странах Европы, Азии и США наметилась тенденция к снижению случаев фатальной ТЭЛА вследствие использования более эффективной консервативной терапии, инвазивных вмешательств и следования рекомендациям. С 2019 г. европейские рекомендации по диагностике и лечению ТЭЛА сделали использование прямых оральных антикоагулянтов более предпочтительными в сравнении с оральными антагонистами витамина К.

Рассматривается случай больной 42 лет с массивной ТЭЛА, развившейся в профильном отделении больницы вскоре после перевода из отделения реанимации с верифицированной ТЭЛА мелких ветвей (Д-димер, сцинтиграфия легких, эхокардиография). Дебют массивной ТЭЛА в виде синкопального состояния с кардиогенным шоком потребовал срочного перевода больной на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), использования вазопрессоров и проведения системного тромболизиса. При эхокардиографии локализован подвижный тромб в правом предсердии. Выполнена экстренная тромбэктомия из легочного ствола и легочных артерий в условиях искусственного кровообращения, позже установлен кава-фильтр. Анализируются характеристики для ТЭЛА особенности анамнеза (гормональные контрацептивы), жалобы (внезапная одышка, тяжесть за грудиной при поступлении) и сопутствующая патология (медикаментозный тиреотоксикоз).

Рассматриваются итоги последующего 8-летнего наблюдения без рецидивов ТЭЛА, особенностью которого было использование ривароксабана в качестве антикоагулянта и ангиовита (витамины группы В – В6, В9 и В12) с целью коррекции наследственной гипергомоцистеинемии. Обсуждаются факторы риска и современные стандарты лечения массивной ТЭЛА в остром периоде и в отдаленной перспективе.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, кардиогенный шок, тромболизис, тромбэктомия, кава-фильтр, гипергомоцистеинемия, ривароксабан

Для цитирования: Семиголовский Н.Ю., Мазуренко С.О., Шабалина М.О., Семиголовский С.Н. Восьмилетнее наблюдение успешного исхода массивной тромбоэмболии легочной артерии с кардиогенным шоком. *Медицинский совет*. 2021;(14):88–95. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-88-95>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

8-year follow-up of a successful outcome of massive pulmonary embolism with cardiogenic shock

Nikita Yu. Semigolovskii^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4168-1853>, semigolovski@yandex.ru

Sergey O. Mazurenko², <https://orcid.org/0000-0002-1915-2237>, dr_mazurenko@mail.ru

Marina O. Shabalina², <https://orcid.org/0000-0001-8572-1023>, marina.shabalina.1956@mail.ru

Savva N. Semigolovskii³, <https://orcid.org/0000-0002-8017-3395>, semigolovski@yandex.ru

¹ Clinical Hospital No. 122 of the North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov; 4, Kultury Ave., St Petersburg, 194291, Russia

² St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia

³ GrandMed Surgery; 14/35, Spassky Lane, St. Petersburg, 190031, Russia

Abstract

Currently pulmonary embolism (PE) is already on the 3rd place in terms of the frequency of occurrence among vascular diseases, and there is a global trend towards an increase in its frequency. PE is also considered as the most common cause of preventable death in the hospital. In the countries of Europe, Asia and the USA, there is a tendency to reduce the cases of fatal PE due to

the use of more effective conservative therapy, invasive interventions and following the Recommendations. Since 2019, the European Guidelines for the diagnosis and treatment of PE have made the use of direct oral anticoagulants preferable in comparison with oral vitamin K antagonists.

A case of massive PE in a 42-year-old patient developed in the specialized department of the hospital shortly after being transferred from the intensive care unit with verified PE of small branches (D-dimer, lung scintigraphy, Echo-cardiography) is presented. The debut of a massive PE in the form of a syncopal state with cardiogenic shock, required an urgent transfer of the patient to artificial lung ventilation, the use of vasopressors and systemic thrombolysis. During Echo-cardiography, a mobile blood clot was located in the right atrium. An emergency thrombectomy was performed from the pulmonary trunk and pulmonary arteries in conditions of artificial blood circulation, later a cava filter was installed. The features of anamnesis characteristic of PE (hormonal contraceptives), complaints (sudden shortness of breath, heaviness behind the sternum at admission) and concomitant pathology (drug-induced thyrotoxicosis) are analyzed.

The results of the subsequent 8-year follow-up without relapses of PE are considered, the feature of which was the use of Rivaroxaban as an anticoagulant and angiovit (B vitamins – 6, 9 and 12) for the correction of hereditary hyperhomocysteinemia. Risk factors and modern standards of treatment of massive PE in the acute period and in the long term are discussed.

Keywords: pulmonary embolism, cardiogenic shock, thrombolysis, thrombectomy, cava filter, rivaroxaban

For citation: Semigolovskii N.Yu., Mazurenko S.O., Shabalina M.O., Semigolovskii S.N. 8-year follow-up of a successful outcome of massive pulmonary embolism with cardiogenic shock. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(14):88–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-88-95>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В европейских рекомендациях 2019 г. по диагностике и лечению тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [1] указывается, что ТЭЛА в настоящее время находится уже на 3-м месте по частоте встречаемости среди сосудистых заболеваний, причем отмечается тенденция к увеличению ежегодной частоты ТЭЛА. Вместе с тем в странах Европы, Азии и США наметилась тенденция к снижению случаев фатальной ТЭЛА вследствие использования более эффективной консервативной терапии, инвазивных вмешательств и следования рекомендациям. Рекомендации свидетельствуют, что отмечаемый в последнее время рост гипердиагностики ТЭЛА может создать иллюзию снижения частоты летальных исходов у этих пациентов.

Важной вехой современной медицины стало появление прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), включая ривароксабан. Это решительно повлияло на применяемые подходы к лечению ТЭЛА как в остром периоде, так и в отдаленной перспективе, что нашло отражение в Рекомендациях американской коллегии торакальных врачей по ведению больных с венозными тромбоэмболиями (ВТЭО) еще в 2016 г. [2]. Улучшенный профиль безопасности, высокая эффективность, универсальный режим дозирования, отсутствие необходимости в лабораторном контроле – вот основные преимущества ПОАК, которые значительно упростили терапию ВТЭО и обеспечили популярность препаратов.

В то же время наличие на рынке трех конкурирующих лекарственных средств (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) создает предпосылки для поиска наилучшего из них, что непременно приводит к порой наивному сравнению цифр, полученных в регистрационных исследованиях [3]. Следует иметь в виду, что подобное сравнение приводит к заведомо ложным заключениям, т. к. все исследования выполнены на разных выборках больных,

и поэтому приложение критериев включения и исключения одного исследования к другому может серьезным образом повлиять на результаты.

Примечательно, что только с 2019 г. у пациентов с ТЭЛА без онкологического процесса ПОАК являются предпочтительной группой антикоагулянтной терапии, а не альтернативой варфарину, как трактовалось в европейских рекомендациях 2014 г. [4]. Вместе с тем 8-летнее клиническое наблюдение, рассматриваемое ниже, началось уже в конце 2013 г., когда после массивной ТЭЛА с кардиогенным шоком, леченной тромболитиками и оперативным удалением тромбов, наша пациентка начала принимать ривароксабан.

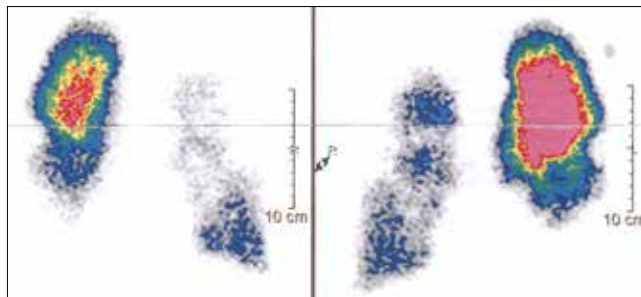
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больная Ш., 42 года, поступила в стационар 09.09.2013 г. в связи с появлением одышки, сердцебиения и повышением артериального давления (АД) до 160/100 мм рт. ст. Из приемного отделения госпитализирована в отделение кардиореанимации с диагнозом «Гипертонический криз». Из анамнеза известно, что около 5 лет назад у больной был диагностирован аутоиммунный тиреоидит, в связи с чем постоянно принимала левотироксин (25 мг/сут). Пользовалась также гормональными контрацептивами. Иной терапии не получала.

Ввиду внезапного развития одышки с ощущением тяжести в груди была заподозрена ТЭЛА, что подтверждено выявленным при поступлении повышением уровня Д-димера (1 000 нг/мл при норме 0–500 нг/мл), данными скинтиграфии легких (рис. 1) и эхокардиографии. По заключению последней от 09.09.2013: «полости сердца не расширены, но обращает на себя внимание преобладание правых отделов сердца над левыми..., расчетное систолическое давление в легочной артерии повышено (44 мм рт. ст.) – легочная гипертензия 1-й степени».

● **Рисунок 1.** Данные сцинтиграфии легких у больной Ш. от 10.09.2013 г.

● **Figure 1.** Lung scintigraphy findings in patient Sh. of September 10, 2013



Заключение: при полипозиционном исследовании легких при накоплении радиофармпрепарата ^{99m}Tc Макротех отмечается выраженное снижение перфузии паренхимы правого легкого, на фоне которого в верхней и средней долях визуализируются участки аперфузии. Кроме того, визуализируется участок гипоперфузии легочной паренхимы в нижней доле левого легкого.

Больная получала терапию с использованием гепарина 5 000 ЕД внутривенно, затем 10 000 ЕД/сут подкожно и 10 000 ЕД/сут в ультразвуковых ингаляциях, варфарин (2,5 мг/сут), левотироксин (25 мг/сут) и эгилон (50 мг/сут). За 4 дня отмечено улучшение самочувствия, исчезновение одышки и боли, был достигнут необходимый уровень международного нормализованного отношения (МНО 2,4).

13.09.2013 г. пациентка была переведена в отделение кардиологии, где продолжена проводимая терапия. Поиск источника тромбов с помощью ультразвукового сканирования вен нижних конечностей результата не дал, вены малого таза не обследовались ввиду периода месячных у больной.

16.11.2013 г. утром на фоне натуживания у пациентки развился приступ удушья с «тяжестью в груди» и сердцебиением, а также резким снижением АД до 70/40 мм рт. ст. Она была срочно переведена в отделение кардиореанимации, где сразу же при проведении трансторакального эхокардиографического исследования был обнаружен массивный флотирующий тромб в полости правого предсердия (рис. 2). Выраженная дыхательная недостаточность заставила проводить искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), а явления кардиогенного (т. н. обструктивного) шока обусловили использование вазопрессоров и инотропной поддержки. Внутривенно больной было введено 1,5 млн ЕД стрептокиназы, после стабилизации гемодинамики по жизненным показаниям выполнена операция тромбэктомии из легочной артерии и ее ветвей.

Процитируем далее протокол операции: «Больная доставлена в операционную в крайне тяжелом состоянии. Сознание отсутствует. Проводится искусственная вентиляция легких. Выраженная гипотония на фоне кардиотонической поддержки дофамином. Продольная стернотомия. Выраженная кровоточивость тканей на фоне введения стрептокиназы. Налажена работа аппарата CellSaver. Мобилизация перикарда, в полости перикарда около 100 мл серозного содержимого. В связи с нестабильностью гемодинамики экстренное подключение аппарата искусственного кровообращения по схеме «аорта – верхняя-нижняя полая вена». Пережатие аорты. Начало ИК. Кардиоплегия в корень аорты. Асистолия. Вскрыто правое предсердие. Ревизия

полости правого предсердия, правого желудочка, трикуспидального клапана. Тромботические массы не обнаружены. Выделен легочный ствол, вскрыт косопоперечным разрезом. В просвете легочного ствола большое количество старых и свежих свертков различной плотности. Тромботические массы удалены, ревизовано устье левой легочной артерии, долевых артерий. Выполнено удаление свободнотекающих тромботических масс. Выделена правая ЛА на протяжении, поперечно вскрыта, без признаков наличия тромбов... Сердечная деятельность восстановилась самостоятельно». Длительность ИК составила 91 мин, длительность пережатия аорты – 58 мин. Ввиду вынужденного выполнения операции на фоне системного тромболизиса она сопровождалась значительной кровопотерей, составившей 2,5 л.

На следующий день после тромбэктомии больной был установлен каво-фильтр. Послеоперационный период протекал без осложнений. Инотропная поддержка проводилась дофамином в течение 4 сут. в дозе до 3–4 мкг/кг/мин. Для коррекции анемии было использовано в общей сложности 5 доз эритромасты, коррекция дефицита факторов свертывания крови потребовала введения суммарно 8 доз свежесмороженной плазмы. Антибактериальная терапия включала применение цефуроксима, сульперазона, а затем тиенама и эдидина. Заживление послеоперационных ран прошло первичным натяжением. 03.10.2013 г. больная в удовлетворительном состоянии, со стабильными показателями центральной гемодинамики переведена в кардиологическое отделение и спустя неделю выписана.

Тиреотропный гормон у больной от 16.09.2013 г. составил 0,26 (норма – 0,23–3,2 мЕд/мл), что свидетельствует об отсутствии тиреопатии как фактора риска тромбообразования. Между тем в ходе дообследования у пациентки была выявлена гипергомоцистеинемия – 17,94 мкмоль/л (при норме 3,4–13,8 мкмоль/л), что, как известно, является фактором риска развития венозных тромбозов [5–7].

● **Рисунок 2.** Заключение ЭхоКГ от 16.09.2013 г.

● **Figure 2.** Echocardiography report of September 16, 2013



Значительная дилатация правых камер сердца, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки (как признак перегрузки правых камер). В полости правого предсердия лоцируется эхопозитивное подвижное образование неоднородной структуры с нечеткими контурами.

ОБСУЖДЕНИЕ

Рассмотренный случай ТЭЛА неизбежно ставит перед врачом следующие вопросы:

каков генез столь грозного заболевания у молодой женщины без четко обозначенного источника тромбов?

оправданной ли была тактика ведения больной на первом этапе в отделении реанимации и каковы критерии выписки или перевода в профильное отделение больных с ТЭЛА при стабильном общем состоянии и с устойчивой гемодинамикой?

какова должна быть последовательность действий при развитии массивной ТЭЛА с кардиогенным шоком? Каковы показания к системному тромболизису и тромбэктомии?

что должна включать в себя последующая терапия и вторичная профилактика рецидива ТЭЛА у больной? Насколько эффективным может быть применение современных ПОАК?

1. В рассмотренном случае мы находим по крайней мере 2 фактора риска ТЭЛА: прием гормональных контрацептивов и выявленную у больной гипергомоцистеинемию. Относительно последней в литературе имеются многочисленные сведения о том, что гомоцистеин стимулирует агрегацию тромбоцитов, нарушает функцию тканевого активатора плазминогена, способствует связыванию липопротеина с фибрином, а также ингибирует функцию естественных антикоагулянтов, таких как анти-тромбин III и протеин С [8, 9]. В. Kuch et al. в 2001 г. обнаружили положительную корреляцию между уровнем гомоцистеина и такими факторами коагуляции, как фибриноген, фактор Виллебранда и Д-димер [10].

В настоящее время известно, что повышение уровня гомоцистеина в крови может быть обусловлено генетическими дефектами ферментов, обеспечивающих процессы обмена этого чрезвычайно токсичного вещества. Атеросклероз и тромботические осложнения приводят к смерти таких пациентов часто в молодом возрасте [6, 11]. Причем показано, что в развитии дисфункции эндотелия именно повышение концентрации гомоцистеина играет большую роль, чем повышение уровня холестерина [5].

Применительно к нашему наблюдению любопытно проведенное в 1996 г. М. Den Heijer et al. исследование, выполненное с целью выяснить, связано ли влияние гипергомоцистеинемии с другими хорошо известными факторами риска повышенного тромбообразования, такими как дефицит протеина S, протеина С или анти-тромбина, применением оральных контрацептивных препаратов [11]. В этой работе было доказано, что *гипергомоцистеинемия представляет собой независимый фактор риска развития тромбоза глубоких вен практически во всех возрастных группах, при этом женщины были более чувствительны к патологическим эффектам гомоцистеина, чем мужчины*. Этот эффект не может быть объяснен наличием факторов риска, специфичных для женщин (беременность, недавние роды или применение контрацептивных средств). Гипергомоцистеинемия была ассоциирована, в частности, с высокой частотой тромбоза глубоких вен.

2. Тактика ведения больной на первом этапе в отделении реанимации соответствовала современным стандартам диагностики и лечения ТЭЛА [1, 4].

Метаанализ 2013 г. [12] сравнил группы больных острой ТЭЛА, отнесенных к низкому риску рецидива, по исходам суточного пребывания в стационаре (1-я группа – 1 657 больных), 3-дневной госпитализации (256 больных) и более длительного стационарного лечения (383 человека). Оказалось, что амбулаторное лечение приводило к росту рецидивирования (1,7 против 1,1 и 1,2% соответственно) и летальности (1,9 против 2,3 и 0,74% соответственно). Различий в частоте кровотечений не выявлялось.

Так или иначе, но, к счастью, для нашей больной она была переведена в профильное отделение на 4-е сутки пребывания в стационаре, а не выписана на амбулаторное лечение.

3. Агрессивное ведение больных с массивной ТЭЛА становится трендом последнего десятилетия [13–18]. По современному определению ТЭЛА расценивается как массивная, если у пациента развиваются явления шока или гипотонии, которые явно не связаны с аритмией, гиповолемией или сепсисом [19].

В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению ТЭЛА 2008 г., а также в американских Guidelines 2012 г. по предотвращению тромбозов [2] указывается, что наличие флотирующего тромба в правых камерах сердца является показанием для проведения срочного тромболизиса.

Общепринятыми на сегодня показаниями для тромбэктомии являются: 1) системная гипотония (или шок), связанная с острой ТЭЛА, 2) безуспешная медикаментозная терапия и катетерная тромбэктомия, 3) противопоказания к проведению тромболизиса, 4) эхокардиографические свидетельства наличия эмболов вблизи овального окна и в правых камерах сердца [18, 20, 21].

Ряд авторов подчеркивает [22], что непосредственно перед операцией или во время нее должна быть выполнена трансэзофагеальная эхокардиография (ТЭКГ), которая может выявить экстрапульмональные тромбы (до 25% на 50 больных). Между тем этот самый чувствительный и специфичный метод для выявления тромбоза полостей сердца имеет ряд ограничений, связанных со структурой ушек предсердий, горизонтальным положением сердца в грудной клетке, выраженным ожирением, что затрудняет полноценность визуализации. Еще одно крайне важное ограничение метода – тяжесть состояния больного.

Это относится к больным с сердечной недостаточностью, выраженной одышкой, снижением АД [23]. Таким образом, выполнение ТЭКГ у больных с массивной ТЭЛА нередко проблематично или абсолютно невозможно.

Что касается летальности при тромбэктомии на современном этапе, то, по данным американских исследователей В. Sareyyuroglu et al. из клиники Мейо, представленным в 2010 г. [17], на 16 случаев тромбэктомии из легочной артерии, выполненной в 2001–2009 гг., летальность составила 33%. Хотя ранее, в 2005 г., М. Leacche et al.

из Бостона [14], анализировавшие результаты срочной эмболектomie в 1999–2004 гг. в группе из 47 больных с массивной ТЭЛА, приводили операционную летальность в 6% и отсроченную – в 12%. В частности, 26% этих пациентов были оперированы в кардиогенном шоке, 11% перенесли остановку кровообращения, 81% больных интраоперационно был имплантирован кава-фильтр. Средняя продолжительность госпитализации составила 11 дней (от 3 до 75 сут.), а выживаемость в 1-й год – 86%. Авторы этого ретроспективного исследования делают заключение, что ввиду обнадеживающих результатов они стали выполнять тромбэктомию и у гемодинамически стабильных пациентов с правожелудочковой дисфункцией, документированной по ЭхоКГ.

В 2012 г. японские исследователи Takahashi H. et al. при неотложной тромбэктомии за период 2000–2011 гг. у 24 больных (79,2% из них с кардиогенным шоком) приводят летальность в 12,5% [18]. В ряде случаев они использовали дооперационную чрескожную поддержку кровообращения.

Выживаемость может достигать и 97%, что было показано в группе из 36 пациентов, где тромбэктомия осуществлялась на фоне выраженной гипотензии [24]. Многими авторами [15, 24, 25] подчеркивается, что летальность повышается в случае перенесенной накануне операции остановки кровообращения, и в отдельных выборках она может достигать 75% [15, 24].

Англичане Vohra H.A. et al. в 2010 г. проанализировали 21 случай тромбэктоми, выполненных в 2001–2010 гг. В 52,1% им предшествовал тромболизис, а 9 больных перенесли остановку кровообращения на догоспитальном этапе. Госпитальная летальность составила 19%, что авторы относят к обнадеживающей [26]. При этом нередкими были такие осложнения, как инсульт (14,2% больных), инфекция нижних дыхательных путей (28,5%), раневая инфекция (14,2%), острая почечная недостаточность, потребовавшая гемофильтрации (19,0%).

Что касается сравнения методов лечения массивной ТЭЛА, то во встреченном нами небольшом обсервационном когортном исследовании [27] больные, которым была выполнена тромбэктомия, сравнивались с пациентами, подвергшимися повторному тромболизису при неэффективности первичного. Оказалось, что у них заметно меньше частота смертельных исходов, рецидивов и массивных кровотечений. Однако хирургическая тромбэктомия не сравнивалась с первичным тромболизисом и катетерной тромбэктомией, которая в последние годы набирает немало сторонников [28, 29].

В нашей практике имел место случай успешной фрагментации тромба в ветвях легочной артерии катетером для проведения коронарографии (1996 г., неопубликованные данные). Это было вынужденной мерой, поскольку у больного, доставленного с острым коронарным синдромом в рентгенооперационную, не оказалось значимых стенозов коронарного русла, и прямо в операционной возникла необходимость поиска причины остановки кровообращения на догоспитальном этапе. Такую методику описали R.P. Engelberger and N. Kucher

в 2011 г., также использовавшие стандартный катетер «Pigtail» или катетер для периферической баллонной ангиопластики [29].

4. Ряд известных факторов у нашей пациентки (ожирение, тромбофилия в виде гипергомоцистеинемии, прием гормональных контрацептивов) фигурирует в качестве факторов риска позднего рецидива при неспровоцированном эпизоде ВТЭО. Для всех больных, перенесших рецидивирующую ТЭЛА при наличии тромбофилий, оральные антикоагулянты назначаются на неограниченный по длительности срок, но не менее 3–6 мес. (МНО не ниже 2,5). Любопытно, что прием гормональных оральных контрацептивов в случае нашей больной, согласно европейским рекомендациям, относится к факторам риска развития ТЭЛА «умеренной» значимости, а ожирение – к «слабой».

С другой стороны, считается, что риск повторных тромботических событий после прекращения приема препарата не зависит от длительности предшествующей терапии и достоверно не отличается при продолжительности лечения, равного 3, 6, 12 или 27 мес. Иначе говоря, пациент оказывается защищен от возврата заболевания лишь до тех пор, пока принимает антикоагулянт, а после завершения терапии риск рецидива ВТЭО возвращается к некоему исходному индивидуальному уровню.

В связи с этим современные рекомендации не предлагают использовать ограниченную известным лимитом времени (6, 12, 24 мес.) продленную терапию. Вместо нее гайдлайны [1] рассматривают проведение неограниченной по времени продленной терапии (вторичной профилактики ВТЭО). Следует особо отметить отсутствие термина «пожизненная» терапия в современных рекомендациях. Принципиальное отличие «продленной на неопределенный срок» от «пожизненной» антикоагулянтной терапии заключается в том, что первая требует регулярной индивидуальной оценки пользы и риска и может быть прекращена в любой момент времени, когда угроза возникновения геморрагических осложнений начнет превышать пользу от уменьшения риска рецидива ВТЭО. Именно это индивидуальное балансирование между пользой и вредом составляет на сегодняшний день наибольшую сложность для клинициста при лечении пациента с ВТЭО, в т. ч. в связи с отсутствием унифицированных шкал/критериев для этой оценки и недостаточной освещенностью данной проблемы в современных клинических рекомендациях.

На протяжении 8 лет наша больная принимала ривароксабан. Его дозировка в настоящее время составляет 20 мг в сутки в однократном приеме.

Как уже указывалось выше, нашей пациентке был установлен съемный кава-фильтр, причем его удаление сочтено нецелесообразным «в связи с неопределенным источником тромбообразования».

Как больная с гипергомоцистеинемией, наша пациентка продолжает контролировать уровень этого метаболита в крови и принимать витамины группы В (В6 В9 и В12), удачно сочетающиеся в таблетках Ангиовит производства фирмы «Алтайвитамины».

В феврале 2021 г. пациентка перенесла COVID-19, не прекращая принимать Ривароксабан (20 мг/сут). Она получает также Сотатегсал (80 мг 2 раза) и Лозартан (50 мг 1 раз в день).

Результаты суточного ЭКГ-мониторирования от 09.03.2021 г.: за время мониторирования зарегистрирован синусовый ритм. Средняя ЧСС днем – 73 уд/мин, ночью – 64 уд/мин. Максимальная ЧСС – 131 уд/мин (13:31) – подъем на 3-й этаж (одышка). Минимальная ЧСС – 50 уд/мин (22:26). Циркадный профиль ритма ригидный (ЦИ = 1,1). Вариабельность ритма сердца повышена в дневные и снижена в ночные часы. Субмаксимальная ЧСС не достигнута. Зарегистрированы: 1) одиночные наджелудочковые поли-топные экстрасистолы в непатологическом количестве: 23, с частотой 0–9 в час, максимально в период 00:00–01:00; 2) наджелудочковая аллоритмия (короткий эпизод квадригеминии); 3) групповые наджелудочковые экстрасистолы: 1 эпизод из аберрированных экстрасистол; 4) одиночные желудочковые экстрасистолы мономорфные в непатологическом количестве: 7, с частотой 0–1 в час; 5) парные мономорфные желудочковые экстрасистолы: 4. Пауз, блокад не зарегистрировано. Достоверных ишемических изменений процессов реполяризации не выявлено.

Результаты ЭхоКГ от 05.03.2021 г.: размеры полостей сердца и крупных сосудов в пределах должных величин. Миокард не утолщен. Зон локальной гипо/акинезии не выявлено. Клапанный аппарат морфологически не изменен. Правые камеры сердца не расширены. Признаков легочной гипертензии нет. Общая сократительная способность сердца сохранена. Диастолическая функция не нарушена. По сравнению с ЭхоКГ от 04.06.2019 г. – без существенной динамики.

Полный диагноз в настоящее время у больной выглядит так: «Гипертоническая болезнь III ст. АГ 1, риск ССО 4, ХСН IIa ст., II ф. кл. (NYHA). Анемия легкой степени тяжести. Полиморфизм в гене фактора XII, ассоциированный с повышенным риском тромбообразования. Гипергомоцистеинемия, компенсированная медикаментозно. Состояние после рецидивировавшей тромбоэмболии. Массивная тромбоэмболия ствола легочной артерии от 16.09.2013. Системный тромболизис от 16.09.2013. ОССН, кардиогенный шок 16.09.2013. Ревизия правого предсердия, правого желудочка, тромбэктомия из ствола легочной артерии в условиях ИК от 16.09.2013. Установка кава-фильтра от 16.09.2013. ХСН II ф. кл. (NYHA). Наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия. Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия».

Больная продолжает работать медицинской сестрой, не является инвалидом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, после массивной ТЭЛА с развитием обструктивного шока, потребовавшей реанимационных мероприятий, ИВЛ, тромболизиса и тромбэктомии оперативным путем, возможно последующее многолетнее безрецидивное течение с хорошей компенсацией вентилиционно-перфузионных расстройств у пациентки с врожденной тромбофилией и гормональной контрацепцией в ходе приема ривароксабана и Ангиовита как базовой терапии.



Поступила / Received 20.08.2021

Поступила после рецензирования / Revised 06.09.2021

Принята в печать / Accepted 07.09.2021

Список литературы

- Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.J., Harjola V.P. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respiratory J.* 2020;41(4):543–603. <https://doi.org/10.1183/13993003.01647-2019>.
- Kearon C., Akl E.A., Ornelas J., Blaivas A., Jimenez D., Bounameaux H. et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;149(2):315–352. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>.
- Лобастов К.В. Современные подходы к определению длительности антикоагулянтной терапии венозных тромбоэмболических осложнений. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2019;5(5):94–103. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201905194>.
- Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G., Danchin N., Fitzmaurice D., Galiè N. et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2014;35:3033–3069. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu283>.
- Соболева Е.В. Гомоцистеинемия как мишень терапевтического воздействия у больных ишемической болезнью сердца. Эффекты симvastатина. *PMЖ.* 2007;2(2):58–63. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Gomocisteinemiya_kak_misheny_terapevticheskogo_vozdeystviya_u_bolnyh_ishemicheskoy_boleznyu_serdca_Effekty_simvastatina/.
- Falcon C., Cattaneo O., Panzeri D., Martinelli I., Mannucci P.M. High prevalence of hyperhomocyst(e)inemia in patients with juvenile venous thrombosis. *Arterioscler Thromb.* 1994;14(7):1080–1083. <https://doi.org/10.1161/01.atv.14.7.1080>.
- Hainaut P., Jaumotte C., Verhelst D., Wallemacq P., Gala J.L., Lavenne E. et al. Hyperhomocysteinemia and venous thromboembolism: a risk factor more prevalent in the elderly and in idiopathic cases. *Thromb Res.* 2002;106(2):121–125. [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(02\)00096-8](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(02)00096-8).
- Aujesky D., Roy P.M., Verschuren F., Righini M., Osterwalder J., Egloff M. et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 2011;378:41–48. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60824-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60824-6).
- Brattstrom L., Israelsson B., Jeppson J.-O., Hultberg B.L. Folic acid – an innocuous means to reduce plasma homocysteine. *Scand J Clin Lab Invest.* 1988;48(3):215–221. <https://doi.org/10.3109/00365518809167487>.
- Kuch B., Bobak M., Fobker M., Junker R., von Eckardstein A., Marmot M., Hense H.W. Association between homocysteine and coagulation factors – a cross-sectional study in two populations of Central Europe. *Atherosclerosis.* 2001;103(4):265–273. [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(01\)00321-8](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(01)00321-8).
- Den Heijer M., Koster T., Blom H., Bos G.M., Briet E., Reitsma P.H. et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1996;334(12):759–762. <https://doi.org/10.1056/NEJM199603213341203>.
- Zondag W., Kooiman J., Klok F.A., Dekkers O.M., Huisman M.V. Outpatient versus inpatient treatment in patients with pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Respir J.* 2013;42(1):134. <https://doi.org/10.1183/09031936.00093712>.
- Aklog L., Williams C.S., Byrne J.G., Goldhaber S.Z. Acute pulmonary embolism: a contemporary approach. *Circulation.* 2002;105(12):1416. [https://doi.org/10.1016/s1062-1458\(02\)00836-x](https://doi.org/10.1016/s1062-1458(02)00836-x).
- Leacche M., Unic D., Goldhaber S.Z., Rawn J.D., Aranki S.F., Couper G.S. et al. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129(5):1018–1023. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2004.10.023>.
- Dauphine C., Omari B. Pulmonary embolism for acute massive pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(4):1240–1244. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2004.08.081>.

16. McFadden P.M., Ochsner J.L. Aggressive Approach to Pulmonary Embolectomy for Massive Acute Pulmonary Embolism: A Historical and Contemporary Perspective. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(9):782–784. <https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0481>.
17. Sareyyupoglu B., Greason K.L., Suri R.M., Keegan M.T., Dearani J.A., Sundt T.M. 3rd. A more aggressive approach to emergency embolectomy for acute pulmonary embolism. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(9):785–790. <https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0250>.
18. Takahashi H., Okada K., Matsumori M., Kano H., Kitagawa A., Okita Y. Aggressive surgical treatment of acute pulmonary embolism with circulatory collapse. *Ann Thorac Surg.* 2012;94(3):785–791. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.03.101>.
19. Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S., Agnelli G., Galiè N., Pruszczyk P. et al. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2008;29(18):2276–2315. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn310>.
20. Stein P.D. Pulmonary Embolectomy. In: Stein P.D. *Pulmonary Embolism*. 2nd ed. Wiley; 2008, pp. 459–463. <https://doi.org/10.1002/9780470692042.ch93>.
21. Rosenberger P., Shernan S.K., Mihaljevic T., Eltzschig H.K. Transesophageal echocardiography for detecting extrapulmonary thrombi during pulmonary embolectomy. *Ann Thorac Surg.* 2004;78(3):862–866. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.02.069>.
22. Васильцева О.Я., Ворожцова И.Н., Лавров А.Г., Карпов Р.С. Тромбы в правых отделах сердца у пациентов с легочной эмболией и фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии*. 2018;(92):16–20. <https://doi.org/10.25760/VA-2018-92-16-20>.
23. Stein P.D. Pulmonary Embolectomy. In: Stein P.D. *Pulmonary Embolism*. 3rd ed. John Wiley & Sons, Ltd; 2016, pp. 626–633. <https://doi.org/10.1002/9781119039112.ch121>.
24. Vohra H.A., Whistance R.N., Mattam K., Kaarne M., Haw M.P., Barlow C.W. et al. Early and late clinical outcomes of pulmonary embolectomy for acute massive pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg.* 2010;90(6):1747–1752. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.08.002>.
25. Kalra R., Bajaj N.S., Arora P., Arora G., Crosland W.A., McGiffin D.C., Ahmed M.I. Surgical Embolectomy for Acute Pulmonary Embolism: Systematic Review and Comprehensive Meta-Analyses. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2017;103(3):982–990. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.11.016>.
26. Meneveau N., Sèronde M.F., Blonde M.C., Legale P., Didier-Petit K., Briand F. et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest*. 2006;129(4):1043–1050. <https://doi.org/10.1378/chest.129.4.1043>.
27. Cuculi F., Kobza R., Bergner M., Erne P. Usefulness of aspiration of pulmonary emboli and prolonged local thrombolysis to treat pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 2012;110(12):1841–1845. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.07.047>.
28. Eid-Lidt G., Gaspar J., Sandoval J., de los Santos F.D., Pulido T., González Pacheco H., Martínez-Sánchez C. et al. Combined clot fragmentation and aspiration in patients with acute pulmonary embolism. *Chest*. 2008;134(1):54–60. <https://doi.org/10.1378/chest.07.2656>.
29. Engelberger R.P., Kucher N. Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism. *Circulation*. 2011;124(19):2139–2144. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.023689>.

References

1. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.J., Harjola V.P. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respiratory J.* 2020;41(4):543–603. <https://doi.org/10.1183/13993003.01647-2019>.
2. Kearon C., Akl E.A., Ornelas J., Blaivas A., Jimenez D., Bounameaux H. et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149(2):315–352. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>.
3. Lobastov K.V. Modern approaches to determining the duration of anticoagulant therapy for venous thromboembolic complication *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2019;(5):94–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia201905194>.
4. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G., Danchin N., Fitzmaurice D., Galiè N. et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2014;35:3033–3069. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu283>.
5. Soboleva E.V. Homocysteinemia as a target of therapeutic effect in patients with coronary heart disease. Effects of simvastatin. *RMZh = RMI*. 2007;(2):58–63. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Gomocisteinemiya_kak_misheny_teraeviticheskogo_vozdeystviya_u_bolnyh_ishemicheskoy_boleznyu_serca_Effekty_simvastatina/.
6. Falcon C., Cattaneo M., Panzeri D., Martinelli I., Mannucci P.M. High prevalence of hyperhomocyst(e)inemia in patients with juvenile venous thrombosis. *Arterioscler Thromb.* 1994;14(7):1080–1083. <https://doi.org/10.1161/01.atv.14.7.1080>.
7. Hainaut P., Jaumotte C., Verhelst D., Wallemacq P., Gala J.L., Lavenne E. et al. Hyperhomocysteinemia and venous thromboembolism: a risk factor more prevalent in the elderly and in idiopathic cases. *Thromb Res.* 2002;106(2):121–125. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(02\)00096-8](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(02)00096-8).
8. Aujesky D., Roy P.M., Verschuren F., Righini M., Osterwalder J., Egloff M. et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2011;378:41–48. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60824-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60824-6).
9. Brattstrom L., Israelsson B., Jeppson J.-O., Hultberg B.L. Folic acid – an innocuous means to reduce plasma homocysteine. *Scand J Clin Lab Invest.* 1988;48(3):215–221. <https://doi.org/10.3109/00365518809167487>.
10. Kuch B., Bobak M., Fobker M., Junker R., von Eckardstein A., Marmot M., Hense H.W. Association between homocysteine and coagulation factors – a cross-sectional study in two populations of Central Europe. *Atherosclerosis*. 2001;103(4):265–273. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(01\)00321-8](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(01)00321-8).
11. Den Heijer M., Koster T., Blom H., Bos G.M., Briet E., Reitsma P.H. et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1996;334(12):759–762. <https://doi.org/10.1056/NEJM199603213341203>.
12. Zondag W., Kooiman J., Klok F.A., Dekkers O.M., Huisman M.V. Outpatient versus inpatient treatment in patients with pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Respir J.* 2013;42(1):134. <https://doi.org/10.1183/09031936.00093712>.
13. Aklog L., Williams C.S., Byrne J.G., Goldhaber S.Z. Acute pulmonary embolectomy: a contemporary approach. *Circulation*. 2002;105(12):1416. [https://doi.org/10.1016/S1062-1458\(02\)00836-X](https://doi.org/10.1016/S1062-1458(02)00836-X).
14. Leacche M., Unic D., Goldhaber S.Z., Rawn J.D., Aranki S.F., Couper G.S. et al. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129(5):1018–1023. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2004.10.023>.
15. Dauphine C., Omari B. Pulmonary embolectomy for acute massive pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(4):1240–1244. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.08.081>.
16. McFadden P.M., Ochsner J.L. Aggressive Approach to Pulmonary Embolectomy for Massive Acute Pulmonary Embolism: A Historical and Contemporary Perspective. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(9):782–784. <https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0481>.
17. Sareyyupoglu B., Greason K.L., Suri R.M., Keegan M.T., Dearani J.A., Sundt T.M. 3rd. A more aggressive approach to emergency embolectomy for acute pulmonary embolism. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(9):785–790. <https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0250>.
18. Takahashi H., Okada K., Matsumori M., Kano H., Kitagawa A., Okita Y. Aggressive surgical treatment of acute pulmonary embolism with circulatory collapse. *Ann Thorac Surg.* 2012;94(3):785–791. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.03.101>.
19. Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S., Agnelli G., Galiè N., Pruszczyk P. et al. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2008;29(18):2276–2315. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn310>.
20. Stein P.D. Pulmonary Embolectomy. In: Stein P.D. *Pulmonary Embolism*. 2nd ed. Wiley; 2008, pp. 459–463. <https://doi.org/10.1002/9780470692042.ch93>.
21. Rosenberger P., Shernan S.K., Mihaljevic T., Eltzschig H.K. Transesophageal echocardiography for detecting extrapulmonary thrombi during pulmonary embolectomy. *Ann Thorac Surg.* 2004;78(3):862–866. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.02.069>.
22. Vasil'tseva O.Ya., Vorozhtsova I.N., Lavrov A.G., Karpov R.S. Thrombi in the right cardiac chambers in patients with pulmonary embolism and atrial fibrillation. *Vestnik aritmologii = Journal of Arrhythmology*. 2018;(92):16–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.25760/VA-2018-92-16-20>.
23. Stein P.D. Pulmonary Embolectomy. In: Stein P.D. *Pulmonary Embolism*. 3rd ed. John Wiley & Sons, Ltd; 2016, pp. 626–633. <https://doi.org/10.1002/9781119039112.ch121>.
24. Vohra H.A., Whistance R.N., Mattam K., Kaarne M., Haw M.P., Barlow C.W. et al. Early and late clinical outcomes of pulmonary embolectomy for acute massive pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg.* 2010;90(6):1747–1752. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.08.002>.
25. Kalra R., Bajaj N.S., Arora P., Arora G., Crosland W.A., McGiffin D.C., Ahmed M.I. Surgical Embolectomy for Acute Pulmonary Embolism: Systematic Review and Comprehensive Meta-Analyses. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2017;103(3):982–990. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.11.016>.

26. Meneveau N., Séronde M.F., Blonde M.C., Legallery P., Didier-Petit K., Briand F. et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest*. 2006;129(4):1043–1050. <https://doi.org/10.1378/chest.129.4.1043>.
27. Cuculi F., Kobza R., Bergner M., Erne P. Usefulness of aspiration of pulmonary emboli and prolonged local thrombolysis to treat pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2012;110(12):1841. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.07.047>.
28. Eid-Lidt G., Gaspar J., Sandoval J., de los Santos F.D., Pulido T., González Pacheco H., Martínez-Sánchez C. et al. Combined clot fragmentation and aspiration in patients with acute pulmonary embolism. *Chest*. 2008;134(1):54–60. <https://doi.org/10.1378/chest.07-2656>.
29. Engelberger R.P., Kucher N. Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism. *Circulation*. 2011;124(19):2139–2144. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.023689>.

Информация об авторах:

Семиголовский Никита Юрьевич, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии (кардиореанимации), Клиническая больница №122 Северо-Западного окружного научно-клинического центра имени Л.Г. Соколова; 194291, Россия, Санкт-Петербург, проспект Культуры, д. 4; semigolovski@yandex.ru

Мазуренко Сергей Олегович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; dr_mazurenko@mail.ru

Шабалина Марина Олеговна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; marina.shabalina.1956@mail.ru

Семиголовский Савва Никитович, сердечно-сосудистый хирург, Хирургия Гранд Мед; 190031, Россия, Санкт-Петербург, пер. Спасский, д. 14/35; semigolovski@yandex.ru

Information about the authors:

Nikita Yu. Semigolovskii, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Internal Diseases Propedeutics, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Head of Resuscitation and Intensive Care Unit (Cardiac Intensive Care), Clinical Hospital No. 122 of the North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov; 4, Kultury Ave., St Petersburg, 194291, Russia; semigolovski@yandex.ru

Sergey O. Mazurenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Internal Diseases Propedeutics, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; dr_mazurenko@mail.ru

Marina O. Shabalina, Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant of Department of Internal Diseases Propedeutics, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; marina.shabalina.1956@mail.ru

Savva N. Semigolovskii, Cardiovascular Surgeon, GrandMed Surgery; 14/35, Spassky Lane, St Petersburg, 190031, Russia; semigolovski@yandex.ru

Анализ качества жизни пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, получавших инсулин деглудек, в реальной клинической практике

Л.А. Суплотова¹✉, <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>, suplotova@mail.ru

А.С. Судницына^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-1932-1686>, dr.sudnitsyna@mail.ru

Н.В. Романова³, <https://orcid.org/0000-0001-7124-1176>, n.v.romanova2014@yandex.ru

¹ Тюменский государственный медицинский университет; 625000, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

² Областная клиническая больница № 1; 625023, Россия, Тюмень, ул. Котовского, д. 55

³ Областная клиническая больница № 2; 625039, Россия, Тюмень, ул. Мельникайте, д. 75

Резюме

Введение. Долгосрочный и качественный гликемический контроль предотвращает развитие сосудистых осложнений сахарного диабета (СД) 1-го типа и улучшает прогноз заболевания, существенно увеличивая продолжительность жизни. Снижение качества жизни (КЖ) пациентов с СД 1-го типа ассоциировано с развитием осложнений СД, состоянием углеводного обмена. В связи с доказанными преимуществами использования показателей времени нахождения в диапазонах гликемии (TIR, TAR, TBR) изучение их ассоциаций с КЖ пациентов с СД 1-го типа при переходе с аналоговых инсулинов длительного действия на инсулин деглудек представляет особый интерес.

Цель. Оценить качество жизни пациентов с сахарным диабетом 1-го типа при переводе с аналогов длительного действия на инсулин деглудек в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. Исследование спланировано как проспективное, одноцентровое, неконтролируемое. Набор пациентов с СД 1-го типа, не достигших целевых значений контроля углеводного обмена, находящихся на терапии аналоговыми инсулинами длительного и ультракороткого действия, осуществлялся по критериям соответствия. Расчет TIR, TAR, TBR проводился на основании данных профессионального непрерывного мониторингирования уровня глюкозы и самоконтроля уровня глюкозы крови. Для оценки КЖ использовался опросник Health Status Survey SF-36.

Результаты. В исследование вошли 26 пациентов, которые соответствовали критериям включения и не имели критериев исключения. Выявлены взаимосвязи TIR и TBR с параметрами КЖ на фоне терапии инсулином деглудек: с жизненной активностью, интенсивностью боли, параметром психического здоровья, что демонстрирует повышение КЖ преимущественно за счет психологического компонента здоровья.

Выводы. Перевод пациентов с СД 1-го типа с аналоговых инсулинов длительного действия на аналоговый инсулин сверхдлительного действия в амбулаторных условиях обеспечивает улучшение гликемического контроля за счет HbA_{1c} и TIR, TBR, а также повышает удовлетворенность КЖ преимущественно за счет психологического компонента здоровья.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, качество жизни, уровень HbA_{1c}, показатели времени нахождения в диапазонах гликемии, инсулин деглудек

Для цитирования: Суплотова Л.А., Судницына А.С., Романова Н.В. Анализ качества жизни пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, получавших инсулин деглудек, в реальной клинической практике. *Медицинский совет.* 2021;(14):96–103. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-96-103>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Analysis of the quality of life of patients with type 1 diabetes mellitus in real clinical practice who received insulin degludec

Lyudmila A. Suplotova¹✉, <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>, suplotova@mail.ru

Anna S. Sudnitsyna^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-1932-1686>, dr.sudnitsyna@mail.ru

Natalia V. Romanova³, <https://orcid.org/0000-0001-7124-1176>, n.v.romanova2014@yandex.ru

¹ Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625000, Russia

² Regional Clinical Hospital No. 1; 55, Kотовskiy St., Tyumen, 625023, Russia

³ Regional Clinical Hospital No. 2; 75, Melnikayte St., Tyumen, 625039, Russia

Abstract

Introduction. Long-term and high-quality glycemic control prevents the development of vascular complications of diabetes type 1 and improves the disease prognosis, significantly increasing life expectancy. A decrease in the quality of life (QOL) of patients with diabetes type 1 is associated with the disease complications development and carbohydrate metabolism status. In connection

with the proven advantages of using indicators of time spent in glycemic ranges (TIR, TAR, TBR), the study of their associations with QoL in patients with type 1 diabetes when switching from long-acting analog insulins to insulin degludec is of particular interest.

Aims. To assess the quality of life with diabetes type 1 when switching from long-acting analogs to insulin degludec in real world clinical practice.

Materials and methods. The study was designed as a prospective, single-center, uncontrolled study. The recruitment of patients with diabetes type 1 who did not achieve the target values of control of carbohydrate metabolism control, who were on therapy with long-acting and ultrashort-acting analog insulin therapy, was carried out in accordance with the matching criteria. The calculation of TIR and TBR was carried out employing the data from professional continuous monitoring of glucose levels and self-monitoring of blood glucose levels. The SF-36 Health Status Survey was used to assess QoL.

Results. The study included 26 patients who met the inclusion criteria and did not have the exclusion criteria. The relationships between TIR, TBR and QoL parameters during insulin degludec therapy were revealed - with vitality, bodily pain, mental health, which demonstrates an increase in QoL mainly due to the mental component of health.

Conclusions. Switching patients with type 1 diabetes from long-acting analog insulins to ultra-long-acting analog insulin on an outpatient basis provides an improvement in glycemic control due to HbA_{1c} and TIR, TBR, and also increases QoL satisfaction, mainly due to the mental component of health.

Keywords: diabetes type 1, quality of life, HbA_{1c}, indicators of time in ranges, insulin degludec

For citation: Suplotova L.A., Sudnitsyna A.S., Romanova N.V. Analysis of the quality of life of patients with type 1 diabetes mellitus in real clinical practice who received insulin degludec. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(14):96–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-96-103>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВЕДЕНИЕ

Несмотря на внедрение новых инновационных технологий в лечение (использование аналоговых инсулинов, помповая инсулинотерапия) и мониторинг состояния углеводного обмена (системы для непрерывного мониторинга уровня глюкозы), у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го типа в повседневной жизни возникают трудности в достижении и удерживании целевых показателей гликемического контроля.

По данным Федерального регистра сахарного диабета (ФРСД) Российской Федерации (РФ) остается высоким количество пациентов вне целевых показателей углеводного обмена [1]. В 2018 г. количество пациентов с СД 1-го типа в РФ, достигших целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) < 7,0%, составило 34,7%, 65,3% находились вне целевого уровня, 20,7% имели уровень выше 9,0%. При анализе данных ФРСД по уровню HbA_{1c} нужно учитывать, что охват обследованием составил лишь 51% пациентов [1], при этом в базу регистра наряду с лабораторно измеренными вводятся и расчетные (eA_{1c}) по уровню гликемии показатели. Согласно литературным данным, расчетные показатели (eA_{1c}) ниже лабораторно исследованных уровней HbA_{1c} [2], соответственно, можно предположить, что реальная ситуация по достижению целевого уровня гликемии намного хуже регистрируемой. Достижение и поддержание качественного гликемического контроля необходимы для предотвращения микро- и макрососудистых осложнений заболевания, что в дальнейшем ориентировано на продление жизни, а также сохранение оптимального качества жизни (КЖ). На сегодняшний день установлено, что КЖ у пациентов с СД ассоциировано с развитием осложнений заболевания, лабораторными (HbA_{1c}) и расчетными показателями, полученными на основании данных непрерывного мониторинга уровня глюкозы и самоконтроля уровня глюкозы крови.

J.R. Almagro et al. при использовании валидированной испаноязычной версии опросника КЖ при СД выявили, что восприятие КЖ, связанного со здоровьем, постепенно снижается по мере ухудшения гликемического контроля и прогрессирования осложнений заболевания [3]. С. Arditi et al. при использовании специфического опросника оценки КЖ (Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life) у пациентов с СД определили, что хронические сосудистые осложнения ($p < 0,05$) и значения HbA_{1c} ($p < 0,01$) при СД 1-го и 2-го типов отрицательно коррелировали с параметрами КЖ [4]. Также в исследовании N. Al-Taie et al. показана слабая отрицательная ассоциация между параметрами КЖ при использовании инструмента оценки КЖ Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization Quality of Life-BREF) и HbA_{1c} ($p < 0,05$) у пациентов с СД 1-го и 2-го типов [5]. Напротив, ряд авторов сообщает об отсутствии взаимосвязей некоторых показателей контроля гликемии с параметрами КЖ [6–9].

С внедрением непрерывного мониторинга уровня глюкозы (НМГ) у исследователей и докторов реальной клинической практики появился новый инструмент для динамического контроля состояния углеводного обмена у пациентов СД. В 2019 г. утверждены рекомендации к Международному консенсусу о времени нахождения в целевом диапазоне, в которых предложено использование десяти стандартизированных показателей оценки состояния углеводного обмена [10]. Ключевая роль отведена показателям времени нахождения в диапазонах гликемии: время нахождения выше целевого диапазона – TAR (time above range, %), время нахождения в целевом диапазоне – TIR (time in range, %), время нахождения ниже целевого диапазона – TBR (time below range, %) в связи с простотой и удобством в расчете и понимании, а также с установленной связью с микро- и макрососудистыми осложнениями СД [10–13]. R.M. Goldenberg et al. сравнивали TIR у пациентов с СД 2-го типа ($n = 498$), находящихся

на терапии инсулинами деглудек и гларгин 100, показав, что инсулин деглудек по сравнению с гларгином 100 имел большее значение TIR и снижал ночное (от 00:00 до 06:00 ч) значение TBR у пациентов с СД 2-го типа [14].

Таким образом, интересно знать, возможно ли на инсулине сверхдлительного действия в реальной клинической практике у пациентов СД 1-го типа улучшить гликемический контроль, увеличить время нахождения в целевом диапазоне, снизить время нахождения ниже целевого диапазона и улучшить показатели КЖ.

Цель – оценить качество жизни пациентов с сахарным диабетом 1-го типа при переводе с аналогов длительного действия на инсулин деглудек в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование спланировано как проспективное, одноцентровое, неконтролируемое. Набор пациентов с СД 1-го типа, не достигших целевых значений контроля углеводного обмена, находящихся на терапии аналоговыми инсулинами длительного и ультракороткого действия, осуществлялся по критериям соответствия. В исследовании было предусмотрено 3 визита с контролем пациентов через 3 и 6 мес. Первый визит включал заполнение анкеты участников исследования (демографические показатели, данные анамнеза, результаты лабораторных исследований), проведение общеклинического (сбор жалоб и анамнеза, объективный клинический осмотр), антропометрического (измерение роста, веса, расчет ИМТ) и лабораторного исследований, установление системы профессионального непрерывного мониторинга уровня глюкозы (ПНМГ), заполнение опросника о КЖ Health Status Survey SF-36. Через 6 дней после снятия сенсора для ПНМГ и анализа полученных данных пациенты переводились на аналоговый инсулин сверхдлительного действия деглудек (Тресиба®). Пациентам проводилось инструктирование по использованию инсулиновой шприц-ручки и правилам титрации согласно инструкции по медицинскому применению. Титрование дозы инсулина деглудек осуществлялось в амбулаторных условиях 1 раз в неделю на основании данных трех предшествующих измерений глюкозы плазмы натощак. На втором (через 3 мес.) и третьем (через 6 мес.) визитах осуществлялся контроль, который включал заполнение анкеты участника исследования, проведение общеклинического, антропометрического и лабораторного исследований, заполнение опросника о КЖ SF-36, ПНМГ с последующей оценкой полученных данных.

Критерии соответствия. В исследование включены пациенты с СД 1-го типа в возрасте 18 лет и старше с длительностью заболевания более 1 года, получающие терапию аналоговыми инсулинами (гларгин 100, детемир, аспарт, лизпро, глулизин), не достигшие целевых показателей контроля углеводного обмена. СД 1-го типа верифицирован согласно диагностическим критериям СД и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999–2013). Из исследова-

ния исключались пациенты с другими типами СД, в возрасте младше 18 лет, длительностью заболевания менее 1 года, тяжелыми соматическими, онкологическими и психическими заболеваниями, а также имеющие противопоказания для установки сенсора ПНМГ: отсутствие участков кожи, подходящих для установки сенсора, негативное поведение пациентов, аллергия на компоненты лейкопластыря или сенсора, отсутствие возможности или желания проводить регулярный самоконтроль гликемии.

Участники исследования. В исследование включены 26 пациентов, которые соответствовали критериям включения и не имели критериев исключения, из них 88,5% составляли женщины и 11,5% – мужчины в возрасте 35,0 лет [29,0; 42,0] с длительностью заболевания 19,5 лет [11,0; 25,0], заболевшие СД в детском или подростковом возрасте (табл. 1).

Исходно 42,3% пациентов имели избыточную массу тела (ИМТ > 24,9 кг/м²) и ожирение 1-й степени – 3,8% (ИМТ = 30,0 кг/м² и более). В динамике отмечалось снижение значений ИМТ, однако статистически значимых различий не установлено, при этом на третьем визите отмечались уменьшение доли пациентов с избыточной массой тела (до 38,5%) и отсутствие пациентов с ожирением.

У обследованных пациентов имелись поздние микро-сосудистые осложнения диабета разной степени выраженности: диабетическая ретинопатия обнаружена в 53,8% случаях, преимущественно непролиферативная форма (71,4%), хроническая болезнь почек 1–3-й стадий – 15,4%, периферическая нейропатия – 50%. Наиболее часто у пациентов с СД 1-го типа встречалась сенсорная форма периферической нейропатии (84,6%).

Условия проведения

Набор материала осуществлен на базе областной клинической больницы № 2 Тюмени.

Описание медицинского вмешательства

Все исследования проводились после подписания пациентами информированных согласий.

У пациентов проведено определение антропометрических данных: измерены рост и масса тела на электронных

● **Таблица 1.** Общая характеристика пациентов с сахарным диабетом 1-го типа

● **Table 1.** General characteristics of patients with type 1 diabetes mellitus

Показатель	Значение (n = 26)
Возраст, лет, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	35,0 [29,0; 42,0]
Пол:	
Мужчины, %	11,5
Женщины, %	88,5
Длительность СД, лет, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	19,5 [11,0; 25,0]
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q ₁ ; Q ₃]	23,4 [21,9; 27,2]
HbA _{1c} , %	8,2 [7,5; 9,2]

медицинских весах и ростомере Seca 285. Медицинское оборудование соответствует требованиям ГОСТ Р 50267.0–92 (МЭК 601–1–88). Также был рассчитан индекс массы тела (ИМТ), который определялся как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах ($\text{кг}/\text{м}^2$).

Для оценки углеводного обмена исследован уровень HbA_{1c} с применением метода, сертифицированного в соответствии с Национальной программой стандартизации (National Glycohemoglobin Standardization Program – NGSP).

ПНМГ выполнялось с использованием устройства iPro2 Medtronic в течение 6 дней. Измерения уровня глюкозы интерстициальной жидкости осуществлялись каждые 5 мин. Сенсор вводился в подкожно-жировую клетчатку. Самоконтроль уровня глюкозы крови (СГК) проводился пациентом не менее 4 раз в сутки с помощью индивидуальных портативных глюкометров, которые соответствовали ГОСТ Р ИСО 15197–2015 по аналитической и клинической точности.

TIR был определен как процент времени нахождения в целевом диапазоне значений глюкозы 3,9–10,0 ммоль/л в течение 24-часового периода, TBR – в диапазоне значений менее 3,9 ммоль/л, TAR – в диапазоне значений более 10,0 ммоль/л на основании данных Международного консенсуса о времени нахождения в целевом диапазоне [10]. Для анализа показателей TIR, TAR, TBR по данным ПНМГ использовалась программа Medtronic CareLink iPro2. Процент времени нахождения в диапазонах гликемии по данным СГК был рассчитан в программе Microsoft Excel 2010 при помощи внесенных вручную формул:

$\text{TAR} = \frac{\text{количество измерений гликемии более } 10,0 \text{ ммоль/л}}{\text{количество общих измерений}} \times 100\%$, (1)

$\text{TBR} = \frac{\text{количество измерений гликемии менее } 3,9 \text{ ммоль/л}}{\text{количество общих измерений}} \times 100\%$, (2)

$\text{TIR} = 100 - \% \text{TAR} - \% \text{TBR}$. (3)

Пациенты заполняли неспецифический опросник качества жизни Health Status Survey SF-36, который состоял из 36 пунктов, сгруппированных в восемь шкал, включающих оценку физического функционирования (Physical Functioning – PF), ролевую деятельность (Role-Physical Functioning – RP), телесную боль (Bodily Pain – BP), общее здоровье (General Health – GH), жизнеспособность (Vitality – VT), социальное функционирование (Social Functioning – SF), эмоциональное состояние (Role-Emotional – RE) и психическое здоровье (Mental Health – MH). Показатели каждой шкалы варьировались от 0 до 100, где 100 – это полное здоровье. Все шкалы формируют два показателя – душевное и физическое благополучие. Результаты представлены в виде оценок в баллах, более высокая оценка соответствует более высокому уровню качества жизни.

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено комитетом по этике при Тюменском государственном медицинском университете от 2 марта 2019 г. (выписка из протокола № 83).

Статистический анализ

Материалы исследования статистически обработаны с применением пакета прикладных программ IBM SPSS

Statistics (версия 26, США), программы для работы с электронными таблицами Microsoft Office Excel 2010. Выборка была проверена на нормальность распределения по методу Шапиро – Уилка ($n < 60$). При непараметрическом распределении данных для описания переменных использовались медиана (Me), интерквартильный размах (Q_1 ; Q_3), при нормальном распределении показателей среднее значение (M), стандартное отклонение (SD), доверительный интервал (95% ДИ). Также результаты представлены в виде абсолютных чисел, процента распределения. Корреляционный анализ при непараметрическом распределении данных осуществлялся при использовании коэффициента корреляции Спирмена, при параметрическом – коэффициента корреляции Пирсона. Теснота связи оценивалась следующим образом (r_{xy} – коэффициент корреляции): $r_{xy} < 0,3$ – связь слабая, $0,3 \leq r_{xy} < 0,7$ – связь средней силы, $0,7 \leq r_{xy}$ – связь сильная. Для сравнения двух связанных групп при непараметрическом распределении данных использовался критерий Уилкоксона, трех связанных групп – критерий Фридмана. Критерием статистической достоверности полученных результатов считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$. Для составления литературного списка использовался библиографический менеджер Mendeley компании Elsevier.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Динамика доз базального инсулина

Все пациенты исходно получали базис-болюсную инсулинотерапию в режиме множественных инъекций инсулина: базальный – гларгин 100 или детемир, болюсный – аспарт, глулизин, лизпро. В табл. 2 и 3 представлено распределение суточных доз в зависимости от вида базального и прандиального инсулинов исходно и в динамике.

После перевода пациентов на инсулин деглудек через 3 мес. отмечалось статистически значимое снижение общей дозы базальных инсулинов в сутки, как с учетом, так и без учета массы тела ($p_1 = 0,035$, $p_2 = 0,028$), при этом общая доза болюсного инсулина оставалась преж-

● **Таблица 2.** Распределение суточных доз в зависимости от вида базального инсулина исходно и после перевода на инсулин деглудек, Me [Q_1 ; Q_3]

● **Table 2.** Distribution of daily doses depending on the type of basal insulin at the baseline and after switching the patients to insulin degludec, Me [Q_1 ; Q_3]

Период, препарат	Общая доза базального инсулина, ЕД/сут	p	Общая доза базального инсулина, ЕД/кг/сут	p
Исходно: гларгин 100 (n = 16), детемир (n = 10)	18,0 [16,0; 25,0]	–	0,4 [0,24; 0,42]	–
Через 3 месяца: деглудек (n = 26)	15,0 [13,0; 26,0]	0,035*	0,2 [0,25; 0,35]	0,028*
Через 6 месяцев: деглудек (n = 26)	16,0 [13,0; 24,0]	0,089	0,2 [0,25; 0,33]	0,048*

Примечание. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

ней. Снижение дозы инсулина деглудек отмечалось у 70,8% (без учета массы тела) и у 66,7% (с учетом массы тела) участников исследования. Также установлено снижение общей дозы базального инсулина в зависимости от массы тела при третьем визите ($p = 0,048$).

Согласно данным *табл. 3* после перевода пациентов на инсулин деглудек наблюдалось некоторое снижение суточной дозы болюсных инсулинов, однако выявленные изменения статистически не значимы.

Динамика структуры эпизодов гипогликемии

На первом визите все пациенты отмечали эпизоды легких гипогликемий с разной частотой в течение месяца: до 10 – 8 (30,8%), 11–20 – 6 (23,0%), 21–30 – 8 (30,8%), более 30 – 4 (15,4%), что являлось одним из критериев для назначения инсулина сверхдлительного действия. Исходно о тяжелых гипогликемиях сообщили 3 (11,5%) пациента, о вызовах бригады скорой медицинской помощи – 2 (7,7%), неотложных госпитализаций не было. В динамике на втором визите на фоне терапии инсулином деглудек отмечался тренд на снижение частоты эпизодов общих легких гипогликемий. За период исследования 6 дней, предшествующих второму визиту, эпизоды гипогликемий регистрировались со следующей частотой: 0 – 1 (5,9%), 1–10 – 7 (41,2%), 11–20 – 7 (41,2%), 21–30 – 2 (11,8%), более 30 – 0 (0%). На третьем визите (через 6 мес.) частота гипогликемий за 6 дней, предшествующих визиту, составила: 0 – 1 (3,8%), 1–10 – 21 (80,8%), 11–20 – 4 (15,4%), 21–30 – 0 (0%), более 30 – 0 (0%). После перевода пациентов на терапию инсулином деглудек случаев тяжелых гипогликемий не зарегистрировано.

Основные результаты исследования

Динамика HbA_{1c}

Уровень HbA_{1c} исходно составил 8,2% [7,5; 9,2], через 3 мес. проводимой терапии – 7,2% [6,9; 8,4], через 6 мес. – 7,4% [6,8; 8,4], при сравнительном анализе статистически значимых различий не установлено ($p = 0,189$) (*рис. 1*).

При рассмотрении структуры HbA_{1c} в динамике отмечалось увеличение доли пациентов с HbA_{1c} менее 7,0% с 11,5 до 30,8% за счет уменьшения в диапазонах 7,0–9,0 и более 9,0% (с 43,3 до 38,4% и с 46,2 до 30,8% соответственно). Распределение долей участников исследования в зависимости от уровня HbA_{1c} представлено на *рис. 2*.

Время нахождения в диапазонах гликемии

Все пациенты с СД 1-го типа исходно в соответствии с новыми нормативами показателей времени нахождения в диапазонах гликемии, предложенными в 2019 г. Международным консенсусом о времени нахождения в целевом диапазоне [10], находились вне целевого диапазона. Время нахождения выше целевого диапазона (TAR) соответствовало 25,5% [16,0; 45,0] при рекомендованном нормативе < 25%; время нахождения в целевом диапазоне (TIR) – 45,5% [37,0; 61,0] при нормативе > 70%; время нахождения ниже целевого диапазона (TBR) – 11,5% [5,0; 15,0] при нормативе < 4% (*табл. 4*).

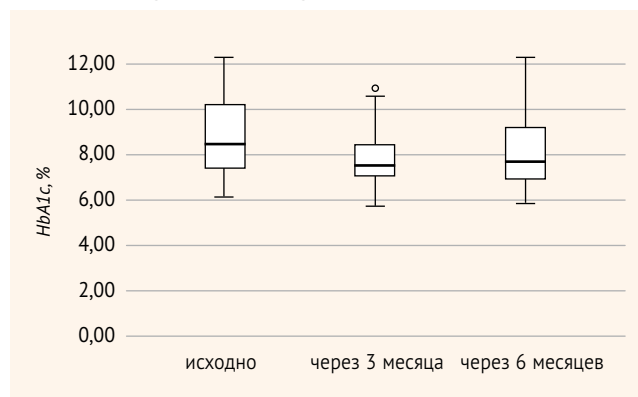
● **Таблица 3.** Распределение суточных доз болюсного инсулина исходно и после перевода на инсулин деглудек, Me [Q_1 ; Q_3]

● **Table 3.** Distribution of daily doses of bolus insulin at the baseline and after switching the patients to insulin degludec, Me [Q_1 ; Q_3]

Период	Общая доза болюсного инсулина, ЕД/сут	p	Общая доза болюсного инсулина, ЕД/кг/сут	p
Исходно	24,0 [15,5; 30,0]	–	0,35 [0,24; 0,45]	–
Через 3 месяца	19,5 [16,5; 24,5]	0,753	0,34 [0,26; 0,40]	0,433
Через 6 месяцев	20,0 [13,5; 30,0]	0,441	0,34 [0,23; 0,47]	0,180

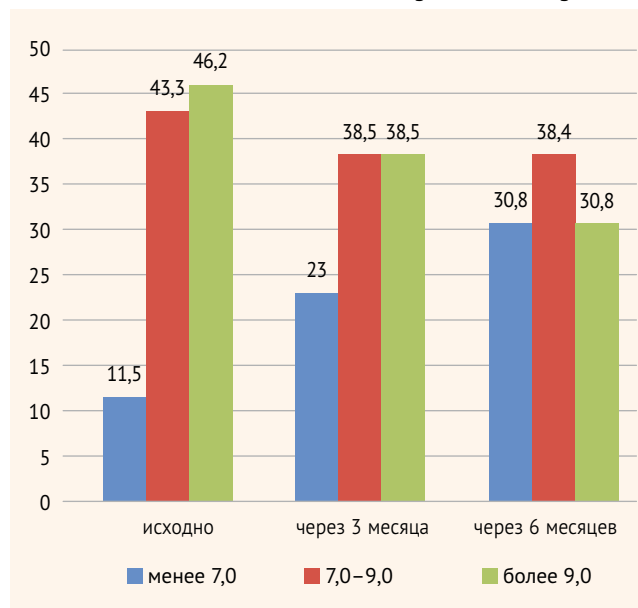
● **Рисунок 1.** Динамика показателей гликированного гемоглобина (%) пациентов с сахарным диабетом 1-го типа исходно и после перевода на инсулин деглудек

● **Figure 1.** Changes in glycated hemoglobin levels (%) in patients with type 1 diabetes mellitus at the baseline and after switching to insulin degludec



● **Рисунок 2.** Распределение долей пациентов с сахарным диабетом 1-го типа в зависимости от уровня гликированного гемоглобина исходно и после перевода на инсулин деглудек

● **Figure 2.** Distribution of patients with type 1 diabetes mellitus in percentages according to the glycated hemoglobin levels at the baseline and after switching to insulin degludec



Из табл. 4 следует, что в динамике по данным ПНМГ на фоне проводимой терапии отмечались увеличение TIR на 8,5%, снижение TBR до 10%, однако статистически значимых различий не установлено, при этом у 76,9% пациентов время нахождения ниже целевого диапазона сократилось.

В исследовании дополнительно выполнялся расчет показателей времени нахождения в диапазонах гликемии методом самоконтроля уровня глюкозы крови (СГК). При сравнительном анализе TIR, TAR, TBR в зависимости от метода оценки (ПНМГ и СГК) статистически значимых различий не установлено.

Динамика параметров качества жизни

В табл. 5 представлен сравнительный анализ параметров КЖ у пациентов с СД 1-го типа в динамике.

Установлено, что у пациентов с СД 1-го типа на фоне введения инсулина деглудек достоверно улучшился пси-

хологический компонент здоровья (MNH) как при втором визите ($p = 0,032$), так и при третьем ($p = 0,048$), а также параметр ролевого эмоционального функционирования (RE) ($p_1 = 0,005$, $p_2 = 0,006$) и физического функционирования (RP) при втором визите ($p = 0,033$). При втором визите отмечалось увеличение параметра психического здоровья (MH) ($p = 0,023$). Физический компонент здоровья увеличился через 3 мес. с $45,4 \pm 10,1$ до $49,0 \pm 5,8$ с последующим снижением показателя через 6 мес., однако эти изменения не имели статистической значимости ($p = 0,085$).

В исследовании выполнен корреляционный анализ между показателями времени нахождения в диапазонах гликемии (TIR, TAR, TBR) по данным ПНМГ, СГК и КЖ у пациентов с СД 1-го типа в динамике. Установлено, что исходно TBR по данным ПНМГ и СГК имели обратную средней силы корреляцию с параметром психического

● **Таблица 4.** Показатели времени нахождения в диапазонах гликемии, полученные при использовании профессионального непрерывного мониторинга уровня глюкозы в зависимости от базального инсулина, исходно и в динамике, Ме [Q_1 ; Q_3]

● **Table 4.** Time points within the glycemia ranges obtained using professional Continuous Glucose Monitoring (CGM) depending on the basal insulin at the baseline and over time, Me [Q_1 ; Q_3]

Период, препарат	TIR, %	p	TAR, %	p	TBR, %	p
Исходно: гларгин 100, детемир (n = 26)	45,5 [37,0; 61,0]	–	25,5 [16,0; 45,0]	–	11,5 [5,0; 15,0]	–
Через 3 месяца: деглудек (n = 26)	67,0 [60,0; 78,0]	0,448	15,0 [11,0; 27,0]	0,155	10,0 [7,0; 19,0]	0,569
Через 6 месяцев: деглудек (n = 26)	54,0 [46,0; 65,5]	0,494	34,0 [17,0; 49,0]	0,257	10,0 [6,0; 12,0]	0,274

● **Таблица 5.** Сравнительный анализ параметров качества жизни у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа исходно и после перевода на инсулин деглудек

● **Table 5.** Comparative analysis of the quality-of-life parameters in patients with type 1 diabetes mellitus at the baseline and after switching to insulin degludec

Параметры качества жизни	Исходно, (n = 26)	Через 3 месяца, (n = 26)	p	Через 6 месяцев, (n = 26)	p
Физический компонент здоровья					
Физическое функционирование, PF Ме [Q_1 ; Q_3]	85,0 [75,0; 95,0]	95,0 [85,0; 100,0]	0,231	87,5 [65,0; 95,0]	0,337
Ролевое физическое функционирование, RP Ме [Q_1 ; Q_3]	50,0 [0,0; 100,0]	100,0 [75,0; 100,0]	0,033*	62,5 [25,0; 100,0]	0,101
Интенсивность боли, BP Ме [Q_1 ; Q_3]	62,0 [51,0; 100,0]	79,0 [56,5; 100,0]	0,315	56,5 [51,0; 84,0]	0,333
Общее состояние здоровья, GH Ме [Q_1 ; Q_3]	52,0 [35,0; 60,0]	52,0 [30,0; 69,5]	0,716	52,0 [27,5; 62,0]	0,888
Психологический компонент здоровья					
Жизненная активность, VT M \pm SD/95% ДИ	56,3 \pm 16,6/ 49,2–63,3	56,3 \pm 13,2/ 49,2–63,3	0,989	57,5 \pm 15,2/ 49,4–65,6	0,963
Социальное функционирование, SF M \pm SD/95% ДИ	51 \pm 15,3/ 44,7–57,3	53,1 \pm 9,7/ 48,0–58,3	0,767	50,8 \pm 9,6/ 45,6–55,9	0,834
Ролевое эмоциональное функционирование, RE Ме [Q_1 ; Q_3]	66,7 [0,0; 66,7]	100,0 [66,7; 100,0]	0,005*	100,0 [66,7; 100,0]	0,006*
Психическое здоровье, MH M \pm SD/95% ДИ	58,6 \pm 17,8/ 51,2–65,9	70,5 \pm 13,1/ 63,5–77,5	0,023*	63,3 \pm 15,9/ 56,1–70,4	0,062
Физический компонент здоровья, PH M \pm SD/95% ДИ	45,4 \pm 10,1/ 41,2–49,	49,0 \pm 5,8/ 45,9–52,2	0,166	43,6 \pm 8,1/ 39,2–48,2	0,085
Психологический компонент здоровья, MNH M \pm SD/95% ДИ	38,9 \pm 8,7/ 35,4–42,6	44,0 \pm 6,1/ 40,8–47,3	0,032*	44,1 \pm 6,6/ 40,6–47,6	0,048*

Примечание. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

здоровья (МН) ($r_1 = -0,431$, $p_1 = 0,028$; $r_2 = -0,507$, $p_2 = 0,008$), а с интенсивностью боли (ВР) по данным СГК прямую средней силы связь ($r = 0,393$, $p = 0,047$). TIR по данным СГК имел прямую средней силы статистически значимую связь с параметром психического здоровья (МН) ($r_1 = 0,416$, $p_1 = 0,035$). Другие показатели времени нахождения в диапазонах гликемии (TIR по данным ПНМГ, TAR по данным ПНМГ и СГК) не продемонстрировали статистически значимых различий с параметрами качества жизни. На втором визите показатели времени нахождения в диапазонах гликемии не имели статистически значимых корреляций с параметрами КЖ вне зависимости от метода оценки уровня глюкозы. Показатели времени нахождения в диапазонах гликемии по данным ПНМГ имели статистически значимые различия через 6 мес. наблюдения пациентов: TIR имел прямую средней силы связь с параметром психического здоровья (МН) ($r = 0,541$, $p = 0,031$), а TBR имел обратную среднюю силы корреляцию с жизненной активностью (VT) ($r = -0,540$, $p = 0,031$).

Ограничения исследования

Важным ограничением, которое могло стать причиной недостижения статистической значимости по некоторым основным результатам нашего исследования, является немногочисленность выборки (26 чел.), что связано с приостановлением исследования в связи с карантинными мерами в отношении новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Еще одним ограничением проведенного исследования является продолжительность проведения ПНМГ в течение 6 дней, тогда как на основании рекомендаций к Международному консенсусу по времени нахождения в целевом диапазоне регламентировано использование системы для непрерывного мониторинга уровня глюкозы необходимо в течение 14 дней.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сахарный диабет 1-го типа – это хроническое, прогрессирующее, инвалидизирующее заболевание, приводящее к сокращению общей продолжительности жизни и снижающее КЖ. Жизнь с СД 1-го типа предъявляет к пациентам повышенные требования в виде необходимости проведения многократного ежедневного СГК, помимо введения инсулинов для долгосрочного сохранения здоровья, что в свою очередь снижает их КЖ [15, 16]. В работе Ю.А. Шишковой и др. установлено, что у пациентов с СД 1-го типа по сравнению со здоровыми лицами отмечалось снижение КЖ, а именно физического функционирования ($86,2 \pm 17,7$ и $91,7 \pm 14,5$ баллов) и психического здоровья ($56,5 \pm 20,0$ и $65,7 \pm 16,3$ баллов) [16]. В нашем исследовании продемонстрированы еще более низкие значения параметров КЖ пациентов с СД 1-го типа. Вероятно, полученные результаты связаны с тем, что обследованная группа состояла из довольно тяжелых амбулаторных больных с большой длительностью СД 1-го типа, наличием хронических осложнений заболевания.

Так, физический компонент здоровья составил исходно $45,4 \pm 10,1$ баллов, психологический – исходно $38,9 \pm 8,7$ баллов.

Аналоговые инсулины, особенно сверхдлительного действия, улучшают метаболический контроль, снижают риск развития гипогликемических эпизодов [17–20] и, следовательно, улучшают КЖ пациентов с СД 1-го типа. Ряд авторов, оценив влияние инсулина сверхдлительного действия деглудек на КЖ у пациентов с СД 1-го и 2-го типов, продемонстрировали значимые взаимосвязи. E. Lecumberri et al. при исследовании пациентов с СД 1-го типа ($n = 110$) использовали 3 опросника: для оценки удовлетворенности лечением (DTSQ-s), страха перед гипогликемией (HFS-II) и КЖ (EQ-5D) до изменения инсулинотерапии и через 6 мес. Установлено, что при переходе с инсулинов гларгин или детемир на деглудек улучшался метаболический контроль, повышалась удовлетворенность инсулинотерапией и улучшалось КЖ [21]. В исследовании C. Uzoigwe et al. изучена взаимосвязь КЖ пациентов с СД 2-го типа (опросники World Health Organization (Five) Well-Being Index (WHO-5) и Diabetes Distress Scale (DDS)) при переходе от базального инсулина длительного действия к использованию инсулина деглудек [22]. Продemonстрировано статистически более значимое улучшение КЖ при использовании инсулина деглудек, чем при использовании предыдущего базального инсулина длительного действия по всем оцениваемым параметрам. В нашем исследовании выявлено улучшение КЖ у пациентов с СД 1-го типа с длительным течением заболевания и наличием его сосудистых осложнений за счет психологического компонента здоровья (MNH) ($p = 0,048$).

Благодаря развитию технологий НМГ появилась возможность детального динамического изучения гликемического контроля и последующего создания новых показателей оценки состояния углеводного обмена. В связи с доказанными преимуществами в использовании TIR, TAR, TBR изучение их ассоциаций с КЖ пациентов с СД 1-го типа при переходе с аналоговых инсулинов длительного действия на инсулин деглудек представляет особый интерес. В нашем исследовании отмечалось увеличение TIR с 45,5 до 67,0%, снижение TAR – с 25,5 до 15,0 и TBR – с 11,5 до 10,0%, при этом через 6 мес. проводимой терапии инсулином деглудек установлены прямая корреляция TIR с параметром психического здоровья МН ($r = 0,541$, $p = 0,031$) и отрицательная TBR с жизненной активностью (VT) ($r = -0,540$, $p = 0,031$). Полученные результаты в части динамики времени нахождения в диапазонах гликемии сопоставимы с данными исследования R.M. Goldenberg et al., где значения TIR, полученные при использовании ПНМГ, были выше на фоне терапии инсулином деглудек в сравнении с гларгином 100 у пациентов с СД 2-го типа [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перевод пациентов с СД 1-го типа, не достигающих целевых уровней гликемии в связи с трудностью титрации дозы из-за эпизодов гипогликемии, с аналоговых

инсулинов длительного действия на инсулиновый аналог сверхдлительного действия в амбулаторных условиях повседневной врачебной практики обеспечивает дополнительные положительные преимущества в части улучшения гликемического контроля, оцененного лабо-

раторно (HbA_{1c}) и инструментально (TIR, TBR), а также повышение КЖ за счет психологического компонента здоровья (MNH).



Поступила / Received 03.08.2021
Поступила после рецензирования / Revised 18.08.2021
Принята в печать / Accepted 19.08.2021

Список литературы / References

- Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Дедов И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? *Терапевтический архив*. 2019;91(10):4–13. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000364>.
- Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Dedov I.I. Diabetes Epidemiology in Russia: What Has Changed over the Decade? *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2019;91(10):4–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000364>.
- Oriot P., Hermans M.P. "Mind the Gap Please...": Estimated vs. Measured A1c from Continuous Measurement of interstitial Glucose over a 3-Month Period in Patients with Type 1 Diabetes. *Acta clinica Belgica*. 2020;75(2):109–115. <https://doi.org/10.1080/17843286.2018.1561780>.
- Almagro R.J., Manzanares G.A., Lucendo A.J., Martinez H.A. Health-Related Quality of Life in Diabetes Mellitus and Its Social, Demographic and Clinical Determinants: A Nationwide Cross-Sectional Survey. *J Clin Nurs*. 2018;27(21–22):4212–4223. <https://doi.org/10.1111/jocn.14624>.
- Arditi C., Zanchi A., Peytremann-Bridevaux I. Health Status and Quality of Life in Patients with Diabetes in Switzerland. *Prim Care Diabetes*. 2019;13(3):233–241. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2018.11.016>.
- Al-Taie N., Maftai D., Kautzky-Willer A., Krebs M., Stingl H. Assessing the Quality of Life among Patients with Diabetes in Austria and the Correlation between Glycemic Control and the Quality of Life. *Prim Care Diabetes*. 2020;14(2):133–138. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2019.11.003>.
- Muijs L.T., Racca C., de Wit M., Brouwer A., Wieringa T.H., de Vries R. et al. Glucose Variability and Mood in Adults with Diabetes: A Systematic Review. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2021;14(4):1–11. <https://doi.org/10.1002/edm2.152>.
- Reddy M., Goddard I.F., Barnard K.D., Herrero P., Georgiou P., Thomson H. et al. Glycemic Variability and Its Impact on Quality of Life in Adults with Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2016;10(1):60–66. <https://doi.org/10.1177/1932296815601440>.
- Ayano-Takahara S., Ikeda K., Fujimoto S., Hamasaki A., Harashima S.I., Toyoda K. et al. Glycemic Variability Is Associated with Quality of Life and Treatment Satisfaction in Patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):e1–e2. <https://doi.org/10.1177/1932296815601440>.
- Penckofer S., Quinn L., Byrn M., Ferrans C., Miller M., Strange P. Does Glycemic Variability Impact Mood and Quality of Life? *Diabetes Technol Ther*. 2012;14(4):303–310. <https://doi.org/10.1089/dia.2011.0191>.
- Battellino T., Danne T., Bergenstal R.M., Amiel S.A., Beck R., Biester T. et al. Clinical Targets for continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations from the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593–1603. <https://doi.org/10.2337/dc17-1600>.
- Nathan D.M. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview. *Diabetes Care*. 2014;37(1):9–16. <https://doi.org/10.2337/dc13-2112>.
- Lu J., Ma X., Zhou J., Zhang L., Mo Y., Ying L. et al. Association of Time in Range, as Assessed by Continuous Glucose Monitoring, with Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(11):2370–2376. <https://doi.org/10.2337/dc18-1131>.
- Mayeda L., Katz R., Ahmad I., Bansal N., Batacchi Z., Hirsch I.B. et al. Glucose Time in Range and Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. *BMJ Open*. 2020;8(1):1–8. <https://doi.org/10.1136/bmjdc-2019-000991>.
- Goldenberg R.M., Aroda V.R., Billings L.K., Christiansen A.S.L., Donatsky A.M., Parvaresh Rizi E. et al. Effect of Insulin Degludec versus Insulin Glargine U100 on Time in Range: SWITCH PRO, a Crossover Study of Basal Insulin-treated Adults with Type 2 Diabetes and Risk Factors for Hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2021. <https://doi.org/10.1111/dom.14504>.
- Imayama I., Plotnikoff R.C., Courneya K.S., Johnson J.A. Determinants of Quality of Life in Adults with Type 1 and Type 2 Diabetes. *Health Qual Life Outcomes*. 2011;9(115):1–9. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-9-115>.
- Шишкова Ю.А., Мотовилин О.Г., Дивисенко С.И., Суркова Е.В., Майоров А.Ю. Качество жизни больных сахарным диабетом 1 типа молодого возраста. *Сахарный диабет*. 2010;13(4):43–47. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6056>.
- Shishkova Yu.A., Motovilov O.G., Surkova E.V., Divisenko S.I., Mayorov A.Yu. Quality of Life in Young patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2010;13(4):43–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6056>.
- Rosenstock J., Dailey G., Massi-Benedetti M., Fritsche A., Lin Z., Salzman A. Reduced Hypoglycemia Risk with Insulin Glargine: A Meta-Analysis Comparing Insulin Glargine with Human NPH Insulin in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(4):950–955. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.4.950>.
- Mauricio D., Hramiak I. Second-Generation Insulin Analogues – a Review of Recent Real-World Data and Forthcoming Head-to-Head Comparisons. *Eur Endocrinol*. 2018; 14(Suppl. 1):2–9. <https://doi.org/10.17925/ee.2018.14suppl.2>.
- Heller S., Mathieu C., Kapur R., Wolden M.L., Zinman B. A Meta-Analysis of Rate Ratios for Nocturnal Confirmed Hypoglycaemia with Insulin Degludec vs. Insulin Glargine Using Different Definitions for Hypoglycaemia. *Diabet Med*. 2016;33(4):478–487. <https://doi.org/10.1111/dme.13002>.
- Zhang X.W., Zhang X.L., Xu B., Kang L.N. Comparative safety and efficacy of insulin degludec with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol*. 2018;55(5):429–441. <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1107-1>.
- Lecumberri E., Ortega M., Iturregui M., Quesada J.A., Vázquez C., Orozco D. Quality-of-Life and Treatment Satisfaction in actual Clinical Practice of Patients with Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) and Hypoglycemia Treated with Insulin Degludec. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(6):1053–1059. <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1419172>.
- Uzoigwe C., Radin M., Hamersky C.M., DeKoven M., Holt C., Karkare S. et al. Quality of Life in Patients with Type 2 Diabetes after Switching to Insulin Degludec: Results from a cross-Sectional Survey. *Qual Life Res*. 2021;30(6):1629–1640. <https://doi.org/10.1007/s11136-020-02753-6>.

Информация об авторах:

Суплотова Людмила Александровна, д.м.н., профессор, заведующая курсом эндокринологии кафедры терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, Тюменский государственный медицинский университет; 625000, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; suplotova@mail.ru

Судницына Анна Сергеевна, аспирант кафедры терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, Тюменский государственный медицинский университет; 625000, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; врач-эндокринолог, Областная клиническая больница № 1; 625023, Россия, Тюмень, ул. Котовского, д. 55; dr.sudnitsyna@mail.ru

Романова Наталья Валерьевна, к.м.н., заведующая эндокринологическим отделением, Областная клиническая больница № 2; 625039, Россия, Тюмень, ул. Мельникайте, д. 75; n.v.romanova2014@yandex.ru

Information about the authors:

Lyudmila A. Suplotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Course of the Endocrinology, Department of Therapy with Courses of Endocrinology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625000, Russia; suplotova@mail.ru
Anna S. Sudnitsyna, Postgraduate Student of the Department of Therapy with Courses of Endocrinology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625000, Russia; Endocrinologist, Regional Clinical Hospital No. 1; 55, Kotskovskiy St., Tyumen, 625023, Russia; dr.sudnitsyna@mail.ru

Natalia V. Romanova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Endocrinology Department, Regional Clinical Hospital No. 2; 75, Melnikayte St., Tyumen, 625039, Russia; n.v.romanova2014@yandex.ru

Актуальность самоконтроля уровня глюкозы крови в аспекте профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом

Д.И. Трухан, <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>, dmitry_trukhan@mail.ru

Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

Резюме

Существует четкая связь между сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Известно, что сердечно-сосудистые заболевания у пациентов с сахарным диабетом встречаются в 2–5 раз чаще, чем у людей без диабета. Именно сердечно-сосудистые исходы являются главной причиной смертности пациентов с сахарным диабетом как у мужчин, так и у женщин. При сахарном диабете имеется высокий риск ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, артериальной гипертензии и острого нарушения мозгового кровообращения, причем у пациентов с сахарным диабетом может встречаться безболевой острый инфаркт миокарда, связанный с наличием автономной кардиальной нейропатии. Гораздо чаще при сахарном диабете встречаются различные нарушения ритма, включая пароксизмальные формы фибрилляции предсердий, увеличивающие риск смерти в 1,8–2 раза. Ведущим фактором развития сосудистых осложнений сахарного диабета является гипергликемия. Кроме этого, существенный вклад в повышение риска макрососудистых осложнений вносят ранние нарушения гликемии – нарушенная толерантность к глюкозе или нарушение гликемии натощак. Улучшение гликемического контроля обуславливает значимое снижение риска поздних макро- и микрососудистых осложнений сахарного диабета. Гликированный гемоглобин является золотым стандартом для мониторинга гликемического контроля, однако этот показатель не дает полноценной информации о ежедневных и внутрисуточных изменениях уровня глюкозы. Важное место в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом занимает регулярный самоконтроль уровня глюкозы. Кроме того, в период пандемии COVID-19 во всех согласительных документах и рекомендациях по ведению пациентов с сахарным диабетом указывается на необходимость регулярного мониторинга уровня глюкозы. Значимым аспектом технического воздействия на приверженность пациентов к самоконтролю и терапии сахарного диабета становится наличие удобной коммуникативной связи пациента и врача, в частности наличие возможности дистанционного контакта через компьютер и (или) мобильный телефон. В заключение рассмотрены возможности новой модели линейки глюкометров.

Ключевые слова: сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, профилактика, контроль уровня гликемии, самоконтроль, глюкометры, CONTOUR™ glucometers, CONTOUR™ PLUS ONE glucometer

Для цитирования: Трухан Д.И. Актуальность самоконтроля уровня глюкозы крови в аспекте профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом. *Медицинский совет*. 2021;(14):104–109. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-104-109>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Relevance of self-control of blood glucose in the aspect of prevention of cardiovascular complications in patients with diabetes mellitus

Dmitry I. Trukhan, <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>, dmitry_trukhan@mail.ru

Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia

Abstract

There is a clear link between diabetes and cardiovascular disease. It is known that cardiovascular diseases in patients with diabetes mellitus occur 2–5 times more often than in people without diabetes. It is cardiovascular outcomes that are the main cause of death in patients with diabetes mellitus in both men and women. Diabetes mellitus has a high risk of coronary heart disease, myocardial infarction, arterial hypertension and acute cerebrovascular accident, and patients with diabetes mellitus may experience painless acute myocardial infarction associated with the presence of autonomic cardiac neuropathy. Various rhythm disturbances are much more common in diabetes mellitus, including paroxysmal forms of atrial fibrillation, which increase the risk of death by 1.8–2 times. The leading factor in the development of vascular complications of diabetes mellitus is hyperglycemia. In addition, early glycemic disorders - impaired glucose tolerance or impaired fasting glycemia - make a significant contribution to the increased risk of macrovascular complications. Improving glycemic control leads to a significant reduction in the risk of late macro- and microvascular complications of diabetes mellitus. Glycated hemoglobin is the gold standard for monitoring glycemic control, but it does not provide complete information on daily and intraday changes in glucose levels. Regular self-monitoring of glucose levels is important in the prevention of cardiovascular diseases in patients with diabetes mellitus. In addition, during the COVID-19 pandemic, all consensus documents and recommendations for the management of patients with diabetes indicate

the need for regular monitoring of glucose levels. An important aspect of the technical impact on patients' adherence to self-control and diabetes therapy is the presence of a convenient communicative connection between the patient and the doctor, in particular, the possibility of contact remotely via a computer and a mobile phone. In conclusion, the possibilities of the new model of the line of blood glucose meters are considered.

Key words: diabetes mellitus, cardiovascular diseases, prevention, glycemic control, self-control, CONTOUR™ glucometers, CONTOUR™ PLUS ONE glucometer

For citation: Trukhan D.I. Relevance of self-control of blood glucose in the aspect of prevention of cardiovascular complications in patients with diabetes mellitus. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(14):104–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-104-109>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают ведущее место в структуре неинфекционной патологии взрослых, являются основной причиной преждевременной смерти и ранней инвалидизации в большинстве экономически развитых стран [1]. В Российской Федерации, по данным Росстата, смертность, обусловленная сердечно-сосудистой патологией, составляет около 55% от общего числа умерших (более полумиллиона человек). В данной категории лидируют ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 29% и цереброваскулярные заболевания (ЦЗ) – 17% [2].

При этом только 40% смертельных случаев, связанных с нарушениями в работе органов кровообращения, соотносятся с возрастными особенностями. В 60% случаев из-за подобных нарушений умирают люди, у которых сосуды и сердце, очевидно, должны быть неизношенными и крепкими [2, 3].

Сахарный диабет (СД) является группой метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов [4].

Общая численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза. Международная диабетическая федерация (International Diabetes Federation – IDF) отмечает, что в 2019 г. 1 из 11 взрослых (20–79 лет) имел СД, что составляло 463 млн чел.¹ При этом прогнозируется, что к 2045 г. СД будет страдать уже 629 млн чел. [5].

В Российской Федерации, также как и во всех странах мира, отмечается существенный рост распространенности СД. По данным федерального регистра СД, в РФ на окончание 2018 г. состояло на диспансерном учете 3,1% населения (4 584 575 чел.), из них 92% (4 238 503) – с СД 2-го типа, 6% (256 202) – с СД 1-го типа и 2% (89 870) – с другими типами СД, в т. ч. 8006 женщин с гестационным СД. Однако эти данные не представляют реальное количество пациентов, поскольку учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания [6–8]. Так, результаты масштабного российского эпидемиологического исследования

(NATION) подтверждают, что диагностируется лишь 54% случаев СД 2-го типа [9], что согласуется с данными IDF, что у 1 из 2 взрослых диабет не диагностирован².

Следовательно, реальная численность пациентов с СД в РФ составляет не менее 9 млн чел. (около 6% населения), что представляет большую угрозу в долгосрочной перспективе, поскольку значительная часть пациентов остается недиагностированной, а следовательно, имеет высокий риск развития сосудистых осложнений и не получает лечение.

К числу самых серьезных последствий глобальной эпидемии СД относятся его системные сосудистые осложнения: поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, артерий нижних конечностей, нефропатия, ретинопатия, которые непосредственно являются основной причиной инвалидизации и смертности больных СД [1, 7, 8, 10].

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ КОМОРБИДНОСТЬ: СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Существует четкая, конкретная связь между СД и ССЗ. Давно известно, что ССЗ у пациентов с СД встречаются в 2–5 раз чаще, чем у людей без диабета [7, 11]. ССЗ, а именно сердечно-сосудистые исходы, являются главной причиной смертности этих пациентов, как мужчин, так и женщин. Кроме того, при СД имеется высокий риск ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ), артериальной гипертензии (АГ) и острого нарушения мозгового кровообращения, причем у пациентов с СД может встречаться безболевой острый ИМ, связанный с наличием автономной кардиальной нейропатии. Гораздо чаще при СД встречаются различные нарушения ритма, включая пароксизмальные формы фибрилляции предсердий, увеличивающие риск смерти в 1,8–2 раза [1, 7, 8].

Особенностью клинического развития СД 2-го типа является длительное бессимптомное течение заболевания, которое создает у пациента иллюзию мнимого благополучия. К моменту постановки диагноза более 50% пациентов уже имеют поздние осложнения СД: поражение крупных и средних сосудов (макроангиопатии): АГ – 39%, ИБС; ишемическую болезнь головного мозга, инсульт – 25–30%, инфаркт – 8%; поражение сосудов ног, диабетическую стопу – 25%; пораже-

¹ International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th ed. 2019. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>.

² International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th ed. 2019. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>.

ние мелких сосудов (микроангиопатии): ретинопатию, снижение зрения – 55%; нефропатию, снижение функции почек, микроальбуминурию – 30%; протеинурию – 5–10%; поражение нервов – нейропатию – 15% [12].

Ведущим фактором развития сосудистых осложнений СД является гипергликемия. Кроме этого, существенный вклад в повышение риска макрососудистых осложнений вносят ранние нарушения гликемии – нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) или нарушение гликемии натощак (НГН), которые отражают естественное прогрессирование дисгликемии от нормального метаболизма глюкозы до развития диабетических нарушений и СД [6, 9].

Предиабет повышает риск развития СД 2-го типа и ССЗ и их неблагоприятного прогноза. В метаанализе и системном обзоре китайских ученых, в который включены 53 проспективных исследования более чем с 1,6 млн пациентов (медиана наблюдения – 9,5 лет) наличие предиабета было ассоциировано со значимым повышением риска развития комбинированного ССЗ (относительный риск (ОР) = 1,13–1,30), ИБС (ОР = 1,10–1,20), мозгового инсульта (ОР = 1,06–1,20) и общей смертности (ОР = 1,13–1,32) в сравнении с лицами с нормогликемией [13].

В американском исследовании, включавшем более 11 тыс. пациентов, наглядно продемонстрировано, что уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) в диапазоне 5,5–6,0% связан с увеличением риска развития ССЗ на 30%, мозгового инсульта – на 20%, а повышение HbA1c до следующего диапазона значений (6,0–6,5%) способствовало увеличению риска ССЗ и инсульта на 90 и 50% соответственно [14].

В настоящее время многочисленными международными клиническими исследованиями убедительно продемонстрировано, что улучшение гликемического контроля обуславливает значимое снижение риска поздних макро- и микрососудистых осложнений СД [1, 6–8, 15, 16]. В британском многоцентровом исследовании UKPDS [17] у пациентов с СД 2-го типа показано, что частота клинических осложнений была достоверно связана с гликемией. Каждое снижение обновленного среднего HbA1c на 1% (1с) было связано со снижением риска на 21% для любой конечной точки, связанной с СД (95% доверительный интервал (ДИ): 17–24, $p < 0,0001$), на 21% – для смертей, связанных с диабетом (95% ДИ: 15–27, $p < 0,0001$), 14% – для инфаркта миокарда (95% ДИ: 8–21, $p < 0,0001$) и 37% – для микрососудистых осложнений (95% ДИ: 33–41, $p < 0,0001$).

HbA1c рассматривается в качестве золотого стандарта для мониторинга гликемического контроля, и его уровень служит предиктором риска развития осложнений, связанных с СД, однако показатель не дает полноценной информации о ежедневных и внутрисуточных изменениях уровня глюкозы. Поэтому особое значение приобретает самоконтроль уровня глюкозы, который позволяет различать гипергликемию натощак, препрандиальную и постпрандиальную гипергликемию, обнаруживать отклонения уровней глюкозы крови от индивидуальных целевых значений, выявлять гипогликемию и помогать в мониторинге ее разрешения, предоставлять пациентам немедленную обратную связь о влиянии выбора пищи, физической активности и приема лекарств на гликемический контроль [1, 6–8].

В соответствии с мнением экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), большинство преждевременных смертей от ССЗ может быть предотвращено путем оптимизации образа жизни (правильный рацион питания, регулярная физическая активность и воздержание от употребления табачных изделий), контроля гликемии и максимально ранней коррекции имеющихся метаболических нарушений у лиц группы высокого риска: СД 2-го типа, АГ, атерогенной дислипидемии, ожирения, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП)³.

Однако при медикаментозной терапии, направленной на коррекцию уровня глюкозы в крови, нельзя забывать о риске развития гипогликемии. По данным UKPDS [17], ACCORD [18], ADVANCE [19], VADT [20] и ряда других, частота гипогликемических состояний составляла от 0,7 до 16% в зависимости от вида терапии. Независимо от тяжести гипогликемии они увеличивают частоту госпитализаций и затраты на лечение СД, приводят к развитию сердечно-сосудистых катастроф, снижению качества жизни больных, увеличению массы тела, развитию когнитивного дефицита и (или) деменции, судорожного синдрома, а также способствуют увеличению риска травматизма [21–25].

ВЫБОР ГЛЮКОМЕТРА ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ

Самоконтроль уровня глюкозы в крови является наиболее эффективным для пациентов, заинтересованных в улучшении контроля за своим заболеванием и его прогнозом [25–31]. Результаты самоконтроля, проводимого в домашних условиях, позволяют лечащему врачу оптимально использовать их для предотвращения гипогликемии, подбора и коррекции терапии, достижения индивидуальных целевых показателей, регулирования режима питания, уровня физической активности, профилактики ССЗ.

Самостоятельное мониторирование уровня глюкозы возможно с помощью глюкометров, к которым предъявляются жесткие требования: он должен быть прост в использовании, удобен, должен быстро и достоверно измерять уровень глюкозы. Глюкометры CONTOUR™ компании Ascensia относятся к числу наиболее популярных и широко используемых на российском рынке медицинских изделий [24, 26–34].

Самоконтроль гликемии пациентам с СД необходимо проводить регулярно [31]. Важным аспектом технического воздействия на приверженность пациентов к самоконтролю и терапии СД становится наличие удобной коммуникативной связи врача и пациента, в частности наличие возможности дистанционного контакта через компьютер и (или) мобильный телефон. К современным методикам дистанционного контроля за симптомами СД и своевременного консультирования пациента стали мобильные приложения, позволяющие как пациенту, так и врачу отслеживать уровень глюкозы, пульс, АД, физическую активность, качество сна.

Новой моделью линейки глюкометров CONTOUR™ является глюкометр CONTOUR™ PLUS ONE (Контур™ Плюс Уан), который посредством Bluetooth легко соединяется с русско-

³ ВОЗ. 10 ведущих причин смерти в мире. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.

язычным приложением CONTOUR™ DIABETES (Контур™ Диабетис), регистрирующим все измеренные глюкометром показатели уровня глюкозы в крови, тем самым помогая более эффективно контролировать диабет.

Глюкометр CONTOUR™ PLUS ONE продемонстрировал высокую точность в лабораторных и клинических условиях, превосходя требования к точности глюкометров стандарта ISO 15197:2013 [35]. Наличие технологии «Второй шанс» позволяет повторно измерить уровень глюкозы в крови с помощью той же тест-полоски в течение 60 сек, если первого образца крови оказалось недостаточно. Имеющаяся функция «Умная подсветка» моментально информирует пациента о том, что измеренное показание уровня глюкозы в крови находится в пределах (зеленый цвет), выше (желтый) или ниже (красный) целевого диапазона.

Данные, полученные при измерении уровня глюкозы глюкометром CONTOUR™ PLUS ONE, сохраняются на облачном сервере CONTOUR™ CLOUD.

В мобильном приложении существует возможность редактирования меток приема пищи, также пациент может добавлять информацию о физической нагрузке, типе питания, приеме лекарств, загружать фото блюд, оставлять примечания и голосовые заметки. Наличие функции «Мои тенденции» в приложении CONTOUR™ DIABETES обнаруживает и распознает 14 разных тенденций гликемии, что важно для структурирования пациентом самоконтроля глюкозы и позволяет пациентам принимать более осознанные решения о питании, физических нагрузках и других аспектах образа жизни.

Быстрое распознавание результатов мотивирует пациентов и помогает им понять необходимость коррекции терапии, а немедленные уведомления повышают мотивацию к действию и реагирование на ситуацию. Настройки критически высоких и критически низких значений в приложении CONTOUR™ DIABETES помогают вовремя заметить, когда результаты гликемии значительно выше или ниже нормы.

Таким образом, пациент получает информацию об уровне гликемии еще до консультации врача, может сформировать отчет и отправить его специалисту по электронной почте для изучения. Пациент может оптимизировать управление диабетом самостоятельно и лучше понять заболевание. Пациенты высоко оценивают удобство использования глюкометра CONTOUR™ PLUS ONE: в нем понятная инструкция, простота выполнения тестирования и понятные результаты измерений [31].

СД является одним из наиболее важных сопутствующих заболеваний, связанных с тяжестью всех трех известных патогенных коронавирусных инфекций человека, включая вирус SARS-CoV-2 (COVID-19). СД 2-го типа является значимым фактором риска развития тяжелой пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) взрослых и септического течения вирусной инфекции, ассоциированного с развитием полиорганной недостаточности, повышением риска осложнений и смерти. Риск неблагоприятного исхода возрастает при увеличении индекса массы тела > 40 кг/м². Во всех согласительных документах и рекомендациях по ведению пациентов с СД в период пандемии COVID-19 отмечается, что важное место для пациентов с СД 1-го и 2-го типов занимает осуществление регулярного мониторинга уровня глюкозы⁴ [36, 37]. Возможности глюкометра CONTOUR™ PLUS ONE и его приложения CONTOUR™ DIABETES позволяют пациентам с СД как можно дольше оставаться дома, если есть необходимость в самоизоляции, и дистанционно решать целый ряд вопросов со своим лечащим врачом.

Глюкометр CONTOUR™ PLUS ONE для самоконтроля уровня глюкозы успешно используется не только у взрослых пациентов [24, 30, 31, 38], но и в педиатрической практике [39, 40], поскольку наличие функции «Удаленный контроль» дает возможности родителям детей с СД просматривать результаты в приложении, установленном у себя на телефоне.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, достижение и поддержание целевого уровня гликемии невозможны без активного полноценного участия самого пациента в лечении СД. Подходы к управлению СД включают обязательное проведение самоконтроля глюкозы крови с помощью современных приборов, обладающих дополнительными возможностями, точными и удобными для пациента, такими, как, например, глюкометр CONTOUR™ PLUS ONE.



Поступила / Received 23.08.2021

Поступила после рецензирования / Revised 07.09.2021

Принята в печать / Accepted 09.09.2021

⁴ НМИЦ эндокринологии. Эндокринопатии и COVID-19. Неотложные состояния, их профилактика и лечение. 2020. Режим доступа: https://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID-19/dop-materials/22.04.2020/EHndokrinopatii_i_COVID-19_21.04.2020.pdf.

Список литературы

1. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L. et al. Шестой совместный пересмотр клинических рекомендаций рабочей группой европейского общества кардиологов (ЕОК) и других обществ по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (составлен представителями десяти обществ и приглашенными экспертами). европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016). *Российский кардиологический журнал*. 2017;6(146):7–85. https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/2462?locale=ru_RU.
2. Шляхто Е.В. (ред.). *Кардиология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 816 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970448762.html>.
3. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. *Болезни сердечно-сосудистой системы: клиника, диагностика и лечение*. СПб.: СпецЛит; 2016. 319 с.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й вып. *Сахарный диабет*. 2019;22(151):1–144. <https://doi.org/10.14341/DM22151>.
5. Cho N.H., Shaw J.E., Karuranga S., Huang Y., da Rocha Fernandes J.D., Ohlrogge A.W., Malanda B. IDF Diabetes Atlas: Global Estimates of Diabetes Prevalence for 2017 and Projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;138:271–281. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023>.
6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. (ред.). *Эндокринология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 832 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970455609.html>.
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Шамхалова М.Ш., Никонова Т.В., Сухарева О.Ю. и др. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 1 типа у взрослых. *Сахарный диабет*. 2020;23(51):42–114. <https://doi.org/10.14341/DM202015>.

8. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Шамхалова М.Ш., Сухарева О.Ю., Галстян Г.Р. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. *Сахарный диабет*. 2020;23(52):1–105. <https://doi.org/10.14341/DM202025>.
9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104–112. <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>.
10. Schwartz S.S., Epstein S., Corkey B.E., Grant S.F.A., Gavin I.I.J.R., Aguilar R.B., Herman M.E. A Unified Pathophysiological Construct of Diabetes and its Complications. *Trends Endocrinol Metab*. 2017;28(9):645–655. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2017.05.005>.
11. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Багешева Н.В. *Клиника, диагностика и лечение основных гематологических и эндокринных заболеваний*. Новокузнецк: Полиграфист; 2021. 174 с. Режим доступа: http://www.nii-kpg.ru/docs/klinika_diagnostika_gematologicheskikh_i_endokrinnih. 2021.pdf.
12. Rydén L., Standl E., Bartnik M., Van den Bergh G., Betteridge J., de Boer M.J. et al. Guidelines on Diabetes, Pre-Diabetes, and Cardiovascular Diseases: Executive Summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2007;28(1):88–136. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl260>.
13. Huang Y., Cai X., Mai W., Li M., Hu Y. Association between Prediabetes and Risk of Cardiovascular Disease and All Cause Mortality: Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ*. 2016;355:i5953. <https://doi.org/10.1136/bmj.i5953>.
14. Selvin E., Steffes M.W., Zhu H., Matsushita K., Wagenknecht L., Pankow J. et al. Glycated Hemoglobin, Diabetes, and Cardiovascular Risk in Nondiabetic Adults. *N Engl J Med*. 2010;362(9):800–811. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908359>.
15. Nathan D.M., Genuth S., Lachin J., Cleary P., Crofford O., Davis M. et al. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977–986. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>.
16. Волкова Е.А., Малыгина О.Ф. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. Актуальный подход к модификации образа жизни и лечению пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Consilium Medicum*. 2019;(1):74–80. <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.1.190273>.
17. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A., Matthews D.R., Manley S.E., Cull C.A. et al. Association of Glycaemia with Macrovascular and Microvascular Complications of Type 2 Diabetes (UKPDS 35): Prospective Observational Study. *BMJ*. 2000;321(7258):405–412. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.405>.
18. Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P., Goff D.C. Jr, Bigger J.T., Buse J.B. et al. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545–2559. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802743>.
19. Patel A., MacMahon S., Chalmers J., Neal B., Billot L., Woodward M. et al. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560–2572. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>.
20. Duckworth W., Abraira C., Moritz T., Reda D., Emanuele N., Reaven P.D. et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129–139. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808431>.
21. Hanefeld M., Frier B.M., Pistrosch F. Hypoglycemia and Cardiovascular Risk: Is There a Major Link? *Diabetes Care*. 2016;39(Suppl 2):S205–S209. <https://doi.org/10.2337/dcS15-3014>.
22. Chow E., Bernjak A., Williams S., Fawdry R.A., Hibbert S., Freeman J. et al. Risk of Cardiac Arrhythmias during Hypoglycemia in Patients with Type 2 Diabetes and Cardiovascular Risk. *Diabetes*. 2014;63(5):1738–1747. <https://doi.org/10.2337/db13-0468>.
23. International Hypoglycaemia Study Group. Hypoglycaemia, Cardiovascular Disease, and Mortality in Diabetes: Epidemiology, Pathogenesis, and Management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(5):385–396. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30315-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30315-2).
24. Доскина Е.В., Танхилевич Б.М. Предотвращение развития гипогликемии: современные возможности. *CardioComatika*. 2019;10(3):65–70. <https://doi.org/10.26442/22217185.2019.3.190501>.
25. Katsiki N., Kotsa K., Stoian A.P., Mikhailidis D.P. Hypoglycaemia and Cardiovascular Disease Risk in Patients with Diabetes. *Curr Pharm Des*. 2020;26(43):5637–5649. <https://doi.org/10.2174/1381612826666200909142658>.
26. Светлова О.В. Самоконтроль гликемии как залог эффективного управления сахарным диабетом. *Медицинский совет*. 2013;(4–2):82–87. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1008>.
27. Никонова Т.В. Самоконтроль гликемии – эффективное управление сахарным диабетом. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*. 2014;20(52):48–51. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/2ae/2ae4e3599ec7c2b8f3f700cdeb404501.pdf>.
28. Кочергина И.И. Контроль гликемии у больных сахарным диабетом и кардиальной патологией. *Consilium Medicum*. 2017;19(1):56–60. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/upload/iblock/a78/a7877cb-3f14562ad9dc12fc2a11fa1c9.pdf>.
29. Кочергина И.И. Важность самоконтроля гликемии у больных сахарным диабетом. Применение глюкометра Контур Плюс. *Справочник поликлинического врача*. 2018;(3):54–59. Режим доступа: https://omni-doctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/spv2018/spv2018_3/vazhnost-samokontrolya-glikemii-u-bolnykh-sakharnym-diabetom-primenenie-glyukometra-kontur-plus/.
30. Батрак Г.А., Мясоедова С.Е., Бродовская А.Н. Роль самоконтроля гликемии в снижении риска развития диабетических микро- и макроангиопатий. Практический опыт. *Consilium Medicum*. 2019;(12):55–58. <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.12.190631>.
31. Демидова Т.Ю., Ларина В.Н. Роль глюкометрии в амбулаторной практике: ведение пациентов с нарушением углеводного обмена. *Клинический разбор в общей медицине*. 2021;(5):16–20. Режим доступа: https://com-med.ru/magazines/klinicheskiy_razbor_v_obshchey_medsine/klinicheskiy_razbor_v_obshchey_medsine-05-2021/rol_glyukometrii_v_ambulatornoy_praktike_vedenie_patsientov_s_narusheniem_uglevodnogo_obmena/.
32. Трухан Д.И., Голошубина В.В., Трухан Л.Ю. Изменение верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с сахарным диабетом: актуальные вопросы диагностики, лечения и контроля. *Справочник поликлинического врача*. 2014;(11):40–43. Режим доступа: https://omni-doctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/spv2014/spv2014_11/izmeneniya-verkhnikh-otdelov-zheludochno-kishechnogo-trakta-u-patsientov-s-sakharnym-diabetom-aktual/.
33. Прожерина Ю. Контур Плюс: продвижение через призму современного маркетинг-микса. *Ремедиум*. 2016;(4):40–43. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26040288>.
34. Глюкометр Контур плюс и тест-полоски. *Ремедиум*. 2017;(513):199. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32387832>.
35. Bailey T.S., Wallace J.F., Pardo S., Warchal-Windham M.E., Harrison B., Morin R., Christiansen M. Accuracy and User Performance Evaluation of a New, Wireless-Enabled Blood Glucose Monitoring System That Links to a Smart Mobile Device. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(4):736–743. <https://doi.org/10.1177/1932296816680829>.
36. Гриневич В.В., Губонина И.В., Дошниц В.Л., Котовская Ю.В., Кравчук Ю.А., Педь В.И. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2630. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2630>.
37. Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г., Дедов И.И. Сахарный диабет в условиях вирусной пандемии Covid-19: особенности течения и лечения. *Сахарный диабет*. 2020;23(2):132–139. <https://doi.org/10.14341/DM12418>.
38. Хачатурян Н.Э. Хроническая почечная недостаточность у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *CardioComatika*. 2019;(2):65–70. <https://doi.org/10.26442/22217185.2019.2.190317>.
39. Витебская А.В. Мобильное приложение для глюкометра: дополнительная мотивация и дистанционный контроль. *Ледуамия. Consilium Medicum*. 2019;(2):46–52. Режим доступа: https://omni-doctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatrya-consilium-medicum/ped2019/ped2019_2/mobilnoe-prilozhenie-dlya-glyukometra-dopolnitelnaya-motivatsiya-i-distantionnyy-kontrol/.
40. Витебская А.В. Применение глюкометра с мобильным приложением в реальной клинической практике. *Медицинский совет*. 2020;(10):120–125. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-120-125>.

References

1. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L. et al. 2016 European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by Representatives of 10 Societies and by Invited Experts) Developed with the Special Contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315–2381. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>.
2. Shlyakhto E.V. (ed.). *Cardiology: National Guidance*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 816 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970448762.html>.
3. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. *Diseases of the Cardiovascular System: Clinical Picture, Diagnosis and Treatment*. St Petersburg: SpetsLit; 2016. 319 p. (In Russ.).
4. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. (eds.). Standards of Specialized Diabetes Care. 9th ed. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2019;22(151):1–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM22151>.
5. Cho N.H., Shaw J.E., Karuranga S., Huang Y., da Rocha Fernandes J.D., Ohlrogge A.W., Malanda B. IDF Diabetes Atlas: Global Estimates of Diabetes Prevalence for 2017 and Projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;158:271–281. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023>.
6. Dedov I.I., Melnichenko G.A. (eds.). *Endocrinology: National Guidance*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 832 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970455609.html>.

7. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Shamkhalova M.Sh., Nikonova T.V., Sukhareva O.Yu. et al. Clinical Guidelines. Type 1 Diabetes Mellitus in Adults. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2020;23(51):42–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM202015>.
8. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Shamkhalova M.Sh., Sukhareva O.Yu., Galstyan G.R. Clinical Guidelines. Type 2 Diabetes Mellitus in Adults. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2020;23(52):1–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM202025>.
9. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The Prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus in the Adult Population of Russia (NATION Study). *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):104–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>.
10. Schwartz S.S., Epstein S., Corkey B.E., Grant S.F.A., Gavin I.I.J.R., Aguilar R.B., Herman M.E. A Unified Pathophysiological Construct of Diabetes and its Complications. *Trends Endocrinol Metab*. 2017;28(9):645–655. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2017.05.005>.
11. Trukhan D.I., Filimonov S.N., Bagisheva N.V. *Clinic, Diagnosis and Treatment of Major Hematological and Endocrine Diseases*. Novokuznetsk: Polygraphist; 2021. 174 p. (In Russ.) Available at: http://www.nii-kpg.ru/docs/klinika_diagnostika_gematologicheskikh_i_endokrinnykh_2021.pdf.
12. Rydén L., Standl E., Bartnik M., Van den Bergh G., Betteridge J., de Boer M.J. et al. Guidelines on Diabetes, Pre-Diabetes, and Cardiovascular Diseases: Executive Summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2007;28(1):88–136. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl260>.
13. Huang Y., Cai X., Mai W., Li M., Hu Y. Association between Prediabetes and Risk of Cardiovascular Disease and All Cause Mortality: Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ*. 2016;355:i5953. <https://doi.org/10.1136/bmj.i5953>.
14. Selvin E., Steffes M.W., Zhu H., Matsushita K., Wagenknecht L., Pankow J. et al. Glycated Hemoglobin, Diabetes, and Cardiovascular Risk in Nondiabetic Adults. *N Engl J Med*. 2010;362(9):800–811. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908359>.
15. Nathan D.M., Genuth S., Lachin J., Cleary P., Crofford O., Davis M. et al. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977–986. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>.
16. Volkova E.A., Malygina O.F. Diabetes Mellitus and Cardiovascular Diseases. An Updated Approach to Lifestyle Modification and Treatment of Patients with Diabetes Mellitus Type 2. *Consilium Medicum*. 2019;1(1):74–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.1.190273>.
17. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A., Matthews D.R., Manley S.E., Cull C.A. et al. Association of Glycaemia with Macrovascular and Microvascular Complications of Type 2 Diabetes (UKPDS 35): Prospective Observational Study. *BMJ*. 2000;321(7258):405–412. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.405>.
18. Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P., Goff D.C. Jr, Bigger J.T., Buse J.B. et al. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545–2559. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802743>.
19. Patel A., MacMahon S., Chalmers J., Neal B., Billot L., Woodward M. et al. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560–2572. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>.
20. Duckworth W., Abraira C., Moritz T., Reda D., Emanuele N., Reaven P.D. et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129–139. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808431>.
21. Hanefeld M., Frier B.M., Pistrosch F. Hypoglycemia and Cardiovascular Risk: Is There a Major Link? *Diabetes Care*. 2016;39(Suppl 2):S205–S209. <https://doi.org/10.2337/dcS15-3014>.
22. Chow E., Bernjak A., Williams S., Fawdry R.A., Hibbert S., Freeman J. et al. Risk of Cardiac Arrhythmias during Hypoglycemia in Patients with Type 2 Diabetes and Cardiovascular Risk. *Diabetes*. 2014;63(5):1738–1747. <https://doi.org/10.2337/db13-0468>.
23. International Hypoglycaemia Study Group. Hypoglycaemia, Cardiovascular Disease, and Mortality in Diabetes: Epidemiology, Pathogenesis, and Management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(5):385–396. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30315-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30315-2).
24. Doskina E.V., Tankhilevich B.M. Hypoglycemia Prevention: Current Opportunities. *CardioSomat*. 2019;10(3):65–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/22217185.2019.3.190501>.
25. Katsiki N., Kotsa K., Stoian A.P., Mikhailidis D.P. Hypoglycaemia and Cardiovascular Disease Risk in Patients with Diabetes. *Curr Pharm Des*. 2020;26(43):5637–5649. <https://doi.org/10.2174/1381612826666200909142658>.
26. Svetlova O.V. Self-Monitoring of Glycemia as a Guarantee of Effective Diabetes Management. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2013;4(2):82–87. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1008>.
27. Nikonova T.V. Self-Monitoring of Blood Glucose – Effective Management of Diabetes Mellitus. *Effektivnaya farmakoterapiya. Endokrinologiya = Effective Pharmacotherapy. Endocrinology*. 2014;20(52):48–51. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/2ae/2ae4e3599ec7c2b8f3f700cdfb404501.pdf>.
28. Kochergina I.I. Glycemic Control in Patients with Diabetes Mellitus and Cardiac Pathology. *Consilium Medicum*. 2017;19(1):56–60. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/upload/iblock/a78/a7877cb3f14562ad9dc12fc2a11fa1c9.pdf>.
29. Kochergina I.I. Importance of Self-Monitoring of Glycemia in Patients with Diabetes Mellitus. Application of the Contour Plus Meter. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Handbook for Practitioners Doctors*. 2018;3(3):54–59. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/spv2018/spv2018_3/vazhnost-samokontrolya-glikemii-u-bolnykh-sakharnym-diabetom-primeneniye-glyukometra-kontur-plus/.
30. Batrak G.A., Myasoedova S.E., Brodovskaia A.N. The Role of Glycemia Self-Control in Decrease of the Risk of Diabetic Micro and Macroangiopathies? Best Practice. *Consilium Medicum*. 2019;12(2):55–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.12.190631>.
31. Demidova T.Yu., Larina V.N. Role of Glucometry in Outpatient Care, and Managing Patients with Impaired Carbohydrate Metabolism. *Klinicheskiy razbor v obshchey meditsine = Clinical Review for General Practice*. 2021;5(16)–20. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/klinicheskiy_razbor_v_obshchey_meditsine/klinicheskiy_razbor_v_obshchey_meditsine-05-2021/rol_glyukometrii_v_ambulatornoy_praktike_vedenie_patsientov_s_narusheniem_uglevodnogo_obmena/.
32. Trukhan D.I., Goloshubina V.V., Trukhan L.Yu. Changes in the Upper Gastrointestinal Tract in Patients with Diabetes Mellitus: Topical Issues of Diagnosis, Treatment and Control. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Handbook for Practitioners Doctors*. 2014;1(1):40–43. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/spv2014/spv2014_1/izmeneniya-verkhnikh-otdelov-zheludochno-kishechnogo-trakta-u-patsientov-s-sakharnym-diabetom-aktual/.
33. Prozhnerina Y. Kontur Plus: Promotion through the Prism of a Modern Marketing Mix. *Remedium*. 2016;4(4):40–43. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26040288>.
34. Contour Plus Blood Glucose Meter and Test-Strips. *Remedium*. 2017;(513):199. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32387832>.
35. Bailey T.S., Wallace J.F., Pardo S., Warchal-Windham M.E., Harrison B., Morin R., Christiansen M. Accuracy and User Performance Evaluation of a New, Wireless-Enabled Blood Glucose Monitoring System That Links to a Smart Mobile Device. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(4):736–743. <https://doi.org/10.1177/1932296816680829>.
36. Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V.L., Kotovskaya Yu.V., Kravchuk Yu.A., Ped V.I. et al. Management of Patients with Comorbidity during Novel Coronavirus (COVID-19) Pandemic. National Consensus Statement 2020. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2630. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2630>.
37. Shestakova M.V., Mokrysheva N.G., Dedov I.I. Course and Treatment of Diabetes Mellitus in the Context of COVID-19. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2020;23(2):132–139. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12418>.
38. Khachatryan N.E. Chronic Renal Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *CardioSomat*. 2019;2(2):65–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/22217185.2019.2.190317>.
39. Vitebskaya A.V. Mobile Application for Glucometer: Additional Motivation and Remote Control. *Pediatrica. Consilium Medicum = Pediatrica. Consilium Medicum*. 2019;2(2):46–52. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatrica-consilium-medicum/ped2019/ped2019_2/mobilnoe-prilozhenie-dlya-glyukometra-dopolnitelnaya-motivatsiya-i-distantsionnyy-kontrol/.
40. Vitebskaya A.V. Usage of Glucometer with Mobile Application in Real Clinical Practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;10(1):120–125. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-120-125>.


Информация об авторе:

Трухан Дмитрий Иванович, д.м.н., доцент, профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; dmitry_trukhan@mail.ru

Information about the author:

Dmitry I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Polyclinic Therapy and Internal Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; dmitry_trukhan@mail.ru

Новые данные о хорошо известном препарате: фокус на мельдоний

М.Е. Стаценко , <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>, mestatsenko@rambler.ru

С.В. Туркина, <https://orcid.org/0000-0002-8844-2465>, turkina.vlg@gmail.com

Ю.Е. Лопушкова, <https://orcid.org/0000-0003-2259-2564>, yulija.89@bk.ru

Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1

Резюме


В статье проведен обзор эффективности применения мельдония у пациентов с различными заболеваниями, в основе которых лежит вторичная митохондриальная дисфункция. Митохондрии – это сложные клеточные органеллы, управляющие многими метаболическими процессами, включая окисление жирных кислот (ЖК), цикл Кребса, окислительное фосфорилирование в цепи переноса электронов и многие другие. Именно в матриксе митохондрий происходят каскад сопряженных реакций аэробного окисления глюкозы в цикле трикарбоновых кислот и пируватдегидрогеназная реакция, в результате чего образуются субстраты, окисляющиеся в дыхательной цепи митохондрий, локализованной во внутренней митохондриальной мембране и непосредственно отвечающей за синтез аденозинтрифосфата (АТФ) – основного источника энергии для всех процессов, протекающих в клетке. Повреждение митохондрий может способствовать активизации свободнорадикальных процессов и инициации механизмов программированной клеточной гибели. В обзоре представлены данные по эффективности использования мельдония в качестве лекарственного средства, помогающего купировать патологические процессы в митохондриях. Мельдоний угнетает синтез карнитина и транспорт длинноцепочечных ЖК через оболочки клеток, препятствует накоплению в клетках активированных форм недоокисленных ЖК – производных ацилкарнитина и ацилкоэнзима А, в условиях ишемии восстанавливает равновесие процессов доставки кислорода и его потребления в клетках, предупреждает нарушение транспорта АТФ; одновременно с этим активирует гликолиз, который протекает без дополнительного потребления кислорода. В обзоре приводятся данные по эффективности использования мельдония у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (с ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью, гипертонией и т. д.), неврологическими нарушениями (инсультом, цереброваскулярной недостаточностью и т. д.), заболеваниями органов дыхания. Приведены данные о благоприятном действии мельдония на иммунный ответ при заболевании коронавирусом, бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни легких, при антигриппозной вакцинации. Отмечено уменьшение астении на фоне применения мельдония у больных, перенесших коронавирусную инфекцию.

Ключевые слова: мельдоний, митохондриальная дисфункция, метаболизм, гипоксия, коронавирус, цитопротекторы, антигипоксанты

Для цитирования: Стаценко М.Е., Туркина С.В., Лопушкова Ю.Е. Новые данные о хорошо известном препарате: фокус на мельдоний. *Медицинский совет*. 2021;(14):110–117. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-110-117>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New data on well-known drug: focus on meldonium

Mikhail E. Statsenko , <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>, mestatsenko@rambler.ru

Svetlana V. Turkina, <https://orcid.org/0000-0002-8844-2465>, turkina.vlg@gmail.com

Yuliya E. Lopushkova, <https://orcid.org/0000-0003-2259-2564>, yulija.89@bk.ru

Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia

Abstract

The article reviews the efficacy of meldonium in patients with various diseases, which are based on secondary mitochondrial dysfunction. Mitochondria are complex cellular organelles that control many metabolic processes, including fatty acid oxidation, the Krebs cycle, oxidative phosphorylation in the electron transport chain, and many other processes. Many conditions can lead to secondary mitochondrial dysfunction and affect other diseases. Damage to mitochondria can promote the activation of free radical processes and the initiation of the mechanisms of programmed cell death, mitochondrial dysfunction decrease in the immune response, increase in the activity of the body's inflammatory response in various infections. Mitochondria appear to be important in COVID-19 pathogenesis because of its role in innate antiviral immunity, as well as inflammation.

The article presents data on the effectiveness of using meldonium as a drug that helps to arrest pathological processes in mitochondria. The main mechanism of action of meldonium is based on a decrease in L-carnitine levels and increase of peroxisomes activity in the cytosol. Meldonium was designed as an inhibitor of carnitine biosynthesis aimed to prevent accumulation of cytotoxic intermediate products of fatty acid beta-oxidation in ischemic tissues and to block this highly oxygen-consuming process. It is based on the correction of the energy metabolism of the cell. There was a positive trend in the use of meldonium in patients with diseases of the cardiovascular system (chronic ischemic diseases, chronic heart failure, arterial hypertension, etc.), neurological disorders (stroke, cerebrovascular insufficiency, etc.), respiratory diseases. The data on the beneficial effect of meldonium

on the immune response in patients with coronavirus, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, during vaccination with anti-influenza serum are presented. A decrease in asthenia was noted against the background of the use of meldonium in patients who had undergone coronavirus infection.

Keywords: meldonium, mitochondrial dysfunction, metabolism, hypoxia, coronavirus, cytoprotectors, antihypoxants

For citation: Statsenko M.E., Turkina S.V., Lopushkova Yu.E. New data on well-known drug: focus on meldonium. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(14):110–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-110-117>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВВЕДЕНИЕ

Митохондрии (Мт) – это сложные клеточные органеллы, управляющие многими метаболическими процессами, включая окисление жирных кислот (ЖК), цикл Кребса, окислительное фосфорилирование в цепи переноса электронов и многие другие. Именно в матриксе митохондрий происходят каскад сопряженных реакций аэробного окисления глюкозы в цикле трикарбоновых кислот и пируватдегидрогеназная реакция, в результате чего образуются субстраты, окисляющиеся в дыхательной цепи митохондрий, локализованной во внутренней митохондриальной мембране и непосредственно отвечающей за синтез аденозинтрифосфата (АТФ) – основного источника энергии для всех процессов, протекающих в клетке [1]. В последние десятилетия растущий интерес к исследованиям митохондрий показал, что эти многофункциональные органеллы – нечто большее, они играют и другие ключевые роли в качестве сигнальных платформ, которые регулируют клеточный метаболизм, пролиферацию, смерть и иммунологический ответ. В качестве основных регуляторов митохондрии участвуют в патогенезе широкого спектра метаболических, нейродегенеративных, иммунных и неопластических нарушений [2–9].

Обладая митохондриальной пластичностью, Мт работают как центральные метаболические узлы, быстро адаптируясь к различным сигналам окружающей среды и метаболическим изменениям, чтобы удовлетворить биоэнергетические потребности клетки [10], благодаря чему они составляют динамическую сеть сигнальных органелл, играющих важную роль в метаболизме, пролиферации и выживании клеток [11].

Повреждение митохондрий может способствовать активизации свободнорадикальных процессов и инициации механизмов программированной клеточной гибели, а нарушение митохондриального окислительного фосфорилирования, повреждение эндоплазматического ретикула, изменение генной активности, в т. ч. генов, отвечающих за глюконеогенез, транспорт глюкозы, с одновременным увеличением синтеза провоспалительных цитокинов и нарушением в итоге углеводного и липидного обменов, могут способствовать прогрессированию патологий, вызывавших вторичную митохондриальную дисфункцию (МД).

Вместе с развитием учения о митохондриях и МД в настоящее время происходят разработка и изучение

лекарственных средств, способных восстанавливать нарушенный энергетический обмен клетки и увеличивать резистентность органов и всего организма к гипоксии. При МД происходит не только замедление митохондриального синтеза АТФ, но и нарушение обмена веществ в органелле в целом.

В связи с этим интерес к возможностям фармакологической коррекции нарушений энергетического обмена, сопряженных с гипоксией и энергодефицитом, постоянно растет [12, 13]. Поэтому целесообразность использования при МД антигипоксантов, препаратов прямо или опосредованно корригирующих энергетический обмен клетки, не вызывает сомнений [14]. Энерготропные препараты, повышающие продукцию АТФ и снижающие уровень лактат-ацидоза, способные вернуть процессы окисления в клетке на привычный аэробный путь, стали широко использоваться в протоколах лечения как первичной, так и вторичной МД в силу своей способности влиять на функцию митохондрий [14].

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МЕЛЬДОНИЯ

Механизм действия мельдония определяет его принадлежность к группе так называемых цитопротекторов – антигипоксантов, которые обеспечивают защиту и энергоснабжение различных клеток организма в условиях ишемии и повышенной нагрузки. Мельдоний – активная молекула Милдроната®, имеющая химическую структуру, аналогичную аминокислоте, и известная как 3-(2,2,2-Триметилгидразиний) пропионата дигидрат – первоначально был синтезирован Латвийским институтом органического синтеза в 1970-х гг. как препарат с противоишемическим действием, который уже длительное время используется для лечения ишемии миокарда и головного мозга [15]. Клинические кардиопротективные эффекты достаточно хорошо изучены при хронической сердечной недостаточности (ХСН): отмечено позитивное влияние мельдония на течение ХСН при ишемической болезни сердца (ИБС). Результаты проведенных клинических исследований доказали, что включение мельдония в комплексную терапию ХСН в дозе 1000 мг в сутки в течение 12 нед. способствовало снижению функционального класса (ФК) сердечной недостаточности, повышению толерантности к выполнению физических нагрузок, увеличению сократимости миокарда (фракция выброса и систолический объем), улучшению

диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), улучшения самочувствия и качества жизни больных [16–21].

Мельдоний известен как лекарственный препарат, оказывающий негемодинамический антиишемический эффект. Доказана и востребована в клинической практике его антиангинальная активность [17, 22, 23].

Широко применяется мельдоний и в неврологической практике [24]. Выраженное нейропротекторное действие мельдония продемонстрировано при его использовании в комплексном лечении острого периода ишемического инсульта [25]. При хронической дисциркуляторной энцефалопатии препарат улучшает нейродинамические и регуляторные функции мозга [26], эффективен в коррекции когнитивной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией пожилого возраста [27, 28]. Проведенные клинические исследования позволили позиционировать мельдоний (Милдронат®, АО ГРИНДЕКС) как препарат в составе комплексной терапии ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда), хронической сердечной недостаточности, дисгормональной кардиомиопатии; подострых и хронических нарушений мозгового кровообращения (после инсульта, при цереброваскулярной недостаточности); умственном физическом перенапряжении (в т. ч. у спортсменов)¹.

В проспективном, рандомизированном сравнительном исследовании пациентов с ХСН и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) мельдоний использовался в составе комплексной терапии в течение 12 нед. В дозе 1000 мг в сутки он способствовал статистически значимому регрессу выраженности воспаления, проявляющемуся в достоверном уменьшении уровня С-реактивного белка и улучшении показателей эластичности магистральных артерий в виде снижения скорости распространения пульсовой волны по сосудам как эластического, так и мышечного типов в сравнении с груп-

пой контроля, получающей только базисную терапию ХСН и ХОБЛ [29]. В этой же популяции пациентов отмечено влияние мельдония на показатели микроциркуляции и функцию внешнего дыхания [30]. Таким образом, мельдоний в клинике внутренних болезней можно рассматривать как наднормозологический препарат, имеющий широкий спектр клинических эффектов [31]. Механизм действия мельдония и его кардиопротективные эффекты представлены на рис. 1, 2.

Ингибирование переносчика органических катионов / карнитина типа 2 (ОСТН2) мельдонием сопровождается снижением концентрации L-карнитина за счет уменьшения его транспорта в тканях и облегчения выведения с мочой. Снижение доступности L-карнитина снижает образование ацилкарнитинов карнитинпальмитоилтрансферазой-1 (СРТ1). Кроме того, мельдоний снижает образование триметиламина (ТМА) из L-карнитина кишечной микробиотой и способствует выведению триметиламин-N-оксида (ТМАО) – метаболита ТМА, образованного флавиносодержащими монооксигеназами (FMO). В целом снижение концентрации ацилкарнитинов и ТМАО определяет кардиопротекторный, антиатеросклеротический и антидиабетический эффекты мельдония [32].

Мельдоний ингибирует γ -бутиробетаингидроксилазу – последний фермент биосинтеза карнитина и карнитинпальмитоилтрансферазу I – фермент внутренней мембраны митохондрий, который катализирует перенос ацильной группы от кофермента-А к карнитину. В результате транспорт длинноцепочечных ЖК из цитозоля в митохондрии снижается и перенаправляется в пероксисомы [33], где они метаболизируются в ацилкарнитины со средней и короткой цепью для дальнейшего окисления в митохондриях, что предотвращает накопление в митохондриях токсичных длинноцепочечных промежуточных продуктов [32] и снижает образование митохондриальных АФК, соотношение которых увеличивается с ростом длины цепи ЖК [34].

Катаболические промежуточные соединения и побочные продукты длинноцепочечных ЖК, как известно, способны замедлять скорость потока электронов в цепи [35]

и нарушить поддержание митохондриального окислительно-восстановительного баланса и уменьшить образование АФК [35]. Таким образом, мельдоний снижает риск повреждения митохондрий, опосредованного метаболизмом длинноцепочечных ЖК, и смещает выработку энергии с окисления ЖК на гликолиз, требующий меньше кислорода, что более благоприятно в условиях ишемии. Мельдоний снижает концентрацию метгемоглобина и, следовательно, способствует большему транспорту O_2 эритроцитами. Структурное сходство мельдония

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Милдронат®. Номер ЛС-001115 от 12.05.2011, П N016028/01 от 30.09.2009, П N016028/02 от 20.05.2009. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=929d097b-34fc-4eaf-8049-5e8e5dd1a97a&t=; https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6aeefaeae-558e-47cd-82b8-26847428ad54&t=; https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c2472f14-5fee-4027-9863-2bbc407ad93e&t=.

● **Рисунок 1.** Кардиопротекторные эффекты мельдония
● **Figure 1.** Cardioprotective effects of meldonium



● **Рисунок 2.** Механизм действия мельдония
 ● **Figure 2.** Mechanism of action of meldonium



с L-карнитином, вероятно, позволяет ему связываться с эритроцитами [36].

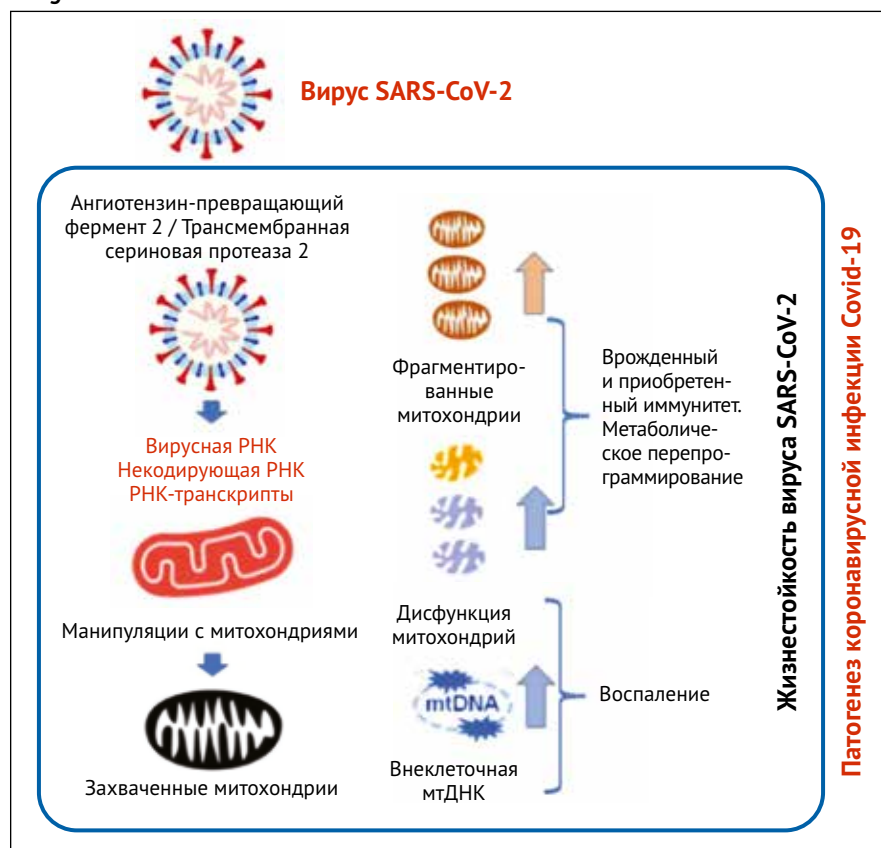
Сегодня появляются интересные клинические данные по эффективности использования мельдония в условиях коронавирусной инфекции. Так, в исследовании А.Л. Верткина и др. (2020) [37], целью которого стала оценка применения препарата Милдронат® как корректора метаболизма у пациентов с коронавирусной пневмонией и хронической сердечной недостаточностью, отмечено статистически значимое сокращение сроков госпитализации в группе препарата Милдронат® по сравнению с контрольной группой, было отмечено достоверное снижение уровня С-реактивного белка и Д-димера к моменту выписки. Препарат применялся в следующем режиме: раствор для инъекций (0,5 г/5 мл) по 1 г в сутки внутривенно струйно в течение всей госпитализации с последующим переходом на амбулаторный пероральный прием капсул в дозе 500 мг 2 раза в сутки сроком до 2 нед. Через 3 мес. в группе препарата Милдронат® отмечались значительное улучшение качества жизни и уменьшение выраженности астенического синдрома по данным оценки шкал MFI-20 (субъективная шкала оценки астении), EQ-5D (европейский опросник качества жизни), снижение клинических проявлений ХСН по шкале ШОКС (шкала оценки клинического состояния пациента с ХСН). В работе Е.Ю. Эбзеевой и др. (2020) отмечен положительный эффект Милдроната при его назначении в качестве корректора постинфекционного (постковидного) астенического синдрома [38] внутрь по 500 мг два раза в сутки в течение 14 дней.

Недавние исследования продемонстрировали, что вирусные инфекции могут модулировать функции Мт, управлять энергетическим обменом клетки, перепрограммировать метаболические пути и использовать метаболиты для поддержания вирусных ниш в клетках [39, 40].

Не составляет исключения и вирус SARS-CoV-2: новые данные свидетельствуют о том, что он захватывает Мт иммунных клеток, реплицируясь в митохондриальных структурах, нарушает их функции, приводя к гибели клеток (рис. 3) [41].

В одном из последних обзоров Р. Prasun (2021) [42] обсуждается не только важная патогенетическая роль митохондрий в патогенезе COVID-19 с учетом их роли во врожденном противовирусном иммунитете, а также в воспалении, но и делается попытка ответить на сложные вопросы. Например, почему прогноз столь неблагоприятен у людей с ожирением, метаболическим синдромом или сахарным диабетом 2-го типа. SARS-CoV-2 может влиять на функцию Мт как прямо, так и косвенно. Он проникает в клетку-хозяина путем присоединения к ангиотензинпревращающему ферменту-2 (АПФ2) с последующей интернализацией и истощением рецепторов АПФ2 [43], что сопровождается повышением уровня ангиотензина II, протромботического, вазоконстриктивного и провоспалительного пептидного гормона, который повышает уровни цитоплазматических и митохондриальных активных форм кислорода (АФК), вызывая окислительный стресс и митохондриальную дисфункцию [42]. Помимо этого косвенного эффекта, SARS-CoV-2 может напрямую манипулировать функцией митохондрий через свой вспомогательный белок Orf9b, который подавляет ответы интерферона I (IFN-I) путем связывания с TOM70 – митохондриальным белком внешней мембраны [44], что определяет иммунный защитный ответ против вирусной инфекции [45]. Кроме того, через подавление митофагии SARS-CoV-2 способствует тем самым накоплению поврежденных митохондрий, опосредуя воспаление и гибель клеток [42, 46], а высвобождение мтДНК в цитоплазму активирует мтДНК-индуцированную инфламмасому и подавляет врожденный и адаптивный иммунитет [42].

● **Рисунок 3.** Влияние вируса SARS-CoV-2 на митохондрии иммунных клеток
● **Figure 3.** Effects of SARS-CoV-2 on mitochondria of immune cells



Примечание. Механизмы, участвующие в захвате вирусом SARS-CoV-2 митохондрий клетки-хозяина. Схематическое представление проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетку-хозяина с помощью ангиотензин-превращающего фермента карбокси-пептидазы 2 (ACE2), полиморфного белка, регулирующего функцию митохондрий. При попадании в клетки вирусная РНК и белки локализируются в митохондриях. Постинфекционные некодирующие РНК могут также регулировать белки клетки-хозяина (такие как USP30), участвующие в динамике митохондрий. По-видимому, вирус SARS-2-CoV-2 захватывает митохондрии клетки-хозяина, чтобы подавить ее иммунитет путем регулирования динамики и функций митохондрий, а также высвобождения мтДНК. Захват вирусом митохондрий может быть одним из основных механизмов, ведущих к инфицированию COVID-19.

Спайковый белок SARS-CoV-2 может связываться с Т-клеточными рецепторами (TCR), действуя как суперантиген и вызывая чрезмерную активацию адаптивной иммунной системы, что может привести к гипервоспалительному синдрому [47], истощению Т-клеток с последующим снижением окислительного фосфорилирования и потерей функции митохондрий, несмотря на усиление гликолиза [48].

Важно сказать, что отмеченные исследователями эффекты не случайны. Милдронат® также оказывает иммуномодулирующее влияние на уровне клеточного (повышая суммарные значения Т-системы и соотношение Т-хелперной и Т-супрессорной популяций) и гуморального иммунитета (влияя на уровни IgM и IgA, IgG), циркулирующих комплексов, на процесс выработки интерферона и повышает противовирусный иммунный ответ [36, 49, 50]. Показано, что препарат является активным индуктором интерферона у мышей при одновременном введении с антигеном и проявляет защитный эффект против вируса гриппа при применении в соответствии с терапевтическими и профилактическими схемами [51]. При изучении иммуноадаъювантного действия Милдроната® при вакцинации инактивированной гриппозной вакциной О.И. Кубарь и др. [52] пришли к выводу, что применение

Милдроната способствовало статистически значимому повышению эффективности вакцинопрофилактики и увеличению кратности прироста специфических противогриппозных антител.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, учитывая описанные выше механизмы реализации эффекта, использование мельдония в составе комплексной терапии в условиях коронавирусной инфекции и в постковидном периоде является патогенетически обоснованным с точки зрения его возможностей коррекции дисфункции Мт и открывает новые горизонты его использования в современных пандемических реалиях.

В инструкции по применению Милдроната® сказано, что при ИБС, ХСН в составе комплексной терапии препарат назначают внутрь в дозе 500 мг 1 раз в сутки на протяжении 4–6 нед. При дисгормональной кардиомиопатии Милдронат® в составе комплексной терапии назначают внутрь по 500 мг в сутки курсом лечения 12 дней. При подострых и хронических нарушениях мозгового кровообращения (после инсульта) после окончания курса инъекционной терапии препаратом Милдронат®

его продолжают принимать в составе комплексной терапии внутрь по 500 мг 1 раз в сутки, применяя всю дозу однократно или разделив ее на 2 приема, курс лечения – 4–6 нед. При сниженной работоспособности, умственном и физическом перенапряжении (в т. ч. у спортсменов) назначают внутрь по 500 мг 2 раза в сутки на 10–14 дней. При необходимости терапию повторяют через 2–3 нед. В связи с возможностью развития возбуждающего эффекта препарат рекомендуется применять в первой половине дня и не позже 17:00 при приеме несколько раз в сутки².

Важным аспектом будущих исследований по использованию мельдония в условиях пандемии коронавирусной инфекции является определение длительности применения и эффективной дозы препарата в сложной клинической ситуации.



Поступила / Received 01.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 17.09.2021
Принята в печать / Accepted 20.09.2021

² Государственный реестр лекарственных средств. Милдронат®. Номер ЛС-001115 от 12.05.2011, П N016028/01 от 30.09.2009, П N016028/02 от 20.05.2009. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=929d097b-34fc-4eaf-8049-5e8e5dd1a97a&t=; https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6aeefaea-558e-47cd-82b8-26847428ad54&t=; https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c2472f14-5fee-4027-9863-2bbc407ad93e&t=.

- Johannsen D.L., Ravussin E. The Role of Mitochondria in Health and Disease. *Curr Opin Pharmacol.* 2009;9(6):780–786. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2009.09.002>.
- Reddy P.H., Reddy T.P. Mitochondria as a Therapeutic Target for Aging and Neurodegenerative Diseases. *Curr Alzheimer Res.* 2011;8(4):393–409. <https://doi.org/10.2174/156720511795745401>.
- Ma Z.A., Zhao Z., Turk J. Mitochondrial Dysfunction and Beta-Cell Failure in Type 2 Diabetes mellitus. *Exp Diabetes Res.* 2012;7035538. <https://doi.org/10.1155/2012/7035538>.
- Limongelli G., Masarone D., D'Alessandro R., Elliott P.M. Mitochondrial Diseases and the Heart: An Overview of Molecular Basis, Diagnosis, Treatment and Clinical Course. *Future Cardiol.* 2012;8(1):71–88. <https://doi.org/10.2217/fca.11.79>.
- Joseph A.M., Ioannidis D.R., Baillot R.G., Hood D.A. Mitochondrial Dysregulation in the Pathogenesis of Diabetes: Potential for Mitochondrial Biogenesis-Mediated Interventions. *Exp Diabetes Res.* 2012;642038. <https://doi.org/10.1155/2012/642038>.
- Boland M.L., Chourasia A.H., Macleod K.F. Mitochondrial Dysfunction in Cancer. *Front Oncol.* 2013;3:292. <https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00292>.
- Zhan M., Brooks C., Liu F., Sun L., Dong Z. Mitochondrial Dynamics: Regulatory Mechanisms and Emerging Role in Renal Pathophysiology. *Kidney Int.* 2013;83(4):568–581. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.441>.
- Lash L.H. Diverse Roles of Mitochondria in Renal Injury from Environmental Toxicants and Therapeutic Drugs. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):4172. <https://doi.org/10.3390/ijms22084172>.
- Valenti D., Vacca R.A., Moro L., Atlante A. Mitochondria Can Cross Cell Boundaries: An Overview of the Biological Relevance, Pathophysiological Implications and Therapeutic Perspectives of Intercellular Mitochondrial Transfer. *Int J Mol Sci.* 2021;22(15):8312. <https://doi.org/10.3390/ijms22158312>.
- Bahat A., Gross A. Mitochondrial Plasticity in Cell Fate Regulation. *J Biol Chem.* 2019;294:13852–13863. <https://doi.org/10.1074/jbc.REV118.0008>.
- Lisowski P., Kannan P., Mlody B., Prigione A. Mitochondria and the Dynamic Control of Stem Cell Homeostasis. *EMBO Rep.* 2018;19(5):e45432. <https://doi.org/10.15252/embr.201745432>.
- Nicolson G.L. Mitochondrial Dysfunction and Chronic Disease: Treatment with Natural Supplements. *Integr Med (Encinitas).* 2014;4(3):35–43. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4566449/>.
- Niyazov D.M., Kahler S.G., Frye R.E. Primary Mitochondrial Disease and Secondary Mitochondrial Dysfunction: Importance of Distinction for Diagnosis and Treatment. *Mol Syndromol.* 2016;3(3):122–137. <https://doi.org/10.1159/000446586>.
- Parikh S., Goldstein A., Koenig M.K., Scaglia F., Enns G.M., Saneto R. et al. Diagnosis and Management of Mitochondrial Disease: A Consensus Statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med.* 2015;17(9):689–701. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.177>.
- Sjakste N., Gutcaits A., Kalvinsh I. Mildronate: An Antiischemic Drug for Neurological Indications. *CNS Drug Rev.* 2005;11:151–168. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2005.tb00267.x>.
- Стаценко М.Е., Старкова Г.В., Говоруха О.А., Бурлай С.В., Спорова О.Е., Беленкова С.В. Возможности применения Милдроната в комплексном лечении ХСН у больных в раннем постинфарктном периоде. *Российский кардиологический журнал.* 2005;(6):62–66. Режим доступа: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/2344>.
- Dzerve V.A. Dose-Dependent Improvement in Exercise Tolerance in Patients with Stable Angina Treated with Mildronate: A Clinical Trial "MILSS I". *Medicina (Kaunas).* 2011;47(10):544–551. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22186118/>.
- Беловол А.Н., Князькова И.И. Терапевтический потенциал мельдония при остром коронарном синдроме. *Ліки України. Кардіоневрологія.* 2012;(1):48–53. Режим доступа: <http://gero.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/1730/1/48-53.pdf>.
- Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н. Роль рФох-ингибиторов в лечении больных с острой ишемией миокарда. *Терапевтический архив.* 2014;86(1):54–59. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/1/030040-3660201419>.
- Стаценко М.Е., Туркина С.В., Фабрицкая С.В., Шилина Н.Н. Эффективность краткосрочной терапии мельдонием у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии и сахарным диабетом 2 типа. *Кардиология.* 2017;57(4):58–63. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29076299>.
- Стаценко М.Е., Туркина С.В., Тыщенко И.А., Фабрицкая С.В., Полетаева Л.В. Возможности медикаментозной коррекции вторичной митохондриальной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца и коморбидной патологией. *Фарматека.* 2017;(6):75–80. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/34751>.
- Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Хергай С.В. Коррекция дисфункции миокарда у больных стабильной стенокардией, подвергшихся коронарной реваскуляризации, на фоне приема цитопротектора милдроната. *Российский кардиологический журнал.* 2009;(2):54–58. Режим доступа: https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/13378?locale=ru_RU.
- Кузнецова А.В., Тепляков А.Т. Оценка влияния Кардионата на эффективность антиангинальной терапии и функциональное состояние миокарда у больных ИБС в сочетании с артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа. *PMJ.* 2009;(4):216–218. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Otsenka_vliyaniya_Kardionata_na_effektivnosty_antianginalnoy_terapii_i_funktsionalnoe_sostoyaniye_miokarda_u_bolnyh_IBS_v_sochetanii_s_arterialnoy_gipertenziey_associrovannoy_s_saharnym_diabetom_2_tipa/.
- Логина И.П., Калвиныш И.Я. Милдронат в неврологии. *Пира;* 2012. 56 с. Режим доступа: https://white-medicine.com/files/pubfiles/_u1k1lpf.pdf.
- Фирсов А.А., Смирнов М.В. Эффективность цитопротекторной терапии при инсульте. *Архив внутренней медицины.* 2011;(2):39–43. Режим доступа: <https://www.medarhive.ru/jour/article/view/30/0>.
- Суслина З.А., Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Федорова Т.Н. Нейропротекция при ишемическом инсульте: эффективность Милдроната. *Фарматека.* 2005;(13):99–104. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/6266>.
- Стаценко М.Е., Недогода С.В., Туркина С.В., Тыщенко И.А., Полетаева Л.В., Чумачок Е.В. и др. Возможности милдроната в коррекции когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией пожилого возраста. *Российский кардиологический журнал.* 2011;(4):919–915. Режим доступа: https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/1129?locale=ru_RU.
- Недогода С.В., Стаценко М.Е., Туркина С.В., Тыщенко И.А., Полетаева Л.В., Цома В.В. и др. Влияние терапии Милдронатом на когнитивные функции у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2012;11(5):33–38. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-5-33-38>.
- Стаценко М.Е., Лопушкова Ю.Е., Деревянченко М.В., Урлапова Е.И. Влияние мельдония на жесткость артерий и уровень С-реактивного белка в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности и хронической обструктивной болезни легких. *Терапия.* 2020;(5):94–101. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.5.94-101>.
- Стаценко М.Е., Туркина С.В., Лопушкова Ю.Е., Шилина Н.Н. Влияние мельдония в составе базисной терапии на показатели микроциркуляции и функцию внешнего дыхания у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2015;(1):74–78. Режим доступа: <https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1460008050-vestnik-2015-1-2333.pdf>.
- Недогода С.В. Мельдоний как наднозологический препарат. *Consilium Medicum.* 2020;(5):57–61. Режим доступа: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachej/consilium-medicum/cm2020/cm2020_5_cardio/meldoniya-kak-nadnozologicheskij-preparat/.
- Dambrova M., Makrecka-Kuka M., Vilskersts R., Makarova E., Kuka J., Liepinsh E. Pharmacological Effects of Meldonium: Biochemical Mechanisms and Biomarkers of Cardiometabolic Activity. *Pharmacol. Res.* 2016;113:771–780. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.01.019>.
- Porter C., Constantin-Teodosiu D., Constantin D., Leighton B., Poucher S.M., Greenhaff P.L. Muscle Carnitine Availability Plays a Central Role in Regulating Fuel Metabolism in the Rodent. *J. Physiol.* 2017;595(17):5765–5780. <https://doi.org/10.1113/jp274415>.
- Speijer D., Manjeri G.R., Szklarczyk R. How to Deal with Oxygen Radicals Stemming from Mitochondrial Fatty Acid Oxidation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2014;369(1646):20130446. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0446>.
- Schofield P., Wojtczak L. Short- and Medium-Chain Fatty Acids in Energy Metabolism: The Cellular Perspective. *J Lipid Res.* 2016;57(6):943–954. <https://doi.org/10.1194/jlr.R067629>.
- Sjakste N., Kalvinsh I. Mildronate: An Antiischemic Drug with Multiple Indications. *Pharmacologyonline.* 2006;(1):1–18. Available at: https://www.researchgate.net/publication/264885788_Mildronate_An_Antiischemic_drug_with_multiple_indications.
- Вертин А.Л., Сычева А.С., Кебина А.Л., Носова А.В., Урянская К.А., Газикова Х.М. Возможности метаболической поддержки при коронавирусной инфекции. *Терапия.* 2020;(7):146–155. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.7.146-155>.
- Эзеева Е.Ю., Остроумова О.Д., Миронова Е.В. Эффективность и безопасность применения Милдроната при постинфекционном астеническом синдроме (клинические примеры). *Медицинский алфавит.* 2020;(2):61–66. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-2-61-66>.
- Li X., Wu K., Zeng S., Zhao F., Fan J., Li Z. et al. Viral Infection Modulates Mitochondrial Function. *Int J Mol Sci.* 2021;22:4260. <https://doi.org/10.3390/ijms22084260>.
- Nunn A.V.W., Guy G.W., Brysch W., Botchway S.W., Frasch W., Calabrese E.J., Bell J.D. SARS-CoV-2 and Mitochondrial Health: Implications of Lifestyle and Ageing. *Immun Ageing.* 2020;17(1):33. <https://doi.org/10.1186/s12979-020-00204-x>.
- Singh K.K., Chaubey G., Chen J.Y., Suravajhala P. Decoding SARS-CoV-2 Hijacking of Host Mitochondria in COVID-19 Pathogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2020;319(2):C258–C267. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00224.2020>.
- Prasun P. COVID-19: A Mitochondrial Perspective. *DNA Cell Biol.* 2021;40(6):713–719. <https://doi.org/10.1089/dna.2020.6453>.
- Banu N., Panikar S.S., Leal L.R., Leal A.R. Protective Role of ACE2 and Its Downregulation in SARS-CoV-2 Infection Leading to Macrophage Activation Syndrome: Therapeutic Implications. *Life Sci.* 2020;256:117905. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117905>.
- Jiang H.W., Zhang H.N., Meng Q.F., Xie J., Li Y., Chen H. et al. SARS-CoV-2 or f9b Suppresses Type I Interferon Responses by Targeting TOM70. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(9):998–1000. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0514-8>.
- Stetson D.B., Medzhitov R. Type I Interferons in Host Defense. *Immunology.* 2006;25(3):373–381. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2006.08.007>.
- Gassen N.C., Papies J., Bajaj T., Jackson E., Dethloff F., Lorenz R.C. et al. SARS-CoV-2-Mediated Dysregulation of Metabolism and Autophagy Uncovers Host-Targeting Antivirals. *Nat Commun.* 2021;12(3818). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24007-w>.
- Cheng M.H., Zhang S., Porritt R.A., Noval Rivas M., Paschold L., Willscher E. et al. Superantigenic Character of an Insert Unravels SARS-CoV-2 Spike Supported by Skewed TCR Repertoire in Patients with Hyperinflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(41):25254–25262. <https://doi.org/10.1073/pnas.2010722117>.
- Jiang S. Mitochondrial Oxidative Phosphorylation Is Linked to T-Cell Exhaustion. *Aging (Albany NY).* 2020;12(17):16665–16666. <https://doi.org/10.18632/age.103995>.

References

- Johannsen D.L., Ravussin E. The Role of Mitochondria in Health and Disease. *Curr Opin Pharmacol.* 2009;9(6):780–786. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2009.09.002>.
- Reddy P.H., Reddy T.P. Mitochondria as a Therapeutic Target for Aging and Neurodegenerative Diseases. *Curr Alzheimer Res.* 2011;8(4):393–409. <https://doi.org/10.2174/156720511795745401>.
- Ma Z.A., Zhao Z., Turk J. Mitochondrial Dysfunction and Beta-Cell Failure in Type 2 Diabetes mellitus. *Exp Diabetes Res.* 2012;703538. <https://doi.org/10.1155/2012/703538>.
- Limongelli G., Masarone D., D'Alessandro R., Elliott P.M. Mitochondrial Diseases and the Heart: An Overview of Molecular Basis, Diagnosis, Treatment and Clinical Course. *Future Cardiol.* 2012;8(1):71–88. <https://doi.org/10.2217/fca.11.79>.
- Joseph A.M., Joannisse D.R., Baillot R.G., Hood D.A. Mitochondrial Dysregulation in the Pathogenesis of Diabetes: Potential for Mitochondrial Biogenesis-Mediated Interventions. *Exp Diabetes Res.* 2012;642038. <https://doi.org/10.1155/2012/642038>.
- Boland M.L., Chourasia A.H., Macleod K.F. Mitochondrial Dysfunction in Cancer. *Front Oncol.* 2013;3:292. <https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00292>.
- Zhan M., Brooks C., Liu F., Sun L., Dong Z. Mitochondrial Dynamics: Regulatory Mechanisms and Emerging Role in Renal Pathophysiology. *Kidney Int.* 2013;83(4):568–581. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.441>.
- Lash L.H. Diverse Roles of Mitochondria in Renal Injury from Environmental Toxicants and Therapeutic Drugs. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):4172. <https://doi.org/10.3390/ijms22084172>.
- Valenti D., Vacca R.A., Moro L., Atlante A. Mitochondria Can Cross Cell Boundaries: An Overview of the Biological Relevance, Pathophysiological Implications and Therapeutic Perspectives of Intercellular Mitochondrial Transfer. *Int J Mol Sci.* 2021;22(15):8312. <https://doi.org/10.3390/ijms22158312>.
- Bahat A., Gross A. Mitochondrial Plasticity in Cell Fate Regulation. *J Biol Chem.* 2019;294:13852–13863. <https://doi.org/10.1074/jbc.REV118.0008>.
- Lisowski P., Kannan P., Mlody B., Prigione A. Mitochondria and the Dynamic Control of Stem Cell Homeostasis. *EMBO Rep.* 2018;19(5):e45432. <https://doi.org/10.15252/embr.201745432>.
- Nicolson G.L. Mitochondrial Dysfunction and Chronic Disease: Treatment with Natural Supplements. *Integr Med (Encinitas).* 2014;4(3):35–43. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4566449/>.
- Niyazov D.M., Kahler S.G., Frye R.E. Primary Mitochondrial Disease and Secondary Mitochondrial Dysfunction: Importance of Distinction for Diagnosis and Treatment. *Mol Syndromol.* 2016;5(3):122–137. <https://doi.org/10.1159/000446586>.
- Parikh S., Goldstein A., Koenig M.K., Scaglia F., Enns G.M., Saneto R. et al. Diagnosis and Management of Mitochondrial Disease: A Consensus Statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med.* 2015;17(9):689–701. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.177>.
- Sjakste N., Gutcaits A., Kalvinsh I. Mildronate: An Antis ischemic Drug for Neurological Indications. *CNS Drug Rev.* 2005;11:151–168. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2005.tb00267.x>.
- Statsenko M.E., Turkina S.V., Belenkova S.V., Poletaeva L.V., Dudchenko G.P. Mildronate in Complex Chronic Heart Failure Management among Patients in Early Post Infarction Period. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2005;6(2):66–66. (In Russ.) Available at: <https://russcardiolpub.ru/jour/article/view/2344>.
- Dzerve V.A. Dose-Dependent Improvement in Exercise Tolerance in Patients with Stable Angina Treated with Mildronate: A Clinical Trial "MILSS I". *Medicina (Kaunas).* 2011;47(10):544–551. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22186118/>.
- Belovol A.N., Knyaz'kova I.I. Therapeutic Potential of Meldonium in Acute Coronary Syndrome. *Liky Ukrainy. Kardionevrolohiya = Medicines of Ukraine. Cardioneurology.* 2012;1(4):48–53. (In Russ.) Available at: <https://repo.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/1730/1/48-53.pdf>.
- Statsenko M.Ye., Turkina S.V., Shilina N.N. The Role of pPox Inhibitors in the Treatment of Patients with Acute Myocardial Ischemia. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2014;86(1):54–59. (In Russ.) Available at: <https://www.media-sphera.ru/issues/terapevticheskiy-arkhiv/2014/1/030040-3660201419>.
- Statsenko M.E., Turkina S.V., Fabritskaya S.V., Shilina N.N. Efficiency of Short-Term Therapy with Meldonium in Patients with Chronic Heart Failure of Ischemic Etiology and Type 2 Diabetes Mellitus. *Kardiologiya.* 2017;57(4):58–63. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29076299>.
- Statsenko M.E., Turkina S.V., Tyschenko I.A., Fabritskaya S.V., Poletaeva L.V. Possibilities of Medical Correction of Secondary Mitochondrial Dysfunction in Patients with Coronary Heart Disease and Comorbid Pathology. *Farmateka.* 2017;6(7):5–80. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/34751>.
- Gordeev I.G., Luchinkina E.E., Hegay S.V. Cytoprotector Mildronate in Correcting Myocardial Dysfunction among Stable Angina Patients after Coronary Revascularisation. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2009;2(2):54–58. (In Russ.) Available at: https://russcardiolpub.ru/jour/article/view/1338?locale=ru_RU.
- Kuznetsova A.V., Teplyakov A.T. Evaluation of the Effect of Cardionat on the Effectiveness of Antianginal Therapy and the Functional State of the Myocardium in Patients with Coronary Artery Disease in Combination with Arterial Hypertension Associated with Type 2 Diabetes Mellitus. *RMZh = RMJ.* 2009;4(2):216–218. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Ocenka_vliyaniya_Kardionata_na_effektivnosty_antianginalnoy_terapii_i_funktsionalnoye_sostoyaniye_miokarda_u_bolnykh_IBS_v_sochetanii_s_arterialnoy_gipertenziei_ssozirovannoy_s_saharnym_diabetom_2_tipa/.
- Luginina I.P., Kalvinsh I.Ya. Mildronate in Neurology. Riga; 2012. 56 p. (In Russ.) Available at: https://white-medicine.com/files/pubfiles/_u1k1pf7.pdf.
- Firsov A.A., Smirnov M.V. The effectiveness of cytoprotective therapy in stroke. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine.* 2011;2(2):39–43. (In Russ.) Available at: <https://www.medarhive.ru/jour/article/view/30/0>.
- Suslina Z.A., Maksimova M.Yu., Kistenev B.A., Fedorova T.N. Neuroprotection in Ischemic Stroke: the Effectiveness of Mildronate. 2005;13(9):99–104. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/6266>.
- Statsenko M.E., Nedogoda S.V., Turkina S.V., Tyschenko I.A., Poletaeva L.V., Chumachok E.V. et al. Mildronate Potential for Correcting Cognitive Dysfunction in Elderly Patients with Arterial Hypertension. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2011;4(4):919–915. (In Russ.) Available at: https://russcardiolpub.ru/jour/article/view/1129?locale=ru_RU.
- Nedogoda S.V., Statsenko M.E., Turkina S.V., Tyschenko I.A., Poletaeva L.V., Tsoma V.V. et al. Mildronate Effects on Cognitive Function in Elderly Patients with Arterial Hypertension. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2012;11(5):33–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-5-33-38>.
- Statsenko M.E., Lopushkova Yu.E., Derevianchenko M.V., Uralpova E.I. Effect of Meldonium on Arterial Stiffness and C-Reactive Protein Level in Complex Therapy of Chronic Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Terapiya = Therapy.* 2020;5(5):94–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.5.94-101>.
- Statsenko M.E., Turkina S.V., Lopushkova Yu.E., Shilina N.N. Influence of Meldonium as Part of Basic Therapy on Microcirculation Indices and Respiratory Function in Patients with Chronic Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Volgograd State Medical University.* 2015;1(74):74–78. (In Russ.) Available at: <https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1460008050-vestnik-2015-1-2333.pdf>.
- Nedogoda S.V. Meldonium as a Suprenological Drug. *Consilium Medicum.* 2020;5(5):57–61. (In Russ.) Available at: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2020/cm2020_5_cardio/meldoniya-kak-naznachenologicheskij-preparat/.
- Dambrova M., Makrecka-Kuka M., Vilskersts R., Makarova E., Kuka J., Liepinsh E. Pharmacological Effects of Meldonium: Biochemical Mechanisms and Biomarkers of Cardiometabolic Activity. *Pharmacol. Res.* 2016;113:771–780. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.01.019>.
- Porter C., Constantin-Teodosiu D., Constantin D., Leighton B., Poucher S.M., Greenhaff P.L. Muscle Carnitine Availability Plays a Central Role in Regulating Fuel Metabolism in the Rodent. *J. Physiol.* 2017;595(17):5765–5780. <https://doi.org/10.1113/jp274415>.
- Speijer D., Manjeri G.R., Szklarczyk R. How to Deal with Oxygen Radicals Stemming from Mitochondrial Fatty Acid Oxidation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2014;369(1646):20130446. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0446>.
- Schoenfeld P., Wojtczak L. Short- and Medium-Chain Fatty Acids in Energy Metabolism: The Cellular Perspective. *J Lipid Res.* 2016;57(6):943–954. <https://doi.org/10.1194/jlr.R067629>.
- Sjakste N., Kalvinsh I. Mildronate: An Antis ischemic Drug with Multiple Indications. *Pharmacologyonline.* 2006;1(1):1–18. Available at: https://www.researchgate.net/publication/264885788_Mildronate_An_Antis ischemic_drug_with_multiple_indications.
- Vertkin A.L., Sycheva A.S., Kebina A.V., Nosova A.V., Uryanskaya K.A., Gazikova Kh.M. Metabolic Support Opportunities in Coronavirus Infection. *Terapiya = Therapy.* 2020;7(7):146–155. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.7.146-155>.
- Ebzeeva E.Yu., Ostroumova O.D., Mironova E.V. Efficacy and Safety of Mildronate in Treatment of Postinfectious Asthenic Syndrome (Clinical Examples). *Meditsinskiy al'favit = Medical Alphabet.* 2020;2(2):61–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-2-61-66>.
- Li X., Wu K., Zeng S., Zhao F., Fan J., Li Z. et al. Viral Infection Modulates Mitochondrial Function. *Int J Mol Sci.* 2021;22:4260. <https://doi.org/10.3390/ijms22084260>.

40. Nunn A.V.W., Guy G.W., Brysch W., Botchway S.W., Frasch W., Calabrese E.J., Bell J.D. SARS-CoV-2 and Mitochondrial Health: Implications of Lifestyle and Ageing. *Immun Ageing*. 2020;17(1):33. <https://doi.org/10.1186/s12979-020-00204-x>.
41. Singh K.K., Chaubey G., Chen J.Y., Suravajhala P. Decoding SARS-CoV-2 Hijacking of Host Mitochondria in COVID-19 Pathogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2020;319(2):C258–C267. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00224.2020>.
42. Prasun P. COVID-19: A Mitochondrial Perspective. *DNA Cell Biol*. 2021;40(6):713–719. <https://doi.org/10.1089/dna.2020.6453>.
43. Banu N., Panikar S.S., Leal L.R., Leal A.R. Protective Role of ACE2 and Its Downregulation in SARS-CoV-2 Infection Leading to Macrophage Activation Syndrome: Therapeutic Implications. *Life Sci*. 2020;256:117905. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117905>.
44. Jiang H.W., Zhang H.N., Meng Q.F., Xie J., Li Y., Chen H. et al. SARS-CoV-2 or f9b Suppresses Type I Interferon Responses by Targeting TOM70. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(9):998–1000. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0514-8>.
45. Stetson D.B., Medzhitov R. Type I Interferons in Host Defense. *Immunology*. 2006;25(3):373–381. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2006.08.007>.
46. Gassen N.C., Papias J., Bajaj T., Jackson E., Dethloff F., Lorenz R.C. et al. SARS-CoV-2-Mediated Dysregulation of Metabolism and Autophagy Uncovers Host-Targeting Antivirals. *Nat Commun*. 2021;12(3818). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24007-w>.
47. Cheng M.H., Zhang S., Porritt R.A., Noval Rivas M., Paschold L., Willscher E. et al. Superantigenic Character of an Insert Unique to SARS-CoV-2 Spike Supported by Skewed TCR Repertoire in Patients with Hyperinflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(41):25254–25262. <https://doi.org/10.1073/pnas.2010722117>.
48. Jiang S. Mitochondrial Oxidative Phosphorylation Is Linked to T-Cell Exhaustion. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(17):16665–16666. <https://doi.org/10.18632/age.103995>.
49. Glazman V.N., Berenbein B.A., Kirman R.E., Pervushina N.V., Shur A.A., Agranovskii V.B. Use of Mildronate in Therapy of Seroresistant Syphilis (Serologic and Immunologic Comparisons). *Antibiot Khimioter*. 1991;36(5):38–39. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1953172/>.
50. Nikolaeva I.A., Prokopenko L.G. Immunomodulating Action of Energizing Drugs During Dosed Fasting. *Patol Fiziol Eksp Ter*. 1998;(3):12–15. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9819550/>.
51. Kremerman I.B., Priimiagi L.S., Kal'vin'sh I.Ia., Lukevits E.Ia. Interferon-Inducing and Anti-Influenzal Properties of 3-(2,2,2-Trimethylhydrazine)Propionate in an Experiment. *Vopr Virusol*. 1987;32(5):576–579. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2448958/>.
52. Kubar O.I., Bryantseva E.A., Davydova T.V., Furgal S.M., Bubeneva T.V., Koltygina N.V. Clinical Study of the Immunoadvantage Effect of Mildronate When Vaccinated with an Inactivated Influenza Vaccine. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakoterapiya = Experimental and Clinical Pharmacotherapy*. 1992;20.

Информация об авторах:

Стаценко Михаил Евгеньевич, д.м.н., профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1; mestatsenko@rambler.ru

Туркина Светлана Владимировна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1; turkina.vlg@gmail.com

Лопушкова Юлия Евгеньевна, ассистент кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1; yulija.89@bk.ru

Information about the authors:

Mikhail E. Statsenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Research, Head of the Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; mestatsenko@rambler.ru

Svetlana V. Turkina, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; turkina.vlg@gmail.com

Yuliya E. Lopushkova, Assistant of the Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; yulija.89@bk.ru

Артериальная жесткость и диастолическая функция левого желудочка у больных артериальной гипертензией с наличием старческой астении

Е.С. Фомина^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-1747-108X>, el.fomina@bk.ru

В.С. Никифоров¹, <https://orcid.org/0000-0001-7862-0937>, viktor.nikiforov@szgmu.ru

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015; Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

² Николаевская больница; 198510, Россия, Петергоф, ул. Константиновская, д. 1

Резюме

Введение. Повышенная жесткость артерий является одним из ключевых звеньев в формировании сердечно-сосудистой патологии в старших возрастных группах. В то же время влияние жесткости сосудов на функцию миокарда у кардиологических больных со старческой астенией остается недостаточно изученным.

Цель исследования. Проанализировать показатели артериальной жесткости и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) у пациентов старше 65 лет с артериальной гипертензией и наличием старческой астении.

Материалы и методы. В исследование включено 90 амбулаторных и стационарных пациентов старше 65 лет с наличием артериальной гипертензии. Все пациенты были разделены на две группы: с наличием и отсутствием старческой астении. Для выявления старческой астении использовали опросник «Возраст не помеха», краткую батарею тестов физической активности. Применялись методики объемной сфигмометрии, эхокардиографии, включая тканевую доплерографию. Полученные данные анализировались с помощью пакета статистических программ.

Результаты и обсуждение. Представлены результаты сравнительного одномоментного нерандомизированного описательного исследования двух групп пациентов. В ходе исследования установлено, что систолическая функция, диастолическая дисфункция левого желудочка по типу замедления релаксации ЛЖ в обеих группах значимо не различались по своим показателям. В группе пациентов с наличием старческой астении достоверно чаще выявлялась диастолическая дисфункция ЛЖ по типу псевдонормализации с повышением давления наполнения. При анализе показателей артериальной жесткости были получены различия в обеих группах по сердечно-лодыжечному сосудистому индексу слева (L CAVI), систолическому АД (LB SAD), пульсовому давлению (LB PD) в области левого плеча, дельте среднего артериального давления в области левой лодыжки (LA% MAP), которые оказались достоверно выше у пациентов с наличием старческой астении.

Выводы. В группе больных АГ старше 65 лет с наличием старческой астении преобладает нарушение диастолической функции ЛЖ по типу псевдонормализации с повышением давления наполнения. Повышение давления наполнения в группе пациентов старше 65 лет с АГ и наличием старческой астении связано с увеличением комплекса показателей, характеризующих жесткость артерий, – сердечно-лодыжечного сосудистого индекса, систолического АД, пульсового давления в области левого плеча, дельте среднего артериального давления в области левой лодыжки.

Ключевые слова: сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, индекс аугментации, пульсовое давление, эхокардиография, систолическая функция, диастолическая функция

Для цитирования: Фомина Е.С., Никифоров В.С. Артериальная жесткость и диастолическая функция левого желудочка у больных артериальной гипертензией с наличием старческой астении. *Медицинский совет.* 2021;(14):118–123. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-118-123>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Arterial stiffness and diastolic function of the left ventricle in patients with arterial hypertension and frailty

Elena S. Fomina^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-1747-108X>, el.fomina@bk.ru

Viktor S. Nikiforov¹, <https://orcid.org/0000-0001-7862-0937>, viktor.nikiforov@szgmu.ru

¹ North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

² Nikolayevskaya Hospital; 1, Konstantinovskaya St., Peterhof, 198510, Russia

Abstract

Introduction. Increased arterial stiffness is one of the key links in the formation of cardiovascular pathology in older age groups. At the same time, the effect of vascular stiffness on myocardial function in cardiac patients with frailty remains insufficiently studied.

Aim of study. To analyze the data of arterial stiffness and diastolic function of left ventricle (LV) in patients older than 65 years with arterial hypertension and frailty.

Materials and methods. The study included 90 outpatient and inpatient patients older than 65 years with the presence of arterial hypertension. All patients were divided into two groups: with the presence and absence of frailty. To identify frailty, we used the questionnaire "Age is not a hindrance", a short battery of physical activity tests. Methods of volumetric sphygmometry, echocardiography, including tissue Doppler were used. The obtained data were analyzed using a package of statistical programs.

Results. The results of a comparative simultaneous non-randomized descriptive study of two groups of patients are presented. The study found that the systolic function, diastolic dysfunction of the left ventricle by the type of slowing down of LV relaxation in both groups did not significantly differ in their indicators. In the group of patients with frailty, LV diastolic dysfunction was significantly more often detected by the type of pseudonormalization – with an increase in filling pressure. When analyzing data of arterial stiffness, differences were obtained in both groups in the left cardio-ankle vascular index (LCAVI), systolic blood pressure (LB SAD), pulse pressure (LB PD) in the left shoulder area, and the delta of average blood pressure in the left ankle area (LA% IDA), which were significantly higher in patients with frailty.

Conclusion. In the group of patients with hypertension older than 65 years with frailty, a violation of the LV diastolic function by the type of pseudonormalization with an increase in filling pressure prevails. An increase in filling pressure in the group of patients older than 65 years with hypertension and the presence of frailty is associated with an increase in the complex of indicators characterizing arterial stiffness – the cardio-ankle vascular index, systolic blood pressure, pulse pressure in the left shoulder area, the delta of average blood pressure in the left ankle area.

Keywords: cardio-ankle vascular index, augmentation index, pulse pressure, echocardiography, systolic function, diastolic function

For citation: Fomina E.S., Nikiforov V.S. Arterial stiffness and diastolic function of the left ventricle in patients with arterial hypertension and frailty. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(14):118–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-118-123>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время ключевое значение в понимании развития сердечной недостаточности и формировании подходов к ее коррекции уделяется нейрогормональной концепции [1–3]. В то же время в последние годы активно изучается роль повышения артериальной жесткости в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [4]. Предполагается, что большинство факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) реализует свое влияние на развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО) через воздействие на сосудистую стенку [5, 6].

Особое внимание у лиц старших возрастных групп уделяется т. н. старческой астении (СА) – возраст-ассоциированному снижению физиологического резерва многих органов и систем организма, способствующему негативным медицинским и функциональным исходам [7, 8]. В этой связи является актуальным изучение показателей артериальной жесткости, состояния систолической и диастолической функции ЛЖ у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и наличием старческой астении.

Цель настоящего исследования – изучить и проанализировать показатели артериальной жесткости и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) у пациентов старше 65 лет с наличием артериальной гипертензии и старческой астении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего в исследовании принимали участие 90 амбулаторных и стационарных пациентов старше 65 лет (средний возраст $78,9 \pm 7,4$) с наличием АГ, из которых мужчин – 32 и женщин – 58. Длительность АГ составляла в среднем $15,79 \pm 11,06$ года. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями все пациенты при-

нимали комбинированную антигипертензивную терапию. Обследуемые были разделены на две группы: с отсутствием и наличием СА. В группу без СА было отобрано 43 человека (мужчин – 22 и женщин – 21). Группу с наличием СА составили 47 человек (10 мужчин и 37 женщин).

Для верификации СА использовали опросник «Возраст не помеха», краткую батарею тестов физической активности согласно алгоритму диагностики СА [9]. Группы были сопоставимы по индексу массы тела, офисным показателям САД, ДАД. Все обследуемые находились на синусовом ритме. Критериями исключения были острый инфаркт миокарда, ОНМК, постоянная форма фибрилляции предсердий, гемодинамически значимые клапанные пороки сердца, ХСН III–IV стадии, острые воспалительные процессы, онкологические заболевания.

Всем пациентам выполнялась объемная сфигмометрия и эхокардиография (ЭхоКГ). При проведении объемной сфигмометрии использовался аппарат VaSera – VS-1500 (FUKUDA DENSHI, Япония). В каждой группе расчетным методом аппарат определял одновременно на верхних и нижних конечностях, справа и слева следующие показатели артериальной жесткости: сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс (CAVI), лодыжечно-плечевой индекс (ABI), время подъема пульсовой волны (UT) мсек, дельту среднего артериального давления (% MAP), пульсовое давление (PD) мм рт. ст. Также вычислялись индекс аугментации справа (RAI), время изгнания (ET) мсек, время напряжения (PEP) мсек и их отношение (PEP/ET) – коэффициент Вейсслера [10].

Трансторакальная ЭхоКГ выполнялась на аппарате PHILIPS AFFINITY 50 (США) в соответствии с рекомендациями EACVI и ASE 2015 г. [11]. Для анализа диастолической функции оценивали индекс объема левого предсердия (ИОЛП, мл/м²), трансмитральные скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка (Е, см/

сек), позднего диастолического наполнения левого желудочка (А, см/сек), отношение Е/А, максимальную скорость трикуспидальной регургитации (VTR, см/сек). С помощью тканевой доплерографии оценивали раннедиастолические скорости движения латеральной части митрального кольца, септальной части митрального кольца с расчетом их среднего значения (Em) и его отношения со скоростью раннего диастолического наполнения (Е/Em).

Полученные данные анализировались с применением компьютерных программ Statistica for Windows 10 (StatSoft, США) и Microsoft Excel 2010 (Microsoft, США). Критерием достоверности служил t-критерий Стьюдента для нормального распределения и критерий Хи-квадрат Пирсона для распределения, отличного от нормального, при уровне значимости $p < 0,05$. Корреляционная связь определялась с помощью рангового коэффициента Спирмена (R). Значимость различий фиксировалась при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика обследуемых пациентов представлена в *табл. 1*.

Как видно из *табл. 1*, группы были сопоставимы между собой по индексу массы тела, показателям офисного САД, ДАД. Обе группы значительно различались по полу, возрасту, антропометрическим данным (рост, масса тела, окружность плеча), длительности течения гипертонической болезни, показателям динамометрии. Так, в группе с наличием СА достоверно чаще преобладали женщины, регистрировался более старший возраст, более длительное течение гипертонической болезни, меньшая сила кистевого пожатия по данным динамометрии, более низкие значения роста, массы тела и окружности плеча. Полученные данные отражают наиболее существенные маркеры наличия синдрома старческой астении (ССА) и соответствуют литературным данным [9, 12].

● **Таблица 1.** Клиническая характеристика групп

● **Table 1.** Clinical characteristics of the groups

Показатель	Без СА (n = 43)	Наличие СА (n = 47)	p
Мужчины, n%	51,16	21,28	0,002
Женщины, n%	48,84	78,72	
Возраст, годы	75,12 ± 6,25	82,3 ± 6,72	0,000
Анамнез ГБ, годы	12,77 ± 8,64	18,55 ± 12,34	0,012
Рост, см	163,77 ± 10,13	157,89 ± 8,83	0,004
Масса тела, кг	74,27 ± 13,54	65,15 ± 12,84	0,001
Индекс массы тела	27,67 ± 4,32	26,06 ± 4,22	0,077
Окружность плеча, см	28,84 ± 2,97	26,62 ± 2,75	0,000
Динамометрия, кг	29,16 ± 9,07	21,72 ± 8,11	0,000
САД, мм рт. ст.	140,05 ± 20,26	144,34 ± 21,45	$p > 0,05$
ДАД, мм рт. ст.	72,53 ± 8,44	69,36 ± 11,03	$p > 0,05$

Примечание: СА – старческая астения, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, p – показатель значимости различий между группами.

При анализе показателей артериальной жесткости отмечены более высокие значения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса слева (L CAVI), систолического АД (LB SAD), пульсового давления (LB PD) в области левого плеча, а также дельты среднего АД в области левой лодыжки (LA% MAP) в группе с наличием СА по сравнению с лицами без СА (*табл. 2*).

При анализе данных эхокардиографии обращало на себя внимание то, что, несмотря на значимо более высокие индексированные показатели конечно-диастолического и конечно-систолического размеров ЛЖ (ИКДРЛЖ, ИКСРЛЖ) у лиц с АГ и СА, нарушений систолической функции в обеих группах выявлено не было (*табл. 3*).

Известно, что оценка систолической функции с помощью традиционного показателя фракции выброса левого желудочка недостаточно информативна для раннего выявления дисфункции миокарда [13]. В качестве более раннего маркера нарушения функции миокарда у лиц с АГ в настоящее время рассматриваются диастолические нарушения [14]. В связи с этим проанализированы параметры диастолической дисфункции левого желудочка, имевшие место в обеих группах. Нарушение диастолической функции ЛЖ по типу замедления релаксации (тип 1) встречалось с одинаковой частотой в обеих группах, в то время как нарушение диастолической функции ЛЖ по типу псевдонормализации (тип 2) с повышением давления наполнения достоверно чаще выявлялось в группе с наличием СА.

При проведении корреляционного анализа установлено, что показатели артериальной жесткости, регистрируемые методом объемной сфигмографии, взаимосвязаны с эхографическими показателями, отражающими диастолическую функцию ЛЖ, преимущественно в группе больных с наличием СА (*табл. 4*).

● **Таблица 2.** Показатели артериальной жесткости с наличием и отсутствием старческой астении ($M \pm \delta$)

● **Table 2.** Various indices of arterial stiffness in patients with and without senile asthenia ($M \pm \delta$)

Показатель	Без СА	Наличие СА	p
R CAVI	9,29 ± 0,93	9,67 ± 1,25	0,092
L CAVI	9,33 ± 0,95	9,89 ± 0,92	0,003
R ABI	1,06 ± 0,11	0,99 ± 0,18	$>0,05$
L ABI	1,05 ± 0,13	0,98 ± 0,13	$>0,05$
R AI	1,06 ± 0,17	1,17 ± 0,29	0,055
PEP, мсек	106,55 ± 27,9	106,72 ± 26,52	$>0,05$
ET, мсек	304,4 ± 36,67	314,66 ± 31,23	$>0,05$
PEP/ET	0,35 ± 0,13	0,35 ± 0,11	$>0,05$
LB SAD	139,10 ± 24,74	149,34 ± 20,54	0,036
LB PD	58,74 ± 16,6	65,85 ± 16,26	0,044
LA% MAP	39,19 ± 4,8	41,30 ± 4,32	0,032

Примечание: СА – старческая астения, R – справа, L – слева, В – плечо, А – лодыжка, CAVI – сердечно-лодыжечный индекс, ABI – лодыжечно-плечевой индекс, RAI – индекс аугментации справа, ET – время изгнания, PEP – время напряжения, PEP/ET – коэффициент Вейслера, SAD – систолическое АД, PD – пульсовое давление, % MAP – дельта среднего АД, p – уровень значимости различий между группами.

● **Таблица 3.** Эхокардиографические показатели у пациентов с наличием и отсутствием старческой астении ($M \pm \delta$)
 ● **Table 3.** Echocardiographic parameters in patients with and without senile asthenia ($M \pm \delta$)

Показатель	Без СА	Наличие СА	p
ИКДРЛЖ, мм/м ²	27,07 ± 2,36	28,84 ± 3,26	0,004
ИКСРЛЖ, мм/м ²	18,40 ± 2,45	19,65 ± 3,09	0,03
ИОЛП, мл/м ²	35,21 ± 9,24	38,88 ± 11,32	0,09
ИОПП, мл/м ²	21,02 ± 5,55	22,9 ± 5,94	0,09
ФВ ЛЖ, %	59,42 ± 7,96	61,04 ± 8,24	>0,05
EPSS, мм	7,7 ± 1,63	7,38 ± 1,71	>0,05
Е/А	0,81 ± 0,39	0,77 ± 0,42	>0,05
Е/Em	9,63 ± 3,2	9,25 ± 2,43	>0,05
S' lat, см/сек	7,57 ± 2,15	6,98 ± 1,38	>0,05
VTR _{max} , см/сек	277,44 ± 27,34	286,66 ± 29,67	>0,05
Тип ДДФ ЛЖ 1	35 (85,37%)	30 (66,67%)	>0,05
Тип ДДФ ЛЖ 2	6 (14,63%)	15 (33,33%)	0,04

Примечание: СА – старческая астения, ИКДРЛЖ – индекс конечно-диастолического размера левого желудочка, ИКСРЛЖ – индекс конечно-систолического размера левого желудочка, ИОЛП – индекс объема левого предсердия, ИОПП – индекс объема правого предсердия, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, EPSS – митрально-септальная сепарация, Е/А – отношение трансмитральных скоростей раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ, Е/Em – отношение трансмитральной скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к средней раннедиастолической скорости движения митрального кольца, S' lat – систолическая скорость движения латеральной части митрального кольца, VTR_{max} – максимальная скорость трикуспидальной регургитации, ДДФ ЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка, p – уровень значимости различий между группами.

Показатель ИОЛП имел положительные корреляционные связи с параметрами артериальной жесткости, в частности у лиц с АГ без СА с сердечно-сосудистым индексом слева (L CAVI), а у лиц с АГ с наличием СА – с систолическим и средним АД на обоих плечах, а также с пульсовым давлением на правом плече (табл. 4).

Более высокие значения лодыжечно-плечевого индекса на правой голени были связаны с меньшими диастолическими показателями эходоплерографии: скоростями раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения ЛЖ, отношением скоростей раннего диастолического наполнения ЛЖ и средней раннедиастолической скорости движения митрального кольца – Е/Em. При этом положительные корреляционные связи наблюдались между диастолическими скоростями и пульсовым давлением на правом плече (RB PD) и временем подъема пульсовой волны на обоих лодыжках (RA UT, LA UT).

У пациентов с АГ без СА выявлена положительная корреляционная связь между дельтой среднего артериального давления (%MAP) и систолической скоростью движения септальной части митрального кольца (Am_{sept}).

Скорость трикуспидальной регургитации (VTR_{max}), выраженность которой может указывать на диастолическую дисфункцию, имела положительные связи с систолическим АД (SAD), пульсовым давлением (PD) на обоих плечах и с временем подъема пульсовой волны на левой лодыжке (LA UT).

Обратная корреляционная связь выявлена между коэффициентом Вейслера (PER/ET) и скоростью раннего

● **Таблица 4.** Результаты корреляционного анализа показателей объемной сфигмометрии и эхокардиографии
 ● **Table 4.** Results of correlation analysis of indices of volumetric sphygmometry and echocardiography

Показатель	Без СА (n = 43)	Наличие СА (n = 47)
L CAVI и ИОЛП	R = 0,33	
RB SAD и ИОЛП		R = 0,45
RB MEAN и ИОЛП		R = 0,36
LB MEAN и ИОЛП		R = 0,36
LB SAD и ИОЛП		R = 0,45
RB PD и ИОЛП		R = 0,498
R ABI и E		R = -0,36
R ABI и A		R = -0,39
R ABI и E/Em		R = -0,44
PER/ET и E		R = -0,39
PER/ET и A		R = -0,48
RB PD и E		R = 0,41
RB PD и A		R = 0,44
RB PD и E/Em		R = 0,35
RA UT и E/Em	R = 0,37	R = 0,46
LA UT и E/Em		R = 0,42
RA %MAP и Am _{sept}	R = 0,50	
LA %MAP и Am _{sept}	R = 0,67	
RB SAD и VTR _{max}		R = 0,40
LB SAD и VTR _{max}		R = 0,43
RB PD и VTR _{max}		R = 0,42
LB PD и VTR _{max}		R = 0,45
LA UT и VTR _{max}		R = 0,36

Примечание: СА – старческая астения. Показатели объемной сфигмографии: SAD – систолическое АД, MEAN – среднее давление, PD – пульсовое давление, LB – левое плечо, RB – правое плечо, RA – правая лодыжка, LA – левая лодыжка, ABI – лодыжечно-плечевой индекс, UT – время подъема пульсовой волны, %MAP – дельта среднего артериального давления, ET – время изгнания, PER – время напряжения, PER/ET – коэффициент Вейслера. Показатели эхокардиографии: ИОЛП – индекс объема левого предсердия, E – скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ, A – скорость позднего диастолического наполнения ЛЖ, E/Em – отношение трансмитральной скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к средней раннедиастолической скорости движения митрального кольца, Am_{sept} – систолическая скорость движения септальной части митрального кольца, VTR_{max} – максимальная скорость трикуспидальной регургитации. R – ранговый коэффициент Спирмена при p < 0,05.

(Е), позднего (А) диастолического наполнения ЛЖ, что, вероятно, может свидетельствовать о влиянии сосудистой жесткости на диастолическую функцию ЛЖ у пациентов с АГ с наличием СА, что согласуется с литературными данными [15, 16]. В отдельных работах указывается на связь коэффициента Вейслера (PER/ET) с сократительной функцией ЛЖ [10]. Сократительная способность миокарда, транспортная функция артерий и амортизирующая (демпфирующая) функция магистральных артерий – звенья единой цепи по обеспечению эффективной работы

сердечно-сосудистой системы [4]. При снижении упруго-эластических свойств магистральных артерий увеличивается скорость распространения пульсовой волны (СПВ), что приводит к увеличению центрального САД, снижению ДАД и увеличению пульсового давления (ПД) [17]. Свой вклад в данный процесс вносят отраженные волны, которые, наслаиваясь на центральную пульсовую волну во время систолы, увеличивают (аугментируют) САД и ПД, вызывая негативное действие на сосудистую стенку и миокард [18, 19]. Выявленные взаимосвязи могут указывать на вклад показателей артериальной жесткости в ремоделирование левого предсердия, повышение давления наполнения и ухудшение диастолической функции ЛЖ у пациентов старше 65 лет с АГ и наличием СА. С учетом полученных данных диастолические нарушения можно рассматривать в качестве неблагоприятного фактора при наличии старческой астении у пациентов с АГ.

ВЫВОДЫ

В группе больных артериальной гипертензией старше 65 лет с наличием старческой астении преобладает нарушение диастолической функции левого желудочка по типу псевдонормализации с повышением давления наполнения.

Повышение давления наполнения левого желудочка в группе пациентов старше 65 лет с артериальной гипертензией и старческой астенией связано с увеличением комплекса показателей, характеризующих жесткость артерий: сердечно-лодыжечного сосудистого индекса, систолического АД, пульсового давления в области левого плеча, дельты среднего артериального давления в области левой лодыжки.



Поступила / Received 23.08.2021

Поступила после рецензирования / Revised 07.09.2021

Принята в печать / Accepted 09.09.2021

Список литературы

1. Reed B.N., Street S.E., Jensen B.C. Time and technology will tell: the pathophysiologic basis of neurohormonal modulation in heart failure. *Heart Fail Clin.* 2014;10(4):543–557. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2014.07.002>.
2. Никифоров В.С. Комбинированный препарат сакубитрил/валсартан – новый этап в лечении хронической сердечной недостаточности. *Медицинский совет.* 2020;(14):34–39. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-14-34-39>.
3. Никифоров В.С., Свистов А.С. Современные направления применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в клинической практике. *ФАРМиндекс-Практик.* 2005;(7):21–31. Режим доступа: https://www.pharmindex.ru/practic/7_cardio.html.
4. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л., Котовская Ю.В., Милыгин В.А., Олейников В.Э. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2016;15(2):4–19. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-4-19>.
5. Фомина Е.С., Никифоров В.С. Артериальная жесткость и сосудистое старение: последствия артериальной гипертензии. *Архив внутренней медицины.* 2021;11(3):196–202. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2021-11-3-196-202>.
6. Lakatta E.G., Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation.* 2003;107(1):139–146. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000048892.83521.58>.
7. Орлова Я.А., Ткачева О.Н., Арутюнов Г.П., Котовская Ю.В., Лопатин Ю.М., Мареев В.Ю. и др. Особенности диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого возраста. Мнение экспертов Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Евразийской ассоциации терапевтов. *Кардиология.* 2018;58(125):42–72. <https://doi.org/10.18087/cardio.2560>.
8. Shamlan T., Talley K.M., Ramakrishnan R., Kane R.L. Association of frailty with survival: a systematic literature review. *Ageing Res Rev.* 2013;12(2):719–736. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.03.001>.
9. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Фролова Е.В., Наумов А.В., Воробьева Н.М., и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». *Российский журнал гериатрической медицины.* 2020;1:11–46. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2020-11-46>.
10. Гайсёнок О.В. Анализ показателей времени подъема пульсовой волны (УТ), дельты среднего артериального давления (%МАР) и коэффициента Вейсслера (РЕР/ЕТ) как маркеров атеросклеротического поражения сосудов и снижения сократительной функции миокарда при проведении скрининговых обследований населения. *Вестник уральской медицинской академической науки.* 2017;14(3):228–235. <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2017-14-3-228-235>.
11. Marwick T.H., Gillebert T.C., Aurigemma G., Chirinos J., Derumeaux G., Galderisi M. et al. Recommendations on the Use of Echocardiography in Adult Hypertension: A Report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(7):727–754. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2015.05.002>.
12. Липатова Т.Е., Тюльяева Л.А., Денисова Т.П., Шульпина Н.Ю. Старческая астения и артериальная гипертензия (лекция). *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2019;15(3):757–763. Режим доступа: https://ssmj.ru/system/files/2019_30-1_757-763.pdf.
13. Никифоров В.С., Никищенко Ю.В. Современные возможности speckle tracking эхокардиографии в клинической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2017;13(2):248–255. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-248-255>.
14. Nadruz W., Shah A.M., Solomon S.D. Diastolic Dysfunction and Hypertension. *Med Clin North Am.* 2017;101(1):7–17. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.08.013>.
15. Lüers C., Trippel T.D., Seeländer S., Wachter R., Hasenfuss G., Lindhorst R. et al. Arterial stiffness and elevated left ventricular filling pressure in patients at risk for the development or a previous diagnosis of HF-A subgroup analysis from the DIAST-CHF study. *J Am Soc Hypertens.* 2017;11(5):303–313. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2017.03.006>.
16. Chow B., Rabkin S.W. The relationship between arterial stiffness and heart failure with preserved ejection fraction: a systemic meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2015;20(3):291–303. <https://doi.org/10.1007/s10741-015-9471-1>.
17. Nichols W.W., Edwards D.G. Arterial elastance and wave reflection augmentation of systolic blood pressure: deleterious effects and implications for therapy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2001;6(1):5–21. <https://doi.org/10.1177/107424840100600102>.
18. Abhayaratna W.P., Sriksalanukul W., Budge M.M. Aortic stiffness for the detection of preclinical left ventricular diastolic dysfunction: pulse wave velocity versus pulse pressure. *J Hypertens.* 2008;26(4):758–764. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3282f55038>.
19. Townsend R.R., Wilkinson I.B., Schiffrin E.L., Avolio A.P., Chirinos J.A., Cockcroft J.R. et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From The American Heart Association. *Hypertension.* 2015;66(3):698–722. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000033>.

References

1. Reed B.N., Street S.E., Jensen B.C. Time and technology will tell: the pathophysiologic basis of neurohormonal modulation in heart failure. *Heart Fail Clin.* 2014;10(4):543–557. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2014.07.002>.
2. Nikiforov V.S. Combined Drug Sacubitril/Valsartan – A New Era of Treatment of Chronic Heart Failure. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(14):34–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-14-34-39>.
3. Nikiforov V.S., Svistov A.S. Modern trends in the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in clinical practice. *FARMindex-Praktik = PHARMindex-Practitioner.* 2005;(7):21–31. (In Russ.) Available at: https://www.pharmindex.ru/practic/7_cardio.html.
4. Vasyuk Yu.A., Ivanova S.V., Shkolnik E.L., Kotovskaya Yu.V., Milyagin V.A., Oleynikov V.E. et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i pro-*

- filaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016;15(2):4–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-4-19>.
5. Fomina E.S., Nikiforov V.S. Arterial Stiffness and Vascular Aging: Effects of Hypertension. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine*. 2021;11(3):196–202. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2021-11-3-196-202>.
 6. Lakatta E.G., Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation*. 2003;107(1):139–146. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000048892.83521.58>.
 7. Orlova I.A., Tkacheva O.N., Arutyunov G.P., Kotovskaya Y.V., Lopatin Y.M., Mareev V.Y. et al. Features of diagnostics and treatment of chronic heart failure in elderly and senile patients. Expert opinion of the Society of Experts in Heart Failure, Russian Association of Gerontologists, and Euroasian Association of Therapists. (In Russ.) *Kardiologiya*. 2018;58(12S): 42–72. <https://doi.org/10.18087/cardio.2560>.
 8. Shamlivan T., Talley K.M., Ramakrishnan R., Kane R.L. Association of frailty with survival: a systematic literature review. *Ageing Res Rev*. 2013;12(2):719–736. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.03.001>.
 9. Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K., Frolova E.V., Naumov A.V., Vorobyeva N.M. et al. Clinical Guidelines "Frailty". *Rossiyskiy zhurnal geriatricheskoy meditsiny = Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;1:11–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2020-11-46>.
 10. Gaisnenok O.V. Analysis of pulse wave rise time (UT), mean arterial pressure delta (%MAP) and Weissler coefficient (PEP/ET) as markers of atherosclerotic vascular lesions and myocardial contractility reduction during screening surveys of the population. *Vestnik ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki = Bulletin of the Ural Medical Academic Science*. 2017;14(3):228–235. (In Russ.) <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2017-14-3-228-235>.
 11. Marwick T.H., Gillebert T.C., Aurigemma G., Chirinos J., Derumeaux G., Galderisi M. et al. Recommendations on the Use of Echocardiography in Adult Hypertension: A Report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(7):727–754. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2015.05.002>.
 12. Lipatova T.E., Tyulyaeva L.A., Denisova T.P., Shulpina N.Yu. Frailty and arterial hypertension (lecture). *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2019;15(3):757–763. (In Russ.) Available at: https://ssmj.ru/system/files/2019_30-1_757-763.pdf.
 13. Nikiforov V.S., Nikishchenkova I.V. Modern Possibilities of Speckle Tracking Echocardiography in Clinical Practice. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(2):248–255. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-248-255>.
 14. Nadruz W., Shah A.M., Solomon S.D. Diastolic Dysfunction and Hypertension. *Med Clin North Am*. 2017;101(1):7–17. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.08.013>.
 15. Lüers C., Trippel T.D., Seeländer S., Wachter R., Hasenfuss G., Lindhorst R. et al. Arterial stiffness and elevated left ventricular filling pressure in patients at risk for the development or a previous diagnosis of HF-A subgroup analysis from the DIAST-CHF study. *J Am Soc Hypertens*. 2017;11(5):303–313. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2017.03.006>.
 16. Chow B., Rabkin S.W. The relationship between arterial stiffness and heart failure with preserved ejection fraction: a systemic meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2015;20(3):291–303. <https://doi.org/10.1007/s10741-015-9471-1>.
 17. Nichols W.W., Edwards D.G. Arterial elastance and wave reflection augmentation of systolic blood pressure: deleterious effects and implications for therapy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2001;6(1):5–21. <https://doi.org/10.1177/107424840100600102>.
 18. Abhayaratna W.P., Srikusalanukul W., Budge M.M. Aortic stiffness for the detection of preclinical left ventricular diastolic dysfunction: pulse wave velocity versus pulse pressure. *J Hypertens*. 2008;26(4):758–764. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3282f55038>.
 19. Townsend R.R., Wilkinson I.B., Schiffrin E.L., Avolio A.P., Chirinos J.A., Cockcroft J.R. et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2015;66(3):698–722. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000033>.

Информация об авторах:

Фомина Елена Святославна, заведующая отделением функциональной диагностики, Николаевская больница; 198510; Россия, Петергоф, ул. Константиновская, д. 1; аспирант кафедры функциональной диагностики, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015; Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; el.fomina@bk.ru

Никифоров Виктор Сергеевич, д.м.н., профессор, декан медико-биологического факультета, профессор кафедры функциональной диагностики, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015; Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; viktor.nikiforov@szgmu.ru

Information about the authors:

Elena S. Fomina, Head of Department of Functional Diagnostics, Nikolayevskaya Hospital; 1, Konstantinovskaya St., Peterhof, 198510, Russia; a Postgraduate student of Department of Functional Diagnostics, North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Viktor S. Nikiforov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Associate Professor of Medical and Biological Department, Professor of Department of Functional Diagnostics, North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Предиабет. Новая парадигма ранней профилактики сердечно-сосудистых заболеваний

Т.Ю. Демидова[✉], <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>, demidova@gmail.com

В.М. Плахотная, <https://orcid.org/0000-0003-3826-0935>, vplahotnyaya@gmail.com

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Данный литературный обзор посвящен вопросам взаимосвязи предиабета и сердечно-сосудистых заболеваний. В последние годы большое внимание уделяется изучению предиабета ввиду его крайне высокой распространенности, а также наличия прочной ассоциации между ранними нарушениями углеводного обмена и высоким риском развития серьезных осложнений, ухудшающих качество жизни пациентов. Предиабет представляет собой не только метаболическое состояние высокого риска развития сахарного диабета 2-го типа, но и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смерти от всех причин. Эта ассоциация верна как для пациентов, еще не имеющих ССЗ, так и для лиц с ССЗ в анамнезе. Также во время пандемии COVID-19 обращает на себя внимание тот факт, что люди с предиабетом подвержены более тяжелому течению новой коронавирусной инфекции, имеют более высокий риск осложнений и менее благоприятный прогноз заболевания. Это связано с гипергликемией, наличием хронического системного воспаления низкой степени активности, нарушениями механизмов иммунного ответа в ответ на инфекцию и прокоагулянтным состоянием у лиц с предиабетом, хотя и в меньшей степени, чем у пациентов с СД2. В связи с этим ранний скрининг ранних нарушений углеводного обмена и активное ведение пациентов с предиабетом становятся крайне важной клинической задачей, т. к. активное раннее вмешательство на этапе предиабета помогает профилировать развитие не только СД2, но и ССЗ, становясь основной стратегией сохранения кардиометаболического здоровья пациентов.

Ключевые слова: нарушение толерантности к глюкозе, нарушение гликемии натощак, сердечно-сосудистый риск, кардиометаболическое здоровье, COVID-19

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Плахотная В.М. Предиабет. Новая парадигма ранней профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинский совет*. 2021;(14):124–132. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-124-132>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prediabetes. A new paradigm for early prevention of cardiovascular disease

Tatiana Y. Demidova[✉], <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>, demidova@gmail.com

Viktoria M. Plahotnyaya, <https://orcid.org/0000-0003-3826-0935>, vplahotnyaya@gmail.com

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

This literature review focuses on the association of prediabetes with cardiovascular disease (CVD). Recently, much attention has been paid to the study of prediabetes due to its extremely high prevalence and strong association with a high risk of developing serious complications that worsen the quality of life of patients. Prediabetes is not only a metabolic condition with a high risk of developing type 2 diabetes mellitus (T2DM), but also CVD and death from all causes. This association is true for both patients who do not yet have CVD and those with a history of CVD. Also during the COVID-19 pandemic, attention is drawn to the fact that people with prediabetes have a higher risk of a severe course of infection, complications and a worse prognosis of the disease. This is associated with hyperglycemia, the presence of chronic systemic inflammation of a low degree of activity, impaired immune response mechanisms and a procoagulant state in patients with prediabetes, although these disorders are less developed than in patients with T2DM. Therefore, early screening of early disorders of normal metabolism. Since active early intervention at the stage of prediabetes helps to prevent the development of type 2 diabetes and CVD.

Keywords: prediabetes, cardiovascular diseases, COVID-19, cardiometabolic health

For citation: Demidova T.Y., Plahotnyaya V.M. Prediabetes. A new paradigm for early prevention of cardiovascular disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(14):124–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-124-132>.

Conflict of interest: authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Предиабетом называют ранние нарушения углеводного обмена, которые характеризуются наличием инсулинорезистентности и первичной или вторичной дисфункции бета-клеток поджелудочной железы, которые представляют собой метаболическое состояние высокого риска развития сахарного диабета 2-го типа (СД2). Для предиабета характерны уровни глюкозы плазмы, превышающие нормальные значения гликемии, но не достаточные для постановки диагноза «сахарный диабет». Пристальное внимание ученых со всего мира в последние годы уделяется изучению предиабета ввиду его крайне высокой распространенности и наличия прочной связи между ранними нарушениями углеводного обмена и сердечно-сосудистыми рисками. Распространенность предиабета прогрессивно увеличивается во всем мире, и, согласно отчетам, к 2030 г. более 470 млн человек будут иметь предиабет [1, 2]. Важно отметить, что за последние годы в связи с ростом распространенности ожирения среди детей, подростков и лиц молодого возраста наблюдается негативная тенденция к увеличению заболеваемости предиабетом и в этой возрастной группе. По данным клинических исследований, распространенность предиабета среди детей и подростков может достигать от 1 до 30% в зависимости от популяции [3]. В свою очередь, все пациенты с предиабетом составляют группу высокого риска развития СД2 и его осложнений в будущем — примерно у 25% из них в течение 3–5 лет и у 70% в течение жизни разовьется СД [2]. Помимо высокой вероятности развития СД2, лица с предиабетом имеют повышенный риск развития осложнений диабета: диабетической ретинопатии, невропатии, хронической болезни почек (ХБП) и макрососудистых осложнений [2].

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ РИСКИ ПРЕДИАБЕТА: РЕАЛЬНАЯ ОПАСНОСТЬ РАННИХ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Тесная связь предиабета и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) вызывает особую тревогу. И на сегодняшний день ССЗ являются основной причиной смерти во всем мире. Ежегодно от сердечно-сосудистых причин погибает около 17,9 млн человек¹. Поэтому изучение возможных модифицируемых факторов риска ССЗ и разработка эффективных профилактических мероприятий является крайне важной задачей здравоохранения.

В последние годы было опубликовано достаточно много исследований, изучавших связь между наличием предиабета и риском ССЗ и смертности [4–12]. Однако результаты большинства исследований не позволяли сделать твердые выводы, а значимость предиабета в развитии кардиальной патологии являлась предметом оживленных дискуссий. Поворотным моментом в данном вопросе стала публикация в мае 2020 г. данных крупного

метаанализа, в который были включены результаты 129 исследований (n = 10 069 955 участников). В ходе анализа были проанализированы данные как пациентов без ССЗ в анамнезе, так и лиц, уже имеющих ССЗ. Согласно полученным данным, в общей популяции люди с предиабетом имеют гораздо более высокие риски развития ССЗ и смерти от всех причин в течение следующих 10 лет по сравнению с лицами с нормогликемией. Наличие предиабета повышает относительный риск смертности от всех причин в 1,13 раза (95% доверительный интервал (ДИ); 1,10–1,17), комбинированного ССЗ — в 1,15 раза (96% ДИ; 1,11–1,18), ишемической болезни сердца (ИБС) — в 1,16, (96% ДИ; 1,11–1,21), инсульта — в 1,14 раза (95% ДИ; 1,08–1,20) при среднем сроке наблюдения 9,8 года. В процентном соотношении это означает 13, 15, 16 и 14%-ное увеличение рисков соответственно. По результатам метаанализа абсолютная разница в риске смертности от всех причин, комбинированного ССЗ, ИБС и инсульта между пациентами с предиабетом и лицами с нормогликемией составила 7,36 (95% ДИ; 9,59–12,51), 8,75 (95% ДИ; 6,41–10,49), 6,59 (95% ДИ; 4,53–8,65) и 3,68 (95% ДИ; 2,10–5,26) на 10 000 человеко-лет соответственно [1].

Авторы также отметили, что нарушение толерантности к глюкозе несет в себе более высокий риск смерти от всех причин, ИБС и инсульта, чем нарушение гликемии натощак [1]. Подобный вывод перекликается с современной парадигмой о том, что постприандиальная гипергликемия является независимым фактором риска развития ССЗ у пациентов с СД. Было показано, что риск сердечно-сосудистой смертности и развития макрососудистых осложнений диабета связан с постприандиальной гликемией вне зависимости от показателей уровня глюкозы плазмы натощак [13, 14].

Что же касается лиц, уже имеющих атеросклеротические ССЗ (АССЗ), то и в этой группе пациентов, по данным метаанализа, предиабет был связан с повышенным риском смертности от всех причин (относительный риск (RR) = 1,36 [95% ДИ; 1,21–1,54]), комбинированного ССЗ (RR = 1,37 [95% ДИ; 1,23–1,53]) и ИБС (RR = 1,15 [95% ДИ; 1,02–1,29]) при среднем сроке наблюдения 3,2 года, но не было обнаружено различий в отношении риска инсульта. То есть наличие предиабета повышает риск смерти, развития ССЗ и ИБС на 36, 37 и 15% соответственно. Абсолютная разница рисков смертности от всех причин, комбинированного сердечно-сосудистого заболевания, ишемической болезни сердца и инсульта у людей с предиабетом и АССЗ по сравнению с пациентами с нормогликемией составила 66,19 (95% ДИ; 38,60–99,25), 189,77 (95% ДИ; 117,97–271,84), 40,62 (95% ДИ; 5,42–78,53) и 8,54 (95% ДИ; 32,43–61,45) на 10 000 человеко-лет соответственно. Иными словами, в данной группе на 10 000 пациентов с предиабетом ежегодно будет приходиться на 66,19 смерти и на 189,77 случая ИБС и на 854 инсульта больше по сравнению с пациентами, имеющими нормальные показатели глюкозы крови натощак и после еды [1].

Однако в отличие от СД2, который является хроническим прогрессирующим заболеванием, предиабет высту-

¹ World Health Organisation [Internet]. Cardiovascular diseases (CVDs); c2021 [updated 2021 June 11; cited 2021 July 22]. Available at: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).

пает потенциально обратимым состоянием. Поэтому именно этот этап метаболических нарушений можно считать «окном возможностей» для предотвращения развития ССЗ. Сегодня вмешательства на этапе предиабета являются наиболее перспективным направлением в области первичной и вторичной профилактики ССЗ и сердечно-сосудистой смертности.

СТРАТЕГИЯ РАННЕГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Знаменательное исследование UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) показало, что на момент дебюта СД2 почти 50% пациентов уже имеют одно или несколько осложнений диабета, в т. ч. макрососудистые: инфаркт миокарда (2%), стенокардию напряжения (3%), перемежающуюся хромоту (3%), инсульт или транзиторную ишемическую атаку в анамнезе (1%) [15]. Следовательно, на момент постановки диагноза «СД2» у части пациентов возможность эффективной профилактики первичной профилактики ССЗ безвозвратно упущена.

Кроме того, результаты 20-летнего наблюдения за пациентами в исследовании UKPDS показали, что интенсивный гликемический контроль снижает риск развития макрососудистых осложнений СД, но при этом не оказывает существенного влияния на сердечно-сосудистые осложнения. Статистически значимого снижения MACE (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, сердечно-сосудистая смерть) на фоне интенсивного гликемического контроля также не было продемонстрировано и в других крупных исследованиях ACCORD, ADVANCE, VADT [16]. Соответственно, только достижение целевых значений гликемии не является эффективным методом профилактики развития АССЗ. В то же время комплексный многофакторный подход, включающий жесткий гликемический контроль, антигипертензивную терапию, прием ацетилсалициловой кислоты и статинов, снижает риск нефатальных ССЗ и смертности среди пациентов с СД2, как это было продемонстрировано в исследовании Steno-2 [17]. Однако даже комплексное лечение СД2 и сопутствующих состояний (артериальной гипертензии, дислипидемии, нарушений коагуляции, гиперурикемии и др.), по сути, является симптоматическим и назначается с целью снижения влияния этих факторов на скорость прогрессирования атеросклероза. На этом этапе в патологический процесс уже включено большое количество звеньев, поэтому риск ССЗ у пациентов с СД остается крайне высоким по сравнению с общей популяцией.

Наряду с этим, раннее активное вмешательство на этапе ранних нарушений углеводного обмена имеет свои преимущества. Во-первых, по данным нескольких рандомизированных контролируемых исследований, эффективное лечение предиабета позволяет значимо снизить риск прогрессирования метаболических нарушений до развития СД2, а также позволяет улучшить другие кардиометаболические маркеры (уровень арте-

риального давления, липидный профиль, воспалительный статус). В исследовании DPP (Diabetes Prevention Program) вмешательство на этапе предиабета позволяет снизить заболеваемость СД2 на 58% за 3 года, в исследовании Da Qing — на 39% за 30 лет, в исследовании DPS (Diabetes Prevention Study) — на 43% за 7 лет соответственно. В исследовании DPPPOS (Diabetes Prevention Program Outcomes Study) было также продемонстрировано снижение рисков на 34% через 10 лет и на 27% через 15 лет. Примечательно, что в течение 30-летнего периода наблюдения за исследованием Da Qing также отмечалось снижение смертности от всех причин, смертности, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями, и макрососудистых осложнений в группах активного изменения образа жизни по сравнению с контрольной группой [18]. В свою очередь, профилактика развития СД2 является методом профилактики развития и прогрессирования связанных с диабетом осложнений.

Во-вторых, скрининг и адекватное соответствующее лечение ранних нарушений гликемии могут способствовать первичной и вторичной профилактике ССЗ [1]. Очевидно, что патологические основы будущих макрососудистых осложнений СД2 начинают формироваться уже на стадии предиабета, чему способствует наличие инсулинорезистентности, а также имеющееся у большинства пациентов ожирение.

Предиабет является одним из возможных компонентов метаболического синдрома — состояния, которое значимо повышает индивидуальный риск развития АССЗ и СД2 [19]. Однако вмешательство на этапе наличия у пациента нескольких или многих составляющих метаболического синдрома уже является запоздалым, идеальный момент влияния на кардиометаболические риски уже упущен. Поэтому мы можем предположить, что уровни гликемии являются косвенным маркером наличия в организме не только метаболических, но и кардиоваскулярных и возможных гемодинамических нарушений. Таким образом, определение гликемии является широко доступным методом, который позволяет определить необходимый момент начала активных действий по профилактике ССЗ. Своевременное выявление уровней глюкозы выше нормальных значений открывает для клинициста «окно возможностей» предотвращения ССЗ и снижения риска смертности пациентов.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МОМЕНТА ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Вопрос своевременности диагностики ранних нарушений углеводного обмена в последние несколько лет подлежит активному обсуждению в профессиональных кругах. Относительно недавно были обновлены критерии ADA (American Diabetes Association), согласно которым уровни глюкозы плазмы, необходимые для постановки диагноза «предиабет», составляют от 100 до 125 мг/дл (от 5,6 до 6,9 ммоль/л) при измерении гликемии натощак и от 140 до 199 мг/дл (от 7,8 до 11,0 ммоль/л) при измерении гликемии через 2 ч после нагрузки глюкозой при

проведении глюкозотолерантного теста [20]. Более низкие показатели гликемии глюкозы крови натощак, свидетельствующие в пользу предиабета, открывают возможность более раннего вмешательства.

РАЗМЫШЛЕНИЯ О ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ: КАКОВЫ ДОЛЖНЫ БЫТЬ ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА ЭТАПЕ ПРЕДИАБЕТА, В ДЕБЮТЕ СД 2-ГО ТИПА И У ЛИЦ С АНАМНЕЗОМ СД 2-ГО ТИПА

В последние несколько лет активно обсуждается важность более раннего, более активного вмешательства на этапе дебюта СД2. Это связано в т.ч. с тем, что результаты исследований новых классов препаратов, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ 2-го типа) и агонистов глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1) продемонстрировали убедительные положительные эффекты в отношении не только углеводного обмена, но и других диабет-модифицирующих факторов [21]. Серия хорошо спланированных клинических исследований показала, что назначение иНГЛТ 2-го типа и аГПП-1 снижает риск развития основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ), связанных с АССЗ, у пациентов с СД2. Также было показано, что иНГЛТ 2-го типа снижают риск развития сердечной недостаточности (ХСН) и ХБП, уменьшают частоту госпитализаций по поводу ХСН и приносят пользу пациентам с ранее существовавшей ХСН со сниженной фракцией выброса или ХБП, независимо от того, есть у них СД2 или нет. Таким образом, арсенал сахароснижающих препаратов за последние годы значительно расширился, позволяя клиницисту выбрать схему терапии, направленную на уменьшение неблагоприятных сердечно-сосудистых событий среди пациентов с СД2 [22]. В связи с этим действующие клинические рекомендации ведущих профессиональных сообществ ADA (American Diabetes Association), EASD (European Association for the Study of Diabetes), ESC (European Society of Cardiology), РАЭ (Российская ассоциация эндокринологов) поддерживают назначение иНГЛТ 2-го типа и аГПП-1 у пациентов с СД2 с известными АССЗ или факторами риска их развития [22].

Важно отметить, что назначение этих двух классов сахароснижающих препаратов не должно зависеть от уровней гликемии, поскольку исследования сердечно-сосудистых исходов (CVOT) показали, что наблюдаемые преимущества были постоянными для всех пороговых значений гликемии и одинаковыми независимо от снижения уровня глюкозы [22–25]. Соответственно, совершенно оправданно добавление их к схеме сахароснижающей терапии на всех этапах лечения СД2 с целью профилактики неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Это относится и к пациентам с впервые выявленным СД2 даже при незначительном превышении целевых уровней гликированного гемоглобина. Ведь как показало исследование VERIFY (n = 2001, период наблюдения 5 лет), ранняя комбинированная сахароснижающая терапия обеспечивает более быстрое достижение целевых значений гликемии и устойчивые долгосрочные преимущества по сравнению с монотерапией метформином [26].

Основываясь на этих данных, можно предположить, что пациенты с АССЗ или факторами риска их развития в дебюте СД2 могут получить дополнительные преимущества от назначения комбинированной терапии с аГПП-1 или иНГЛТ 2-го типа. Хотя на настоящий момент исследований, подтверждающих превосходство ранней комбинированной терапии с использованием препаратов этих двух групп над стандартным подходом, не опубликовано, нам кажется целесообразным нацелиться на преодоление клинической инертности в данном вопросе. Для пациентов с СД2 и АССЗ или соответствующими ФР уже в дебюте заболевания должна быть рассмотрена опция назначения диабет-модифицирующих препаратов.

В вопросе ведения пациентов с впервые выявленным СД2 и АССЗ на сегодняшний день также имеются разногласия о месте метформина в схемах терапии 1-й линии. В отечественных алгоритмах по ведению пациентов с СД и рекомендациях ADA/EASD подчеркивается приоритет метформина на старте лечения в монотерапии или в комбинации с инновационными препаратами. В то время как кардиологические рекомендации (ESC-2019) предлагают первоначально назначать пациентам с СД2 и АССЗ аГПП-1 или иНГЛТ 2-го типа, а не метформин [22–25]. Эти разногласия связаны с тем, что в исследованиях CVOT аГПП-1, в частности REWIND, LEADER и Harmony Outcomes, была доказана польза применения этого класса препаратов у пациентов с СД2 вне зависимости от приема метформина. Аналогично, по данным метаанализа 6 CVOT, использование препаратов из класса НГЛТ 2-го типа приводит к последовательному снижению показателей АССЗ, почечной и сердечной недостаточности независимо от того, принимали ли пациенты исходно метформин или нет [22]. Поэтому некоторые специалисты, в т.ч. эксперты ESC, предлагают у пациентов с повышенным риском АССЗ первоначально начать прием препаратов, которые доказанно снижают эти риски (аГПП-1 и иНГЛТ 2-го типа), а только потом при необходимости добавить к терапии метформин или другие сахароснижающие препараты для лучшего контроля гликемии [22]. Данное утверждение идет вразрез с существующей парадигмой об обязательном назначении метформина всем пациентам с СД2, не имеющим противопоказаний. Клинические исследования, напрямую оспаривающие первенство метформина в терапии СД2, в т.ч. у пациентов с впервые выявленными нарушениями углеводного обмена, пока не опубликованы. Поэтому консенсуса между противоположными точками зрения пока не достигнуто.

Но если преимущества и необходимость назначения метформина всем пациентам в дебюте СД2 в настоящий момент еще активно обсуждаются, то в рамках ведения лиц с предиабетом данный препарат занимает свою прочную нишу. Несомненно, основу лечения предиабета должна составлять активная модификация образа жизни. И как показало исследование DPP, изменение образа жизни было более эффективно в профилактике развития СД2, чем терапия метформином — 58% против 31% соответственно по сравнению с плацебо [27]. При дальнейшем наблюдении в течение 10 лет за группой исследования (DPPOS) было показано, что интенсивное изменение

образа жизни, направленное на снижение массы тела, уменьшает заболеваемость СД2 на 34%, в то время как лечение метформином снижает частоту развития СД2 на 18%. Оба вмешательства помогли снизить уровень гликированного гемоглобина, а также уменьшить риск развития сердечно-сосудистых осложнений [28]. Несмотря на очевидные преимущества интенсивной модификации образа жизни, в клинической практике отдается предпочтение назначению метформина пациентам с выявленными ранними нарушениями углеводного обмена, т. к. во многих случаях приверженность пациентов к рекомендациям по снижению массы тела, увеличению физической активности и изменению диеты, к сожалению, оказывается недостаточной. Метформин является терапией первой линии у пациентов с предиабетом, которых не удается мотивировать на активное изменение образа жизни или которые не могут быть более физически активны из-за сопутствующих заболеваний [29].

Также в исследованиях DPP, DPPOS (2002–2008 гг.) и DPPOS (2008–2014 гг.) было отмечено, что со временем приверженность пациентов комплексу мероприятий по изменению образа жизни снижается, в связи с чем уменьшается и протективный эффект в отношении профилактики развития СД2 — 58, 31 и 27% соответственно. В то время как в группе приема метформина при длительном наблюдении было отмечено стабильное снижение риска развития СД2 — 18% в исследовании DPPOS (2002–2008 гг.) и DPPOS (2008–2014 г.) [30].

Кроме того, концепция раннего вмешательства вместо «лечения до неудачи» может быть рассмотрена и в отношении пациентов с предиабетом. Назначение метформина уже в момент постановки диагноза «нарушение толерантности к глюкозе или нарушенная гликемия натощак» может обеспечить надежный гликемический контроль и снизить инсулинорезистентность у пациентов уже в самом начале лечения, а тем самым и профилактику развития СД2 и ССЗ. В то время как часть пациентов, которые при выявлении предиабета получают только рекомендации по изменению образа жизни, могут затем на длительное время ускользнуть из-под контроля лечащего врача. Значит, момент назначения медикаментозного лечения предиабета при неудаче мер по модификации образа жизни может быть упущен или значительно отсрочен. За этот промежуток времени у пациента уже могут успеть сформироваться патогенетические звенья, способствующие развитию ССЗ, что является еще одним аргументом в пользу назначения метформина всем пациентам с предиабетом, не имеющим противопоказаний. Его назначение особенно показано лицам с дополнительными факторами риска развития СД2.

ПРЕДИАБЕТ И COVID-19

В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции ученых и клиницистов стал также интересовать другой немаловажный вопрос о связи и взаимодействии предиабета и COVID-19. На настоящий момент собрано большое количество доказательств того, что пациенты

с СД2, инфицированные SARS-CoV2, имеют более высокий риск тяжелого течения COVID-19, развития осложнений и более плохой прогноз заболевания [31–35]. В основе этой неблагоприятной ассоциации лежат множественные метаболические, гемодинамические и иммунные нарушения, наличие микро- и макрососудистых осложнений и провоспалительный статус пациентов с СД2. Аналогичные нарушения имеются и у пациентов с предиабетом даже на фоне более мягкой гипергликемии. Фенотип предиабета характеризуется наличием хронического системного воспаления низкой степени активности (зафиксировано повышение уровней С-реактивного белка, интерлейкина-6), нарушений механизмов врожденного иммунитета и адаптивного иммунного ответа в ответ на инфекцию, прокоагулянтным состоянием, хотя и в меньшей степени, чем СД2 [36, 37]. В этой связи еще в ноябре 2020 г. A. Sosibo et al. поставили перед нами в своей публикации важнейший вопрос: «Предиабет и COVID-19, не упускаем ли мы тихого убийцу?» [37].

По данным опубликованных на сегодняшний день исследований, повышенный уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН) является независимым прогностическим фактором риска повышенной смертности госпитализированных пациентов, не имеющих СД [38, 39]. Например, в исследовании M. Li et al. была выявлена тенденция к более высокому риску смерти (отношение рисков 3,30 [95% ДИ; 0,65–16,6],) лиц с предиабетом (уровень ГПН 5,6–6,9 ммоль/л и/или HbA1c 5,7–6,4%) по сравнению с пациентами с нормальным уровнем глюкозы [40]. По данным S. Smith et al., частота интубаций и ИВЛ среди пациентов с предиабетом была почти в пять раз выше, чем у лиц с нормогликемией (18,5% против 4%) [40].

По данным некоторых работ, от 23,9 до 28,5% пациентов, госпитализированных с тяжелой или средней тяжести инфекцией COVID-19, имеют предиабет [39, 40]. Полученные данные еще требуют изучения в более крупномасштабных исследованиях, однако мы уже сейчас должны обратить пристальное внимание на пациентов с предиабетом и рассматривать ранние нарушения углеводного обмена как потенциальный фактор риска более тяжелого течения COVID-19.

Другой стороной взаимодействия COVID-19 и предиабета является возможная трансформация ранних метаболических нарушений в манифестный СД2. Как было отмечено выше, развитие предиабета связано с состоянием инсулинорезистентности и снижением функции бета-клеток поджелудочной железы, которые и вызывают нарушения в регуляции уровня гликемии. Промежуточные показатели уровней глюкозы крови в течение продолжительного времени поддерживаются с помощью ряда компенсаторных механизмов, при истощении которых у пациента развивается СД2. По имеющимся на сегодняшний день данным, вирус SARS-CoV2 может быть именно тем фактором, который приведет к срыву этих компенсаторных механизмов, т. к. может оказывать прямое повреждающее действие на бета-клетки поджелудочной железы. Этот механизм обусловлен тем, что возбудитель инфекции COVID-19 имеет тропность к рецепторам

ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ-2), которые высоко экспрессированы на клетках островков Лангерганса поджелудочной железы. Вызванное SARS-CoV2 цитотоксическое повреждение бета-клеток поджелудочной железы может привести к усугублению имеющейся дисфункции и развитию высокой стойкой гипергликемии у пациентов с предиабетом в анамнезе [37]. Таким образом, COVID-19 может стать новым фактором риска развития СД2 наряду с другими, уже хорошо известными.

Действительно, на сегодняшний день еще точно не установлено, являются ли случаи дебюта СД2 у пациентов, перенесших COVID-19, трансформацией ранее имеющихся ранних нарушений углеводного обмена или совершенно новым типом диабета [41, 42]. Однако, учитывая вышеописанные ассоциации, мы считаем, что пациенты с предиабетом, заболевшие COVID-19, должны быть отнесены в группу высокого риска не только развития СД2, но и более тяжелого течения заболевания. Поэтому скрининг и раннее активное лечение ранних нарушений углеводного обмена приобретают еще более важное значение. В период пандемии COVID-19 первостепенной задачей становится обеспечение эффективного гликемического контроля не только среди пациентов с СД2, но и у лиц с предиабетом, в т. ч. с помощью медикаментозной терапии.

Исследования течения инфекции COVID-19 и клинических исходов пациентов с предиабетом, получающих метформин, на настоящий момент не опубликованы. Но мы имеем данные нескольких исследований, которые продемонстрировали, что предшествующее применение метформина у пациентов с СД2, заболевших COVID-19, было связано со снижением риска смерти. По данным анализа Федерального регистра сахарного диабета Российской Федерации, терапия метформином была связана со снижением риска смерти на 74% (отношение шансов 0,26 [95% ДИ; 0,14–0,5], $p < 0,0001$) [43]. Аналогичные, но менее впечатляющие результаты были получены в метаанализе 9 исследований ($n = 10\,233$ пациента с СД2): применение метформина было ассоциировано со снижением смертности на 36% (отношение шансов 0,64 [ДИ 0,43–0,97], $p = 0,035$) [44]. Вот почему будущие исследования эффективности и влияния приема метформина у пациентов с предиабетом и COVID-19 являются крайне востребованными.

На настоящий момент у пациентов с предиабетом более активное ведение с назначением медикаментозной терапии, наряду с модификацией образа жизни, кажется вполне оправданным шагом, который имеет большую перспективу и потенциальную пользу в этой группе пациентов.

ЛЕЧЕНИЕ ПРЕДИАБЕТА: ЧТО НОВОГО?

Относительно недавно, в 2017 г., Американская ассоциация сердца (American Heart Association, АНА) провела свой первый саммит по кардиометаболическому здоровью и СД. Одной из ключевых инициатив, озвученных на саммите, было улучшение клинического ведения паци-

ентов с предиабетом. Было предложено повышать осведомленность о предиабете среди населения, расширять масштаб и поддерживать программу мероприятий по профилактике развития СД2. АНА рекомендует поддерживать общественное просвещение и информационные кампании, которые помогают пациентам понять связь между предиабетом, СД, кардиометаболическими факторами риска и развитием ССЗ. Важное место также занимают образовательные программы для медицинских специалистов, где рассматриваются такие вопросы, как мотивированность пациентов на изменение образа жизни и приверженность назначенной терапии [45].

Другим перспективным направлением по профилактике развития СД2 является изменение окружающей среды. Создание более удобной среды для пешей ходьбы, контроль за качеством пищевых продуктов и пропаганда здорового образа жизни на национальном уровне являются одним из путей профилактики хронических неинфекционных заболеваний, в т. ч. СД2. Эти мероприятия могут оказаться более эффективными ввиду того, что многие пациенты могут не понимать реальной угрозы предиабета и необходимости профилактических мероприятий в отношении развития СД2. А индивидуальные превентивные стратегии могут быть более эффективны у пациентов, имеющих дополнительные ФР развития СД2 и ССЗ [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день становится очевидным, что предиабет представляет собой состояние повышенного риска развития не только СД2, но и ССЗ. Кроме того, наличие предиабета у пациента увеличивает риск тяжелого течения новой коронавирусной инфекции. В связи с этим ранний скрининг ранних нарушений углеводного обмена и активное ведение пациентов с предиабетом становятся крайне важной клинической задачей, которая встает в первую очередь перед врачами первичного звена. Специалисты, работающие с пациентами, имеющими предиабет, должны отказаться от клинической инерции и не ограничиваться стандартными рекомендациями по изменению образа жизни. Пациенты должны быть проинформированы о реальных рисках выявленного у них состояния и мотивированы на совместную работу в направлении профилактики неблагоприятных исходов.

В настоящий момент предиабет является той областью медицины, в направлении которой развитие превентивных мероприятий является наиболее перспективным. На данном этапе метаболические, кардиоваскулярные и гемодинамические нарушения являются обратимыми, поэтому нам кажется абсолютно оправданным активное ведение пациентов с предиабетом. Широкий скрининг, раннее назначение адекватного лечения, постоянное обучение и консультирование пациентов ложатся в основу обеспечения кардиометаболического здоровья лиц с выявленными ранними нарушениями углеводного обмена.



Поступила / Received 20.06.2021
Поступила после рецензирования / Revised 07.07.2021
Принята в печать / Accepted 15.07.2021

- Cai X., Zhang Y., Li M., Wu J.H., Mai L., Li J. et al. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:m2297. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2297>.
- Hostalek U. Global epidemiology of prediabetes – present and future perspectives. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2019;5:5. <https://doi.org/10.1186/s40842-019-0080-0>.
- Weiss R., Santoro N., Giannini C., Galderisi A., Umamo G.R., Caprio S. Prediabetes in youth – mechanisms and biomarkers. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017;1(3):240–248. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(17\)30044-5](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(17)30044-5).
- Wang T., Lu J., Su Q., Chen Y., Bi Y., Mu Y. et al. Ideal cardiovascular health metrics and major cardiovascular events in patients with prediabetes and diabetes. *JAMA Cardiol*. 2019;4(9):874–883. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.2499>.
- Lu J., He J., Li M., Tang X., Ruying H., Shi L. et al. Predictive value of fasting glucose, postload glucose, and hemoglobin A1c on risk of diabetes and complications in Chinese adults. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1539–1548. <https://doi.org/10.2337/dc18-1390>.
- Hubbard D., Colantonio L.D., Tanner R.M., Carson A.P., Sakhuja S., Jaeger B.C. et al. Prediabetes and risk for cardiovascular disease by hypertension status in black adults: the Jackson heart study. *Diabetes Care*. 2019;42(12):2322–2329. <https://doi.org/10.2337/dc19-1074>.
- Tang K., Cores O., Matsushita H., Sharrett A.R., McEvoy J.W., Windham B.G. et al. Mortality implications of prediabetes and diabetes in older adults. *Diabetes Care*. 2020;43(2):382–388. <https://doi.org/10.2337/dc19-1221>.
- Welsh C., Welsh P., Celis-Morales C.A., Mark P.B., Mackay D., Ghouri N. et al. Glycated hemoglobin, prediabetes, and the links to cardiovascular disease: data from UK Biobank. *Diabetes Care*. 2020;43(2):440–445. <https://doi.org/10.2337/dc19-1683>.
- Vistisen D., Witte D.R., Brunner E.J., Kivimaki M., Tabak A., Jorgensen M.E., Færch K. Risk of cardiovascular disease and death in individuals with prediabetes defined by different criteria: the Whitehall II study. *Diabetes Care*. 2018;41(4):899–906. <https://doi.org/10.2337/dc17-2530>.
- Kim N.H., Kwon T.Y., Yu S., Kim N.H., Choi K.M., Baik S.H. et al. Increased vascular disease mortality risk in prediabetic Korean adults is mainly attributable to ischemic stroke. *Stroke*. 2017;48(4):840–845. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015947>.
- Warren B., Pankow J.S., Matsushita K., Punjabi N.M., Daya N.R., Grams M. et al. Comparative prognostic performance of definitions of prediabetes: a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(1):34–42. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30321-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30321-7).
- Zand A., Ibrahim K., Patham B. Prediabetes: Why Should We Care? *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2018;14(4):289–297. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30788015>.
- DECODE Study Group, on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. *BMJ*. 1998;317(7155):371–375. <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7155.371>.
- Takao T., Suka M., Yanagisawa H., Iwamoto Y. Impact of postprandial hyperglycemia at clinic visits on the incidence of cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2017;8(4):600–608. <https://doi.org/10.1111/jdi.12610>.
- UK Prospective Diabetes Study Group. UK prospective diabetes study (UKPDS). *Diabetologia*. 1999;34(12):877–890. <https://doi.org/10.1007/bf00400195>.
- Skyler J.S., Bergenstal R., Bonow R.O., Buse J., Deedwania P., Gale E.A. et al. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. *Diabetes Care*. 2009;32(1):187–192. <https://doi.org/10.2337/dc08-9026>.
- Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H.H., Pedersen O. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:580–591. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706245>.
- American Diabetes Association. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. *Diabetes Care*. 2020;43(1 Suppl):32–36. <https://doi.org/10.2337/dc20-S003>.
- Swarup S., Goyal A., Grigorova Y., Zeltser R. Metabolic Syndrome. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459248>.
- American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. *Diabetes Care*. 2020;43(1 Suppl):14–31. <https://doi.org/10.2337/dc20-S002>.
- Мкртумян А.М. Актуальные возможности современных инновационных препаратов в достижении долговременного контроля сахарного диабета 2 типа и снижении риска развития его осложнений. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*. 2020;16(26):26–30. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/aktualnye_vozmozhnosti_sovremennykh_innovatsionnykh_preparatov_v_dostizhenii_dolgovremennogo_kontrolya.html.
- Sattar N., McGuire D.K. Prevention of CV outcomes in antihyperglycaemic drug-naïve patients with type 2 diabetes with, or at elevated risk of, ASCVD: to start or not to start with metformin. *Eur Heart J*. 2021;42(26):2574–2576. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa879>.
- Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255–323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.
- Buse J.B., Wexler D.J., Tsapas A., Rossing P., Mingrone G., Mathieu C. et al. 2019 update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020;43(2):487–493. <https://doi.org/10.2337/dc19-0066>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2019;22(1S1):1–144. <https://doi.org/10.14341/DM221S1>.
- Matthews D.R., Paldanius P.M., Proot P., Chiang Y., Stumvoll M., Del Prato S.; VERIFY study group. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2019;394(10208):1519–1529. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32131-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32131-2).
- Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E., Hamman R.F., Lachin J.M., Walker E.A.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393–403. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012512>.
- Knowler W.C., Fowler S.E., Hamman R.F., Christophi C.A., Hoffman H.J., Brenneman A.T. et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009;374(9702):1677–1686. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61457-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61457-4).
- Imdieke B.H. Metformin versus Lifestyle Modification in Diabetes Prevention: New Considerations in the Age of Healthcare Reform. Sophia: the St. Catherine University repository website; 2013. Available at: https://sophia.stkate.edu/ma_nursing/64.
- Абусев С.А., Аметов А.С., Андреева Е.Н., Анциферов М.Б., Бардымова Т.П., Беловалова И.М. и др. Профилактика развития сахарного диабета 2 типа: роль и место метформина. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2017;1(7):78–87. <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2017-00061>.
- Abdi A., Jalilian M., Sarbarzeh P.A., Vlaisavljevich Z. Diabetes and COVID-19: A systematic review on the current evidences. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;166:108347. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108347>.
- Corrao S., Pinelli K., Vacca M., Raspanti M., Argano C. Type 2 Diabetes Mellitus and COVID-19: A Narrative Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:609470. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.609470>.
- Gazzaz Z.J. Diabetes and COVID-19. *Open Life Sci*. 2021;16(1):297–302. <https://doi.org/10.1515/biol-2021-0034>.
- Li G., Chen Z., Lv Z., Li H., Chang D., Lu J. Diabetes Mellitus and COVID-19: Associations and Possible Mechanisms. *Int J Endocrinol*. 2021;2021:7394378. <https://doi.org/10.1155/2021/7394378>.
- Landstra C.P., de Koning E.J.P. COVID-19 and Diabetes: Understanding the Interrelationship and Risks for a Severe Course. *Front Endocrinol*. 2021;12:649525. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.649525>.
- Sathish T., Cao Y., Kapoor N. Preexisting prediabetes and the severity of COVID-19. *Prim Care Diabetes*. 2021;15(1):28–29. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.09.002>.
- Sosibo A.M., Khathi A. Pre-diabetes and COVID-19, could we be missing the silent killer? *Exp Biol Med (Maywood)*. 2021;246(4):369–370. <https://doi.org/10.1177/1535370220973451>.
- Wang S., Ma P., Zhang S., Song S., Wang Z., Ma Y. et al. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multi-centre retrospective study. *Diabetologia*. 2020;63:2102–2111. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05209-1>.
- Li H., Tian S., Chen T., Cui Z., Shi N., Zhong X. et al. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(10):1897–1906. <https://doi.org/10.1111/dom.14099>.
- Smith S.M., Boppa A., Traupman J.A., Unson E., Maddock D.A., Chao K. et al. Impaired glucose metabolism in patients with diabetes, pre-diabetes and obesity is associated with severe COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93(1):409–415. <https://doi.org/10.1002/jmv.26227>.
- Sathish T., Cao Y., Kapoor N. Newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients. *Prim Care Diabetes*. 2021;15(1):194. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.08.014>.
- Sathish T., Kapoor N., Cao Y., Tapp R.J., Zimmet P. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(3):870–874. <https://doi.org/10.1111/dom.14269>.
- Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Дедов И.И. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра

- сахарного диабета Российской Федерации. *Проблемы эндокринологии*. 2020;66(1):35–46. <https://doi.org/10.14341/probl12458>.
44. Lukito A.A., Pranata R., Henrina J., Lim M.A., Lawrensia S., Suastika K. The Effect of Metformin Consumption on Mortality in Hospitalized COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(6):2177–2183. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.11.006>.
 45. Sasson C., Eckel R., Alger H., Bozkurt B., Carson A., Daviglius M. et al. American Heart Association Diabetes and Cardiometabolic Health Summit: Summary and Recommendations. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(15):e009271. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009271>.
 46. Gerstein H.C., Harmel M. *The Best Way to Prevent Type 2 Diabetes? Change Our Target*. Medscape; 2021. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/953961>.
-
- ## References
1. Cai X., Zhang Y., Li M., Wu J.H., Mai L., Li J. et al. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:m2297. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2297>.
 2. Hostalek U. Global epidemiology of prediabetes – present and future perspectives. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2019;5:5. <https://doi.org/10.1186/s40842-019-0080-0>.
 3. Weiss R., Santoro N., Giannini C., Galderisi A., Umano G.R., Caprio S. Prediabetes in youth – mechanisms and biomarkers. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017;1(3):240–248. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(17\)30044-5](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(17)30044-5).
 4. Wang T., Lu J., Su Q., Chen Y., Bi Y., Mu Y. et al. Ideal cardiovascular health metrics and major cardiovascular events in patients with prediabetes and diabetes. *JAMA Cardiol*. 2019;4(9):874–883. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.2499>.
 5. Lu J., He J., Li M., Tang X., Ruying H., Shi L. et al. Predictive value of fasting glucose, postload glucose, and hemoglobin A1c on risk of diabetes and complications in Chinese adults. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1539–1548. <https://doi.org/10.2337/dc18-1390>.
 6. Hubbard D., Colantonio L.D., Tanner R.M., Carson A.P., Sakhuja S., Jaeger B.C. et al. Prediabetes and risk for cardiovascular disease by hypertension status in black adults: the Jackson heart study. *Diabetes Care*. 2019;42(12):2322–2329. <https://doi.org/10.2337/dc19-1074>.
 7. Tang K., Cores O., Matsushita J., Sharrett A.R., McEvoy J.W., Windham B.G. et al. Mortality implications of prediabetes and diabetes in older adults. *Diabetes Care*. 2020;43(2):382–388. <https://doi.org/10.2337/dc19-1221>.
 8. Welsh C., Welsh P., Celis-Morales C.A., Mark P.B., Mackay D., Ghouri N. et al. Glycated hemoglobin, prediabetes, and the links to cardiovascular disease: data from UK Biobank. *Diabetes Care*. 2020;43(2):440–445. <https://doi.org/10.2337/dc19-1683>.
 9. Vistisen D., Witte D.R., Brunner E.J., Kivimaki M., Tabak A., Jorgensen M.E., Færch K. Risk of cardiovascular disease and death in individuals with prediabetes defined by different criteria: the Whitehall II study. *Diabetes Care*. 2018;41(4):899–906. <https://doi.org/10.2337/dc17-2530>.
 10. Kim N.H., Kwon T.Y., Yu S., Kim N.H., Choi K.M., Baik S.H. et al. Increased vascular disease mortality risk in prediabetic Korean adults is mainly attributable to ischemic stroke. *Stroke*. 2017;48(4):840–845. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015947>.
 11. Punjabi N.M., Daya N.R., Grams M. et al. Comparative prognostic performance of definitions of prediabetes: a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(1):34–42. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30321-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30321-7).
 12. Zand A., Ibrahim K., Patham B. Prediabetes: Why Should We Care? *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2018;14(4):289–297. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30788015>.
 13. DECODE Study Group, on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. *BMJ*. 1998;317(7155):371–375. <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7155.371>.
 14. Takao T., Suka M., Yanagisawa H., Iwamoto Y. Impact of postprandial hyperglycemia at clinic visits on the incidence of cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2017;8(4):600–608. <https://doi.org/10.1111/jdi.12610>.
 15. UK Prospective Diabetes Study Group. UK prospective diabetes study (UKPDS). *Diabetologia*. 1999;34(12):877–890. <https://doi.org/10.1007/bf00400195>.
 16. Skyler J.S., Bergenstal R., Bonow R.O., Buse J., Deedwania P., Gale E.A. et al. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. *Diabetes Care*. 2009;32(1):187–192. <https://doi.org/10.2337/dc08-9036>.
 17. Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H.H., Pedersen O. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:580–591. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706245>.
 18. American Diabetes Association. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. *Diabetes Care*. 2020;43(1 Suppl):32–36. <https://doi.org/10.2337/dc20-S003>.
 19. Swarup S., Goyal A., Grigorova Y., Zeltser R. Metabolic Syndrome. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459248>.
 20. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. *Diabetes Care*. 2020;43(1 Suppl):14–31. <https://doi.org/10.2337/dc20-S002>.
 21. Mkrtumyan A.M. Current Opportunities of Modern Innovate Drugs in Achievement of Type 2 Diabetes Long-Term Control and Reduction of the Risk of Its Complications. *Effektivnaya farmakoterapiya. Endokrinologiya = Effective Pharmacotherapy. Endocrinology*. 2020;16(26):26–30. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/aktualnye_vozmozhnosti_sovremennykh_innovatsionnykh_preparatov_v_dostizhenii_dolgoversmennogo_kontrol.html.
 22. Sattar N., McGuire D.K. Prevention of CV outcomes in antihyperglycaemic drug-naïve patients with type 2 diabetes with, or at elevated risk of, ASCVD: to start or not to start with metformin. *Eur Heart J*. 2021;42(26):2574–2576. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa879>.
 23. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255–323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.
 24. use J.B., Wexler D.J., Tsapas A., Rossing P., Mingrone G., Mathieu C. et al. 2019 update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020;43(2):487–493. <https://doi.org/10.2337/dc19-0066>.
 25. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. (eds.). *Standards of specialized diabetes care*. 9th ed. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2019;22(151):1–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM22151>.
 26. Matthews D.R., Paldanius P.M., Proot P., Chiang Y., Stumvoll M., Del Prato S; VERIFY study group. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2019;394(10208):1519–1529. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32131-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32131-2).
 27. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E., Hamman R.F., Lachin J.M., Walker E.A.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393–403. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012512>.
 28. Knowler W.C., Fowler S.E., Hamman R.F., Christophi C.A., Hoffman H.J., Brenneman A.T. et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009;374(9702):1677–1686. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61457-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61457-4).
 29. Imdieke B.H. Metformin versus Lifestyle Modification in Diabetes Prevention: New Considerations in the Age of Healthcare Reform. Sophia: the St. Catherine University repository website; 2013. Available at: https://sophia.stkate.edu/ma_nursing/64.
 30. Abusuyev S.A., Ametov A.S., Andreyeva Ye.N., Antsiferov M.B., Bardymova T.P., Belovalova I.M. et al. Prophylaxis of diabetes mellitus type 2: the role and place of Metformin. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye = Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2017;1(18):78–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2017-00061>.
 31. Abdi A., Jalilian M., Sarbarzeh P.A., Vlaisavljevic Z. Diabetes and COVID-19: A systematic review on the current evidences. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;166:108347. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108347>.
 32. Corrao S., Pinelli K., Vacca M., Raspanti M., Argano C. Type 2 Diabetes Mellitus and COVID-19: A Narrative Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:609470. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.609470>.
 33. Gazzaz Z.J. Diabetes and COVID-19. *Open Life Sci*. 2021;16(1):297–302. <https://doi.org/10.1515/biol-2021-0034>.
 34. Li G., Chen Z., Lv Z., Li H., Chang D., Lu J. Diabetes Mellitus and COVID-19: Associations and Possible Mechanisms. *Int J Endocrinol*. 2021;2021:7394378. <https://doi.org/10.1155/2021/7394378>.
 35. Landstra C.P., de Koning E.J.P. COVID-19 and Diabetes: Understanding the Interrelationship and Risks for a Severe Course. *Front Endocrinol*. 2021;12:649525. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.649525>.
 36. Sathish T., Cao Y., Kapoor N. Preexisting prediabetes and the severity of COVID-19. *Prim Care Diabetes*. 2021;15(1):28–29. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.09.002>.

37. Sosibo A.M., Khathi A. Pre-diabetes and COVID-19, could we be missing the silent killer? *Exp Biol Med (Maywood)*. 2021;246(4):369–370. <https://doi.org/10.1177/1535370220973451>.
38. Wang S., Ma P., Zhang S., Song S., Wang Z., Ma Y. et al. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multi-centre retrospective study. *Diabetologia*. 2020;63:2102–2111. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05209-1>.
39. Li H., Tian S., Chen T., Cui Z., Shi N., Zhong X. et al. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(10):1897–1906. <https://doi.org/10.1111/dom.14099>.
40. Smith S.M., Boppana A., Traupman J.A., Unson E., Maddock D.A., Chao K. et al. Impaired glucose metabolism in patients with diabetes, pre-diabetes and obesity is associated with severe COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93(1):409–415. <https://doi.org/10.1002/jmv.26227>.
41. Sathish T., Cao Y., Kapoor N. Newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients. *Prim Care Diabetes*. 2021;15(1):194. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.08.014>.
42. Sathish T., Kapoor N., Cao Y., Tapp R.J., Zimmet P. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(3):870–874. <https://doi.org/10.1111/dom.14269>.
43. Shestakova M.V., Vikulova O.K., Isakov M.A., Dedov I.I. Diabetes and COVID-19: analysis of the clinical outcomes according to the data of Russian diabetes registry. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2020;66(1):35–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12458>.
44. Lukito A.A., Pranata R., Henrina J., Lim M.A., Lawrensia S., Suastika K. The Effect of Metformin Consumption on Mortality in Hospitalized COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(6):2177–2183. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.11.006>.
45. Sasson C., Eckel R., Alger H., Bozkurt B., Carson A., Daviglus M. et al. American Heart Association Diabetes and Cardiometabolic Health Summit: Summary and Recommendations. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(15):e009271. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009271>.
46. Gerstein H.C., Harmel M. *The Best Way to Prevent Type 2 Diabetes? Change Our Target*. Medscape; 2021. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/953961>.

Вклад авторов

Концепция статьи – Демидова Т.Ю.

Написание текста – Плахотная М.В.

Редактирование текста – Демидова Т.Ю.

Обзор литературы – Плахотная М.В.

Утверждение рукописи для публикации – Демидова Т.Ю.

Contribution of authors

Concept of the article – Tatiana Y. Demidova

Text development – Viktoria M. Plakhotnyaya

Editing – Tatiana Y. Demidova

Literature review – Viktoria M. Plakhotnyaya

Approval of a manuscript for publication – Tatiana Y. Demidova

Информация об авторах:

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; demidova@gmail.com

Плахотная Виктория Михайловна, клинический ординатор кафедры эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; vplakhotnyaya@gmail.com

Information about the authors:

Tatiana Y. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Endocrinology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; demidova@gmail.com

Viktoria M. Plakhotnyaya, Clinical Resident, Department of Endocrinology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; vplakhotnyaya@gmail.com

Индекс гетерогенности эритроцитов как биомаркер тяжести хронической сердечной недостаточности у пожилых пациентов

О.В. Гайсёнок^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2379-0450>, ovgaisenok@fgu-obp.ru

М.В. Леонова², <https://orcid.org/0000-0001-8228-1114>, anti23@mail.ru

¹ Объединенная больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ; 119285, Россия, Москва, Мичуринский проспект, д. 6

² Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов»; 400005, Россия, Волгоград, ул. Коммунистическая, д. 50

Резюме

Введение. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) признана одним из наиболее тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний с высоким уровнем смертности. Раннее выявление пациентов с риском неблагоприятного исхода имеет решающее значение для оптимизации лечения.

Цель. Провести сравнительный анализ лабораторных маркеров, включая индекс гетерогенности эритроцитов (RDW), у пациентов с ХСН разных функциональных классов (ФК) по кодам МКБ-10.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное одномоментное исследование с анализом электронного лабораторного регистра (январь – декабрь 2016 г.). Включено 8056 пациентов, которым выполнен клинический анализ крови и добавлены показатели С-реактивного белка (СРБ). Определение принадлежности пациента к ХСН выполнялось по коду МКБ-10 при направлении на анализ. Идентификацию пациентов ХСН по ФК (НУНА) проводили по кодам МКБ-10: I25.2 (Перенесенный инфаркт миокарда) – 1-й ФК; I11.0 (Гипертензивная болезнь с преимущественным поражением сердца с сердечной недостаточностью) – 2–3-й ФК; I50.0 (Застойная сердечная недостаточность) – 4-й ФК.

Результаты. Доля пациентов с болезнями системы кровообращения (код I) составила 33,4% (n = 2686), из них было отобрано 403 пациента с ХСН для исследования. Распределение по ФК по коду МКБ-10 следующее: 1-й ФК – 0,83% (n = 67); 2–3-й ФК – 3,84% (n = 309); 4-й ФК – 0,33% (n = 27). Были получены достоверные межгрупповые различия между ФК (по критерию Краскела – Уоллиса) для показателей: гемоглобин (H = 9,741111, p = 0,0077), эритроциты (H = 7,176770, p = 0,0276), индекс RDW (H = 34,78287, p = 0,0000). Статистически достоверных различий для показателей лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ, СРБ обнаружено не было.

Выводы. Не подтверждено наличие анемии в группах пациентов с ХСН разных ФК, которая часто сопровождает заболевание. Но при этом выявлены статистически значимые различия в зависимости от тяжести ФК ХСН по уровню гемоглобина, числу эритроцитов и высокодостоверные – по показателю RDW. Последнее позволяет обсуждать роль индекса RDW как возможно нового лабораторного биомаркера тяжести ХСН, доступного для рутинной клинической практики.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, функциональный класс (НУНА), лабораторные маркеры, индекс гетерогенности эритроцитов, классификация МКБ-10

Для цитирования: Гайсёнок О.В., Леонова М.В. Индекс гетерогенности эритроцитов как биомаркер тяжести хронической сердечной недостаточности у пожилых пациентов (оригинальное исследование). *Медицинский совет.* 2021;(14):134–140. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-134-140>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Red blood cell distribution width as a biomarker of chronic heart failure severity in elderly patients

Oleg V. Gaisenok^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2379-0450>, ovgaisenok@fgu-obp.ru

Marina V. Leonova², <https://orcid.org/0000-0001-8228-1114>, anti23@mail.ru

¹ United Hospital with Outpatient Department of the Presidential Administration of the Russian Federation; 6, Michurinsky Prospect, Moscow, 119285, Russia

² Interregional Public Organization "Association of Clinical Pharmacologists"; 50, Kommunisticheskaya St., Volgograd, 400005, Russia

Abstract

Introduction. Chronic heart failure (CHF) is recognized as one of the most severe cardiovascular diseases with a high mortality rate. Early identification of patients at risk of poor outcomes is critical to optimize treatment.

Aim: to conduct comparative analysis of laboratory markers, including the erythrocyte heterogeneity index (RDW) in CHF patients of different functional classes (f.cl.) according to ICD-10 codes.

Materials and methods. A retrospective cross-sectional study with an analysis of the electronic laboratory register (January–December 2016). 8056 patients who underwent a clinical blood test and added CRP parameters were included. The determination of the patient's belonging to CHF was carried out according to the ICD-10 code indicated in the direction for analysis. Identification of CHF patients by f.c.l. (NYHA) was carried out according to the ICD-10 codes: code I25.2 (Postponed myocardial infarction) – 1 f.c.l.; code I11.0 (Hypertensive disease with predominant heart damage with heart failure) – 2–3 f.c.l.; code I50.0 (Congestive heart failure) – 4 f.c.l.

Results. The proportion of patients with diseases of the circulatory system (code I) was 33.4% (n = 2686), of which 403 CHF patients were selected for the study. Distribution by f.c.l. according to the code MKB-10: 1 ph.c.l. – 0.83% (n = 67); 2–3 f.c. – 3.84% (n = 309); 4 ph.c.l. – 0.33% (n = 27).

Significant intergroup differences were obtained between ph.c.l. (according to Kruskal–Wallis) for indicators: hemoglobin (H = 9.741111, p = 0.0077), erythrocytes (H = 7.176770, p = 0.0276), RDW indicator (H = 34.78287, p = 0.0000). There were no statistically significant differences in leukocytes, platelets, ESR, CRP.

Conclusions. The presence of anemia in groups of patients with CHF of different f.c.l., which often accompanies the disease, has not been confirmed. But statistically significant differences were revealed depending on the severity of f.c.l. CHF according to the level of hemoglobin, the number of erythrocytes, and highly significant – according to the RDW indicator. The latter allows us to discuss the role of the RDW index as a possible new laboratory biomarker of CHF severity available for routine clinical practice.

Key words: chronic heart failure, NYHA functional class, laboratory markers, red blood cell distribution width, ICD-10 classification

For citation: Gaisnok O.V., Leonova M.V. Red blood cell distribution width as a biomarker of chronic heart failure severity in elderly patients (original study). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(14):134–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-134-140>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) признана одним из наиболее тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире и представляет глобальную проблему для здравоохранения в связи с высокой распространенностью, неблагоприятным прогрессирующим течением, высокой частотой госпитализаций и высоким уровнем смертности [1]. Ранняя или своевременная диагностика и адекватная медикаментозная терапия ХСН играют важную роль в контроле течения заболевания. Усилия последних лет направлены на разработку подходов для стратификации риска и раннего выявления пациентов с повышенным риском неблагоприятного исхода ХСН, что имеет решающее значение для оптимизации тактики ведения и лечения пациентов. Различные инструментальные и лабораторные тесты, другие методы визуализации, а также клинические признаки в настоящее время широко используются для диагностики, оценки эффективности терапии и прогноза сердечной недостаточности [2, 3]. Так, главным подходом является характеристика фракции выброса левого желудочка, что оказывает влияние на особенности фармакотерапии и прогноз [4].

Большой интерес представляют лабораторные исследования, поскольку их результаты наиболее объективны и точны. На протяжении 15–20 лет ведется поиск лабораторных биомаркеров ХСН. Так, натрийуретический пептид В-типа (BNP) и N-концевой proBNP (NT-proBNP) являются золотым стандартом среди биомаркеров в определении диагноза и прогноза ХСН [5, 6]. Новые биомаркеры, такие

как средний региональный про-предсердный натрийуретический пептид (MR-proANP), средний региональный проадреномедуллин (MR-proADM), высокочувствительные тропонины, растворимый рецептор ST2, галектин-3, демонстрируют потенциал в определении прогноза заболевания, но нуждаются в дальнейшем изучении [5, 6]. Однако данные биомаркеры достаточно сложны и трудоемки для рутинной клинической практики.

Вместе с тем существуют более простые и доступные лабораторные показатели крови, которые могут быть использованы для диагностики и оценки прогноза ХСН. Одним из них является индекс гетерогенности эритроцитов (Red Blood Cell Distribution Width, RDW) [7, 8]. RDW – это показатель неоднородности размера циркулирующих эритроцитов, который, наряду с другими стандартными параметрами клинического анализа крови, используется для выявления гематологических заболеваний (например, анемий). Помимо гематологических нарушений, в клинических исследованиях показано, что повышение индекса RDW может быть связано с другими заболеваниями, включая хронические заболевания почек, желудочно-кишечные расстройства, онкологические и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [8]. Так, многочисленные исследования показали, что RDW является независимым диагностическим и прогностическим биомаркером при разных ССЗ, таких как атеросклероз, острый коронарный синдром, ишемическая цереброваскулярная болезнь, заболевания периферических артерий, фибрилляция предсердий и сердечная недостаточность [7].

Анемия – часто встречающийся синдром при ХСН. С одной стороны, она является следствием хронического

течения заболевания, а с другой – независимым фактором риска его более тяжелого течения. Зачастую анемия сопровождается более тяжелыми клиническими симптомами ХСН, тогда как изменение показателя индекса RDW может быть более ранним маркером [9].

Одно из первых сообщений о том, что RDW может использоваться для оценки прогноза у пациентов с ХСН, было опубликовано G.M. Felker et al. в 2007 г. [10]. В рамках крупного исследования CHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) 2679 пациентов с симптомами ХСН были протестированы для анализа 36 лабораторных показателей для оценки взаимосвязи с исходами, и индекс RDW в значительной степени был ассоциирован с сердечно-сосудистой смертью или госпитализацией по поводу ХСН (скорректированный относительный риск (ОР) = 1,17 на 1% увеличения RDW, $p < 0,001$). И этот результат был воспроизведен в когорте из 2140 пациентов с ХСН из Duke Databank, в котором более высокий RDW был тесно связан со смертностью от всех причин (скорректированный ОР = 1,29 на 1% увеличения RDW, $p < 0,001$), уступая только возрасту в качестве предиктора неблагоприятного исхода [10]. В наиболее крупном проспективном когортном исследовании ($n = 1016$) RDW также оказался значимым независимым предиктором смертности от всех причин (ОР = 1,07 на 1% увеличения RDW, $p = 0,018$) и комбинированного исхода (смертность/госпитализации) (ОР = 1,05 на 1% увеличения RDW, $p = 0,025$) [11, 12]. Сходный результат был получен в крупнейшем ретроспективном когортном исследовании ($n = 6159$), в котором скорректированный ОР смертности у пациентов с ХСН составил 1,17 на 1% увеличения RDW ($p < 0,0001$) [13]. Кроме того, в нескольких когортных исследованиях у пациентов с ХСН при проведении многомерных анализов с несколькими лабораторными биомаркерами RDW оказался таким же значимым предиктором смертности, как BNP и NT-proBNP [12, 14, 15].

Прогностическая роль индекса RDW для пациентов с ХСН была подтверждена в метаанализе Y.L. Huang et al., объединившем 17 исследований с участием 18 288 пациентов, результаты которого установили для эффекта увеличения исходного RDW на 1% относительный риск смертности 1,10 (95%-й доверительный интервал: 1,07–1,13, $p = 0,001$) [16].

Таким образом, в разных современных популяциях пациентов с ХСН индекс RDW является очень сильным независимым предиктором заболеваемости и смертности. Эта ассоциация является последовательно зависимой от гемоглобина и одним из самых сильных общих предикторов прогноза ХСН среди широкого спектра клинических и лабораторных показателей. В связи с этим представляет интерес изучение показателя индекса RDW у пациентов с разными функциональными классами (ФК) ХСН.

Цель исследования – провести сравнительный анализ лабораторных маркеров у пациентов с ХСН разных ФК на основании анализа кодов заболевания по классификации МКБ-10 по данным базы лабораторного регистра.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы провели ретроспективное одномоментное исследование (Cross-Sectional Study) с анализом электронной базы данных лабораторного регистра Объединенной больницы с поликлиникой Управления делами Президента РФ. Подробная методология создания и характеристика данного регистра описаны в предыдущей публикации [17]. Участниками исследования стали все пациенты, которым проводилось определение клинического анализа крови в период с января по декабрь 2016 г. Дополнительно для этих пациентов в исследовательскую базу были добавлены показатели С-реактивного белка (СРБ) при их наличии. Измерение клинического анализа крови проводили с использованием автоматического гематологического анализатора Sysmex XS 1000i (Roche Diagnostics Rus). Диапазон референсных значений нормы для показателя RDW составлял 11,5–14,5% в нашей лаборатории. Исследования крови по определению уровня СРБ выполняли на анализаторе UniCel DxС 600 Pro (Beckman Coulter).

Все пациенты первоначально подписали письменное информированное согласие на анализы крови и информированное согласие на обработку персональных данных. Дополнительное письменное информированное согласие для каждого участника не требовалось для такого ретроспективного исследования. Все данные пациентов и информация были анонимизированы и деидентифицированы перед анализом.

Определение принадлежности пациента к конкретной нозологической группе по классификации МКБ-10 выполнялось на основании кода заболевания, указанного в направлении на анализ крови. Идентификация пациентов с ХСН в зависимости от тяжести ФК ХСН (NYHA, New York Heart Association – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация) проводилась в соответствии с кодировкой диагнозов, принятой в международной классификации болезней (МКБ-10), по следующим кодам: I25.2 (Перенесенный в прошлом инфаркт миокарда) – 1-й ФК; I11.0 (Гипертензивная [гипертоническая] болезнь с преимущественным поражением сердца с (застойной) сердечной недостаточностью) – 2–3-й ФК; I50.0 (Застойная сердечная недостаточность) – 4-й ФК¹.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Данные описательной статистики для категориальных переменных представлены как число наблюдений (n) и процент от общего (%). Данные для непрерывных переменных представлены в виде медианы, 25%-го и 75%-го квартилей. Для определения наличия значимых взаимосвязей между изучаемыми признаками применен корреляционный анализ по методу Спирмена. Для множественного сравнения групп по количественному признаку (по уровню лабораторных маркеров) был применен ранговый дисперсионный анализ

¹ International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision. Available at: <https://icd.who.int/browse10/2010/en/>.

● **Таблица 1.** Анализ лабораторных маркеров среди групп пациентов с хронической сердечной недостаточностью разных функциональных классов

● **Table 1.** Analysis of laboratory markers among groups of patients with HF of different functional classes

Показатель	Группа 1 (I25.2) (медиана [25%; 75%])	Группа 2 (I11.0) (медиана [25%; 75%])	Группа 3 (I50.0) (медиана [25%; 75%])	Критерий Н Краскела – Уоллиса	Уровень значимости (p)
Возраст	65,0 [59,0; 72,0]	67,0 [60,0; 76,0]	72,0 [67,0; 80,5]	10,92329	0,0042
Гемоглобин (Hb, г/л)	147,0 [136,0; 154,0]	139,0 [132,0; 151,0]	131,0 [123,0; 145,0]	9,741111	0,0077
Эритроциты (RBC, $\times 10^{12}/л$)	4,69 [4,43; 5,05]	4,62 [4,24; 4,95]	4,35 [4,01; 4,73]	7,176770	0,0276
Индекс гетерогенности эритроцитов (RDW, %)	13,9 [12,7; 14,0]	12,9 [12,4; 13,5]	14,2 [14,1; 15,0]	34,78287	0,0000
Тромбоциты (PLT, $\times 10^9/л$)	214,0 [191,0; 260,0]	227,5 [196,0; 259,0]	209,0 [186,0; 248,0]	1,713494	0,4245
Лейкоциты (WBC, $\times 10^9/л$)	7,0 [5,7; 8,4]	6,5 [5,6; 7,6]	6,0 [4,9; 7,2]	2,590235	0,2739
СОЭ (ESR, мм/ч)	10,0 [6,0; 24,0]	12,0 [6,0; 20,0]	20,0 [10,0; 30,0]	2,286518	0,3188
СРБ (CRP, мг/л)	0,10 [0,10; 0,35]	0,18 [0,10; 0,48]	0,39 [0,11; 1,28]	1,990903	0,3696

Краскела – Уоллиса. Результаты считались значимыми при $p < 0,05$. Статистический анализ проводился с использованием статистического программного пакета Statistica 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В лабораторный регистр были включены результаты клинического анализа крови 8056 пациентов, отвечающие требованиям и доступные для аналитической обработки. Базовые характеристики популяции пациентов были следующими: средний возраст – $57,82 \pm 15,41$ лет; мужской пол – 46,9%. После определения принадлежности пациентов к нозологической группе в соответствии с кодами диагнозов МКБ-10 доля пациентов с болезнями системы кровообращения (код I) составила 33,4% ($n = 2686$), из которой в дальнейшем были отобраны пациенты с ХСН, которые составили базу данных исследования. Средний возраст всех пациентов с ХСН, включенных в исследование, составил $67,4 \pm 11,5$ лет ($n = 403$).

Распространенность ХСН по ФК с учетом идентификации по кодам МКБ-10 была следующей: группа 1 (I25.2) 1-го ФК – 0,83% ($n = 67$); группа 2 (I11.0) 2–3-го ФК – 3,84% ($n = 309$); группа 3 (I50.0) 4-го ФК – 0,33% ($n = 27$).

При анализе межгрупповых различий среди этих групп пациентов по уровню лабораторных показателей крови, таких как лейкоциты, тромбоциты, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), СРБ, статистически достоверных различий обнаружено не было (табл. 1).

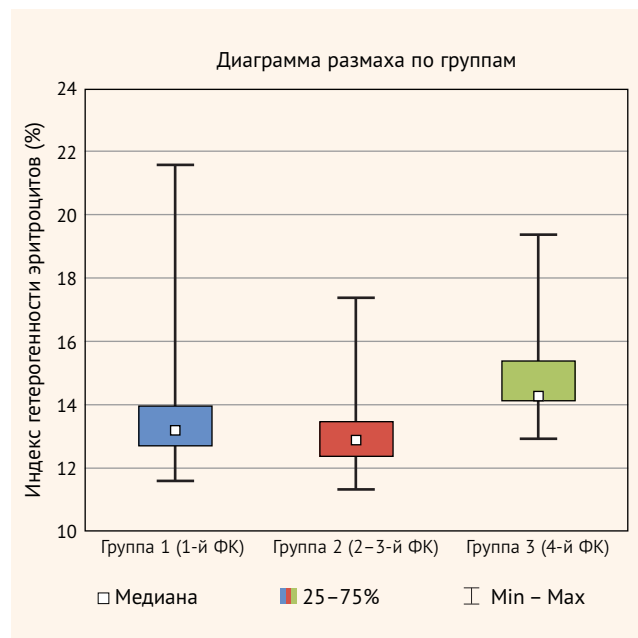
Достоверные межгрупповые различия в зависимости от ФК ХСН были отмечены по данным рангового дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса для следующих показателей: уровень гемоглобина, эритроцитов, индекс гетерогенности эритроцитов (табл. 1). Так, с нарастанием тяжести ФК ХСН наблюдалось достоверное снижение абсолютного числа эритроцитов и уровня гемоглобина, однако не достигшее критериев анемии даже при 4-м ФК. Наиболее статистически значимые изменения при нара-

тании ФК ХСН происходили с таким лабораторным показателем, как индекс гетерогенности эритроцитов (RDW) (рис.), что не было связано с анемией и анизоцитозом.

Был проведен анализ индивидуальных значений индекса RDW у пациентов с ХСН для выявления больных с превышением верхней границы нормы ($> 14,5\%$): их оказалось 36 чел., что соответствует 8,9%. Кроме того, у больных с ХСН 4-м ФК доля с $RDW > 14,5\%$ была наибольшей и составила 29,6%, тогда как среди пациентов с ХСН 1–3-м ФК – только 7,5% ($p < 0,0001$), что также характеризует увеличение широты гетерогенности эритроцитов с тяжестью заболевания.

● **Рисунок.** Межгрупповые различия по показателю RDW в группах пациентов с хронической сердечной недостаточностью разных функциональных классов

● **Figure.** RDW Intergroup differences in groups of patients with HF of different functional classes



● **Таблица 2.** Результаты корреляционного анализа связи показателя RDW с другими лабораторными параметрами, возрастом и функциональным классом хронической сердечной недостаточности

● **Table 2.** Results of the correlation analysis of the relationship between the RDW and other laboratory parameters, age and HF functional class

Взаимодействующие параметры	Коэффициент корреляции (r)	Уровень значимости (p)
Возраст	0,2223	0,012
Пол	0,0876	0,327
Функциональный класс ХСН по МКБ-10	0,3623	0,000
Гемоглобин	-0,4774	0,000
Эритроциты	-0,1214	0,174
Лейкоциты	0,2194	0,013
Тромбоциты	0,3579	0,000
СОЭ	0,4946	0,000
СРБ	0,3049	0,000

Дополнительно для изучения взаимосвязей показателя RDW с другими лабораторными параметрами, возрастом и ФК ХСН был выполнен корреляционный анализ. Выявлена достоверная прямая корреляция между показателем RDW и возрастом пациентов с ХСН, что показывает увеличение индекса гетерогенности эритроцитов у пожилых больных.

Важным результатом явилось наличие достоверной корреляционной связи ФК ХСН только с двумя лабораторными параметрами – с индексом RDW ($r = 0,36$, $p = 0,000$) и уровнем СРБ ($r = 0,21$, $p = 0,019$), причем степень зависимости с индексом RDW была более выраженной и статистически значимой. Кроме того, была выявлена достоверная тесная обратная корреляционная связь между RDW и уровнем гемоглобина, а также прямая корреляционная связь с количеством лейкоцитов, тромбоцитов, уровнем СОЭ и СРБ. Именно последние два показателя отражают склонность к воспалительным изменениям у пациентов с ХСН (табл. 2).

Таким образом, индекс RDW сыграл значимую роль как возможно новый диагностический лабораторный биомаркер тяжести течения ХСН.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наши результаты показывают, что RDW является эффективным индексом для оценки тяжести сердечной недостаточности и не зависит от гемоглобина или анемии. В нашей популяции мы обнаружили связь между RDW и тяжестью ХСН в соответствии с ФК NYHA, подтвержденную корреляционным анализом. Причем показатель RDW имел более высокую статистическую значимость различий в зависимости от ФК ХСН, чем гемоглобин, что повышает его практическое значение. Связь между уровнем RDW и ФК у пациентов с ХСН была про-

слежена в некоторых исследованиях [11, 18], и была показана корреляционная зависимость ($r = 0,269$, $p < 0,001$) [19].

Это означает, что показатель RDW следует оценивать при всестороннем обследовании пациентов с ХСН, а увеличение индекса RDW отмечается при более высоком ФК ХСН, что имеет неблагоприятное прогностическое значение и может потребовать более интенсивного лечения сердечной недостаточности.

Возможные механизмы увеличения RDW при ХСН могут быть связаны с биохимическими признаками более сильного воспаления и нарушениями мобилизации железа, что позволяет предположить повышенный RDW как интегративную меру нескольких потенциально важных патофизиологических процессов при сердечной недостаточности [11]. В нашем исследовании также подтвердилось данное предположение, что было найдено в тесных корреляциях между показателем RDW, маркерами воспаления СРБ и косвенным маркером СОЭ, а также в обратной связи с уровнем гемоглобина. Кроме того, увеличение RDW может быть предиктором развития анемии у больных с ХСН в среднесрочной перспективе [20].

По сравнению с традиционными прогностическими биомаркерами ХСН, такими как BNP, NT-proBNP, индекс RDW как диагностический и прогностический факторы для пациентов с сердечной недостаточностью имеет по крайней мере три преимущества. Во-первых, это недорогой показатель. Поскольку определение количества клеток крови – это рутинный тест для пациентов с сердечной недостаточностью, а RDW является обычным гематологическим параметром, не требуется дополнительных затрат для введения RDW в оценку прогноза сердечной недостаточности. Во-вторых, RDW – это легкодоступный индекс, который можно проверить в любом медицинском учреждении. В-третьих, продолжительность жизни красных кровяных телец составляет приблизительно 120 дней, что намного больше, чем у натрийуретических пептидов (20 мин – у BNP и 120 мин – у NT-proBNP) [21]. Следовательно, показатель RDW подвержен меньшей биологической вариабельности, и эта характеристика может значительно облегчить клиническую интерпретацию, чем параметры, оцениваемые в традиционных биомаркерах для ХСН.

Важность данного исследования заключается в том, что для большинства пациентов с относительно нормальным уровнем RDW рост этого показателя может означать прогрессирование заболевания. Таким образом, RDW является постоянным маркером риска для пациентов с сердечной недостаточностью, и его следует учитывать в клинической практике, особенно в связи с его доступностью и низкой стоимостью.

Особенностью данного исследования было то, что оно было выполнено по правилам локального регистра и отражает реальную клиническую практику.

Стоит отметить ограничения настоящего исследования. Распределение пациентов на подгруппы в зависимости

сти от тяжести ФК ХСН проводилось по предложенному клинико-статистическому подходу по анализу шифра МКБ-10, что могло иметь некоторые ограничения, но в то же время является общепризнанным подходом, применяющимся в клинических исследованиях. Вместе с тем данный подход ранее имел место в научной литературе: предложено рассматривать гипертонию с сердечной недостаточностью как отдельный класс, что было использовано в рамках существующей классификации болезней МКБ-10 и рекомендаций European Society of Cardiology (ESC)² [3, 22]. Кроме того, исследователи, изучавшие влияние RDW в базах данных CHARM Program и Duke Databank, использовали идентификацию участников исследования с ХСН именно по коду МКБ [10].

² International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision. Available at: <https://icd.who.int/browse10/2010/en/>.

ВЫВОДЫ

Не подтверждено наличие анемии в группе исследования, которая часто сопровождает ХСН. Но при этом выявлены статистически значимые различия в уровне гемоглобина, эритроцитов, индекса гетерогенности эритроцитов (RDW) в зависимости от тяжести ФК у пациентов с ХСН. Последнее позволяет обсуждать роль показателя RDW как возможно нового лабораторного биомаркера тяжести течения ХСН. Дальнейшие исследования необходимы для изучения возможностей фармакотерапии ХСН, которая может прямо или косвенно снизить гетерогенность эритроцитов и тем самым изменить естественное течение сердечной недостаточности.



Поступила / Received 27.04.2021

Поступила после рецензирования / Revised 31.05.2021

Принята в печать / Accepted 01.06.2021

Список литературы

- Braunwald E. The War against Heart Failure: the Lancet Lecture. *Lancet*. 2015;385(9970):812–824. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61889-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61889-4).
- Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Бергамбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гурганиева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8–158. <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>.
- Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the Special Contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>.
- Ларина В.Н., Леонова М.В., Чукаева И.И., Карпенко Д.Г. Особенности фармакотерапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиология*. 2018;58(3):84–93. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.3.10102>.
- Gaggin H.K., Januzzi J.L. Biomarkers and Diagnostics in Heart Failure. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(12):2442–2450. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2012.12.014>.
- Ibrahim N., Januzzi J.L. The Potential Role of Natriuretic Peptides and Other Biomarkers in Heart Failure Diagnosis, Prognosis and Management. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015;13(9):1017–1030. <https://doi.org/10.1586/14779072.2015.1071664>.
- Haybar H., Pezeshki S.M., Saki N. Evaluation of Complete Blood Count Parameters in Cardiovascular Diseases: An Early Indicator of Prognosis? *Exp Mol Pathol*. 2019;110:104267. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2019.104267>.
- Parizadeh S.M., Jafarzadeh-Esfehani R., Bahreini A., Ghandehari M., Shafiee M., Rahmani F. et al. The Diagnostic and Prognostic Value of Red Cell Distribution Width in Cardiovascular Disease; Current Status and Prospective. *Biofactors*. 2019;45(4):507–516. <https://doi.org/10.1002/biof.1518>.
- Ховасова Н.О., Наумов А.В., Ткачева О.Н. Анемия у лиц пожилого возраста: влияние на физический, функциональный статус и прогноз. *Успехи геронтологии*. 2020;33(3):501–506. <https://doi.org/10.34922/AE.2020.33.3.011>.
- Felker G.M., Allen L.A., Pocock S.J., Shaw L.K., McMurray J.J., Pfeffer M.A. et al. Red Cell Distribution Width as a Novel Prognostic Marker in Heart Failure: Data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(1):40–47. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.067>.
- Allen L.A., Felker G.M., Mehra M.R., Chiong J.R., Dunlap S.H., Ghali J.K. et al. Validation and Potential Mechanisms of Red Cell Distribution Width as a Prognostic Marker in Heart Failure. *J Card Fail*. 2010;16(3):230–238. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2009.11.003>.
- Al-Najjar Y., Goode K.M., Zhang J., Cleland J.G., Clark A.L. Red cell distribution width: an inexpensive and powerful prognostic marker in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(12):1155–1162. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfp147>.
- Cauthen C.A., Tong W., Jain A., Tang W.H. Progressive Rise in Red Cell Distribution Width Is Associated with Disease Progression in Ambulatory Patients with Chronic Heart Failure. *J Card Fail*. 2012;18(2):146–152. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2011.10.013>.
- Holmstrom A., Sigurjonsdottir R., Hammarsten O., Petzold M., Gustafsson D., Fu M.L.X. An Integrated Multiple Marker Modality Is Superior to NT-proBNP Alone in Prognostic Prediction in All-Cause Mortality in a Prospective Cohort of Elderly Heart Failure Patients. *Eur Geriatr Med*. 2013;4(6):365–371. <https://doi.org/10.1016/j.eurger.2013.07.001>.
- Jackson C.E., Dalzell J.R., Bezlyak V., Tsoialis I.K., Myles R.C., Spooner R. et al. Red Cell Distribution Width Has Incremental Prognostic Value to B-Type Natriuretic Peptide in Acute Heart Failure. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(12):1152–1154. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfp157>.
- Huang Y.L., Hu Z.D., Liu S.J., Sun Y., Qin Q., Qin B.D. et al. Prognostic Value of Red Blood Cell Distribution Width for Patients with Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *PLoS ONE*. 2014;9(8):e104861. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104861>.
- Гайсёнок О.В. Сравнительный анализ вариабельности индекса гетерогенности эритроцитов в зависимости от принадлежности к определенной нозологической группе болезней по классификации МКБ-10. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020;65(8):487–491. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-8-487-491>.
- Bonaque J.C., Pascual-Figal D.A., Manzano-Fernández S., González-Cánovas C., Vidal A., Muñoz-Esparza C. et al. Red Blood Cell Distribution Width Adds Prognostic Value for Outpatients with Chronic Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65(7):606–612. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2011.12.006>.
- Pascual-Figal D.A., Bonaque J.C., Redondo B., Caro C., Manzano-Fernández S., Sánchez-Mas J. et al. Red Blood Cell Distribution Width Predicts Long-Term Outcome Regardless of Anaemia Status in Acute Heart Failure Patients. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(9):840–846. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfp109>.
- Pascual-Figal D.A., Bonaque J.C., Manzano-Fernández S., Fernández A., Garrido I.P., Pastor-Pérez F. et al. Red Blood Cell Distribution Width Predicts New-Onset Anemia in Heart Failure Patients. *Int J Cardiol*. 2012;160(3):196–200. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.04.018>.
- Vanderheyden M., Bartunek J., Goethals M. Brain and Other Natriuretic Peptides: Molecular Aspects. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(3):261–268. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2004.01.004>.
- Coats A., Rosano G., Lopatin Y. The Management of Co-Morbidities in Patients with Heart Failure – Hypertension. *Int Cardiovasc Forum J*. 2017;10:68–69. Available at: https://www.researchgate.net/publication/317343224_The_Management_of_Co-Morbidities_in_Patients_with_Heart_Failure_-_Hypertension.

References

- Braunwald E. The War against Heart Failure: the Lancet Lecture. *Lancet*. 2015;385(9970):812–824. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61889-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61889-4).
- Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: Chronic (CHF) and Acute Decompensated (ADHF). Diagnosis, Prevention and Treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8–158. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>.
- Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the Special Contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>.
- Larina V.N., Leonova M.V., Chukaeva I.L., Karpenko D.G. Specific Features of Pharmacotherapy of Patients With Chronic Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Kardiologiya*. 2018;58(3):84–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.3.10102>.
- Gaggini H.K., Januzzi J.L. Biomarkers and Diagnostics in Heart Failure. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(12):2442–2450. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2012.12.014>.
- Ibrahim N., Januzzi J.L. The Potential Role of Natriuretic Peptides and Other Biomarkers in Heart Failure Diagnosis, Prognosis and Management. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015;13(9):1017–1030. <https://doi.org/10.1586/14779072.2015.1071664>.
- Haybar H., Pezeshki S.M., Saki N. Evaluation of Complete Blood Count Parameters in Cardiovascular Diseases: An Early Indicator of Prognosis? *Exp Mol Pathol*. 2019;110:104267. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2019.104267>.
- Parizadeh S.M., Jafarzadeh-Esfehani R., Bahreyni A., Ghandehari M., Shafiee M., Rahmani F. et al. The Diagnostic and Prognostic Value of Red Cell Distribution Width in Cardiovascular Disease: Current Status and Prospective. *Biofactors*. 2019;45(4):507–516. <https://doi.org/10.1002/biof.1518>.
- Khovasova N.O., Naumov A.V., Tkacheva O.N. Anemia in the Elderly: Influence on Physical, Functional Status and Prognosis. *Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontology*. 2020;33(3):501–506. (In Russ.) <https://doi.org/10.34922/AE.2020.33.3.011>.
- Felker G.M., Allen L.A., Pocock S.J., Shaw L.K., McMurray J.J., Pfeffer M.A. et al. Red Cell Distribution Width as a Novel Prognostic Marker in Heart Failure: Data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(1):40–47. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.067>.
- Allen L.A., Felker G.M., Mehra M.R., Chiong J.R., Dunlap S.H., Ghali J.K. et al. Validation and Potential Mechanisms of Red Cell Distribution Width as a Prognostic Marker in Heart Failure. *J Card Fail*. 2010;16(3):230–238. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2009.11.003>.
- Al-Najjar Y., Goode K.M., Zhang J., Cleland J.G., Clark A.L. Red cell distribution width: an inexpensive and powerful prognostic marker in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(12):1155–1162. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfp147>.
- Cauthen C.A., Tong W., Jain A., Tang W.H. Progressive Rise in Red Cell Distribution Width Is Associated with Disease Progression in Ambulatory Patients with Chronic Heart Failure. *Eur J Heart Fail*. 2012;18(2):146–152. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2011.10.013>.
- Holmstrom A., Sigurjonsdottir R., Hammarsten O., Petzold M., Gustafsson D., Fu M.L.X. An Integrated Multiple Marker Modality Is Superior to NT-proBNP Alone in Prognostic Prediction in All-Cause Mortality in a Prospective Cohort of Elderly Heart Failure Patients. *Eur Geriatr Med*. 2013;4(6):365–371. <https://doi.org/10.1016/j.eurger.2013.07.001>.
- Jackson C.E., Dalzell J.R., Bezlyak V., Tsoralis I.K., Myles R.C., Spooner R. et al. Red Cell Distribution Width Has Incremental Prognostic Value to B-Type Natriuretic Peptide in Acute Heart Failure. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(12):1152–1154. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfp157>.
- Huang Y.L., Hu Z.D., Liu S.J., Sun Y., Qin Q., Qin B.D. et al. Prognostic Value of Red Blood Cell Distribution Width for Patients with Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *PLoS ONE*. 2014;9(8):e104861. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104861>.
- Gaisienok O.V. Comparative Analysis of RDW Variability Depending on Belonging to a Defined Nosological Group Of Diseases According to ICD-10 Classification. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2020;65(8):487–491. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-8-487-491>.
- Bonaque J.C., Pascual-Figal D.A., Manzano-Fernández S., González-Cánovas C., Vidal A., Muñoz-Esparza C. et al. Red Blood Cell Distribution Width Adds Prognostic Value for Outpatients with Chronic Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65(7):606–612. <https://doi.org/10.1016/j.recsp.2011.12.006>.
- Pascual-Figal D.A., Bonaque J.C., Redondo B., Caro C., Manzano-Fernandez S., Sánchez-Mas J. et al. Red Blood Cell Distribution Width Predicts Long-Term Outcome Regardless of Anaemia Status in Acute Heart Failure Patients. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(9):840–846. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfp109>.
- Pascual-Figal D.A., Bonaque J.C., Manzano-Fernández S., Fernández A., Garrido I.P., Pastor-Perez F. et al. Red Blood Cell Distribution Width Predicts New-Onset Anemia in Heart Failure Patients. *Int J Cardiol*. 2012;160(3):196–200. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.04.018>.
- Vanderheyden M., Bartunek J., Goethals M. Brain and Other Natriuretic Peptides: Molecular Aspects. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(3):261–268. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2004.01.004>.
- Coats A., Rosano G., Lopatin Y. The Management of Co-Morbidities in Patients with Heart Failure – Hypertension. *Int Cardiovasc Forum J*. 2017;10:68–69. Available at: https://www.researchgate.net/publication/317343224_The_Management_of_Co-Morbidities_in_Patients_with_Heart_Failure_-_Hypertension.

Информация об авторах:

Гайсёнок Олег Владимирович, к.м.н., заведующий отделением общей кардиологии, Объединенная больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ; 119285 Россия, Москва, Мичуринский проспект, д. 6; Scopus Author ID: 55943847600; ovgaisienok@fgu-obp.ru

Леонова Марина Васильевна, чл.-корр. РАЕН, д.м.н., профессор, клинический фармаколог, Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов», Московское региональное отделение; 400005, Россия, Волгоград, ул. Коммунистическая, д. 50; Scopus Author ID: 7004151126; anti23@mail.ru

Information about the authors:

Oleg V. Gaisienok, Cand. Sci. (Med.), Head of the General Cardiology Department, United Hospital with Outpatient Department of the Presidential Administration of the Russian Federation; 6, Michurinsky Prospect, Moscow, 119285, Russia; Scopus Author ID: 55943847600; ovgaisienok@fgu-obp.ru

Marina V. Leonova, Corr. Member RANS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Clinical Pharmacologist, Interregional Public Organization "Association of Clinical Pharmacologists", Moscow Regional Branch; 50, Kommunisticheskaya St., Volgograd, 400005, Russia; Scopus Author ID: 7004151126; anti23@mail.ru

Сердечно-сосудистая патология у пациентов с впервые выявленным туберкулезом и хронической обструктивной болезнью легких

Н.В. Багешева¹✉, <https://orcid.org/0000-0003-3668-1023>, ppi100@mail.ru

А.В. Мордык^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6196-7256>, amordik@mail.ru

И.А. Викторова¹, <https://orcid.org/0000-0001-8728-2722>, vic-inna@mail.ru

Д.И. Трухан¹, <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>, dmitry_trukhan@mail.ru

¹ Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

² Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; 644050, Россия, Омск, ул. Химиков, д. 8А

Резюме

Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистые заболевания (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность) относятся к числу коморбидных состояний, взаимоотягощающих течение друг друга. Присоединение туберкулеза у данной категории пациентов требует дополнительных усилий от врача для улучшения исходов лечения.

Цель. Оценить распространенность хронической обструктивной болезни легких, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности у пациентов с впервые выявленным туберкулезом, госпитализированных в противотуберкулезный стационар.

Материалы и методы. Обследовано 462 пациента с впервые выявленным туберкулезом, госпитализированных в противотуберкулезный диспансер, в возрасте от 17 до 88 лет, медиана (Ме (P25; 75)) возраста составила 43,68 (32,00; 54,00) года, в т. ч. 266 мужчин (57,6%) и 196 женщин (42,4%). Всем пациентам проведено клиническое, лабораторное, инструментальное обследование для установления или подтверждения диагноза.

Результаты. Частота хронической обструктивной болезни легких среди пациентов с впервые выявленным туберкулезом составила 31,4%, с артериальной гипертензией – 12,1%, с ишемической болезнью сердца – 6,1%, хронической сердечной недостаточностью – 6,1%. Частота встречаемости сердечно-сосудистой патологии в группе «туберкулез + хроническая обструктивная болезнь легких» составила 40%, в группе «туберкулез без хронической обструктивной болезни легких» – 6%.

Выводы. Распространенность коморбидной сердечно-сосудистой патологии у пациентов с туберкулезом + хронической обструктивной болезнью легких значительно выше, чем среди больных только туберкулезом, что требует привлечения врачей различных специальностей к ведению данной категории пациентов для предупреждения неблагоприятных исходов лечения, инвалидизации и смертности.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая патология, хроническая обструктивная болезнь легких, туберкулез, диагностика, эпидемиология

Для цитирования: Багешева Н.В., Мордык А.В., Викторова И.А., Трухан Д.И. Сердечно-сосудистая патология у пациентов с впервые выявленным туберкулезом и хронической обструктивной болезнью легких. *Медицинский совет.* 2021;(14):142–148. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-142-148>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cardiovascular pathology in patients with newly diagnosed tuberculosis and chronic obstructive pulmonary disease

Natalya V. Bagisheva¹✉, <https://orcid.org/0000-0003-3668-1023>, ppi100@mail.ru

Anna V. Mordyk^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6196-7256>, amordik@mail.ru

Inna A. Viktorova¹, <https://orcid.org/0000-0001-8728-2722>, vic-inna@mail.ru

Dmitry I. Trukhan¹, <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>, dmitry_trukhan@mail.ru

¹ Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia

² National Medical Research Center Phthisiopulmonology and Infectious Diseases; 8A, Khimikov St., Omsk, 644050, Russia

Abstract

Introduction. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases (arterial hypertension, ischemic heart disease, chronic heart failure) are among the comorbid conditions that mutually aggravate each other. The addition of tuberculosis in this category of patients requires additional efforts from the doctor to improve treatment outcomes.

Purpose. To assess the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, coronary heart disease and chronic heart failure in patients with newly diagnosed tuberculosis hospitalized in an anti-tuberculosis hospital.

Materials and methods. We examined 462 patients with newly diagnosed tuberculosis, hospitalized in a tuberculosis dispensary, aged 17 to 88 years, the median (Me (P25; 75) age was 43.68 (32.00; 54.00) years, including 266 men (57.6%) and 196 women (42.4%). All patients underwent clinical, laboratory, instrumental examination to establish or confirm the diagnosis.

Results. The incidence of chronic obstructive pulmonary disease among patients with newly diagnosed tuberculosis was 31.4%, with arterial hypertension – 12.1%, coronary heart disease – 6.1%, chronic heart failure – 6.1%. The incidence of cardiovascular pathology in the group of tuberculosis + chronic obstructive pulmonary disease was 40%, in the group of tuberculosis without chronic obstructive pulmonary disease 6%.

Conclusions. The prevalence of comorbid cardiovascular pathology in patients with tuberculosis + chronic obstructive pulmonary disease is significantly higher than among patients with only tuberculosis, which requires the involvement of doctors of various specialties to manage this category of patients to prevent adverse treatment outcomes, disability and mortality.

Keywords: cardiovascular pathology, chronic obstructive pulmonary disease, tuberculosis, diagnosis, epidemiology

For citation: Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Viktorova I.A., Trukhan D.I. Cardiovascular pathology in patients with newly diagnosed tuberculosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(14):142–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-142-148>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в клиническую практику все основательнее входит понятие коморбидности. Неуклонно растет количество пациентов, имеющих несколько нозологий, которые могут прямо или косвенно влиять на течение каждого заболевания. Это связано, с одной стороны, с увеличением средней продолжительности жизни, с другой – с воздействием неблагоприятных условий жизни (аэрополлютанты, вредные привычки, производственные вредности). Не являются исключением и пациенты с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [1–4].

ХОБЛ характеризуется персистирующим ограничением воздушного потока, вызванного воздействием различных провоцирующих факторов, с развитием воспалительного процесса, склонного к неуклонному прогрессированию [5–7]. Гетерогенность и сложность в ведении данной категории пациентов связана с наличием множества одновременно протекающих патологических процессов, первопричиной которых является гипоксия, обусловленная гиперинфляцией и бронхиальной обструкцией.

Наличие гипоксии и системного воспаления в первую очередь сказывается на состоянии и функционировании сердечно-сосудистой системы, поэтому заболевания сердца и сосудов чаще других сопровождают ХОБЛ. Пациенты с ХОБЛ – это чаще всего лица второй половины жизни, они могут одновременно страдать от 1 до 4 и более заболеваний (часть из них будет относиться к сердечно-сосудистой системе), одновременно принимать 5 и более различных лекарственных препаратов [8, 9]. На первом месте причин смерти среди хронических неинфекционных заболеваний стоят ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). При этом у больных ХОБЛ риск развития ССЗ в среднем в 2–3 раза выше, чем у лиц сопоставимого возраста в общей популяции [10]. Столь частое сочетание обусловлено общими этиологическими и патогенетическими механизмами. Табакокурение, аэрополлютанты, избыточная масса тела,

гиподинамия ведут к развитию и прогрессированию бронхиальной обструкции, гиперинфляции, гипоксии, что запускает процессы системного воспаления с выработкой провоспалительных цитокинов, что на фоне эндотелиальной дисфункции может определять прогрессирование атеросклеротического процесса [3, 11]. Около 40% больных с легкой и среднетяжелой ХОБЛ умирали из-за сердечно-сосудистой патологии, что в 8–10 раз чаще смертельных исходов в этой же группе вследствие дыхательной недостаточности [8, 12–14].

Туберкулез (ТБ) относится к категории широко распространенных в группе инфекционных заболеваний с высоким уровнем смертности [15–18]. Несмотря на то что заболеваемость туберкулезом имеет тенденцию к снижению в целом, возрастает число лиц среднего и старшего возраста, сложность ведения которых обусловлена не столько основным заболеванием (ТБ), сколько наличием коморбидных соматических состояний, требующих дополнительных усилий специалистов различных направлений [19–21].

Целью настоящего исследования было изучение распространенности ХОБЛ и таких сердечно-сосудистых заболеваний, как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН), у пациентов с впервые выявленным туберкулезом, госпитализированных в противотуберкулезный стационар.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В простое одномоментное исследование вошли 462 пациента с впервые выявленным туберкулезом, госпитализированных в противотуберкулезный диспансер, в возрасте от 17 до 88 лет, медиана (Me (P25; 75)) возраста составила 43,68 (32,00; 54,00) года, в т. ч. 266 мужчин (57,6%) и 196 женщин (42,4%). Критерием включения было наличие впервые выставленного туберкулеза легких и факт госпитализации в противотуберку-

лезный диспансер. На основании клинического, лабораторного и рентгенологического методов исследования диагноз «туберкулез» был подтвержден.

Распределение пациентов по формам туберкулеза представлено на *рис. 1*.

Среди пациентов большая часть – лица с инфильтративным туберкулезом легких (332 больных – 71,9%). На втором месте находился очаговый туберкулез, он диагностирован у 70 пациентов (15,6%). Впервые выявленный фиброзно-кавернозный туберкулез был диагностирован у 12 пациентов, что составило 2,6% от общего числа включенных в исследование. Диссеминированный туберкулез диагностирован у 48 больных (10,4%) [22–24]. Курящими оказались 341 пациент (73,8%) [3, 11].

Всем пациентам при поступлении в стационар проводился сбор жалоб, анамнеза заболевания с акцентом на анамнез курения, спирометрия с оценкой ОФВ1, ФЖЕЛ и ОФВ1/ФЖЕЛ, объективное обследование пациента с обязательным двукратным измерением артериального давления, по показаниям – суточное мониторирование артериального давления (СМАД), эхокардиография (ЭхоКГ) для уточнения стадии, функционального класса и фракции выброса ХСН, осмотр глазного дна офтальмологом противотуберкулезного диспансера, электрокардиография (ЭКГ), в отдельных случаях – Холтер-ЭКГ.

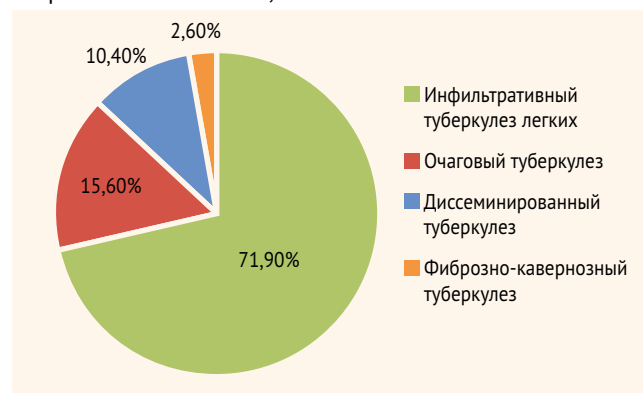
Статистическая обработка данных была проведена с использованием программы Statistica 8.0: рассчитывали показатели описательной статистики, достоверность различий величин показателей в группах определяли с помощью критерия χ^2 , различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании проведенного обследования диагноз «ХОБЛ» подтвердился у 145 пациентов, что составило 31,4% от всех включенных в исследование. Из них на момент поступления уже имели диагноз «ХОБЛ» 48 пациентов (33,1% от всех выявленных пациентов

● **Рисунок 1.** Распределение по формам туберкулеза впервые выявленных больных, госпитализированных в противотуберкулезный стационар

● **Figure 1.** Distribution of patients admitted to a tuberculosis hospital for the first time, based on the form of tuberculosis



с ХОБЛ), большинству (97 пациентов) диагноз «ХОБЛ» был выставлен впервые на основании проведенного объективного и инструментального обследования.

Из 145 больных с ХОБЛ, согласно GOLD, легкую степень тяжести (GOLD I) имели 27 пациентов (18,6%), среднюю степень тяжести (GOLD II) – 58 пациентов (40,0%), тяжелую степень (GOLD III) – 41 пациент (28,3%), крайне тяжелую степень (GOLD IV) – 19 пациентов (13,1%).

По совокупности выраженности симптомов и частоты обострений за предшествующий год больные с ХОБЛ распределены по категориям А, В, С, D (*рис. 2*).

Наиболее многочисленной оказалась группа В – 55 больных (37,9%), это пациенты с выраженной симптоматикой и редкими обострениями, далее по частоте встречаемости следует группа D – 39 больных (26,8%) – это пациенты с выраженными симптомами и частыми обострениями, за ними идет группа С (невыраженная симптоматика, частые обострения) – 27 больных (26,8%) и меньше всего оказалось пациентов из группы А – 24 больных (16,5%) (невыраженная симптоматика, редкие обострения).

Среди пациентов с ТБ распространенность ХОБЛ составила 31,4%, причем преобладали пациенты со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ, группы В (с выраженной симптоматикой и редкими обострениями) и группы Д (с выраженной симптоматикой и частыми обострениями).

Диагноз «АГ» подтвердился у 56 пациентов из группы обследования, что составило 12,1% от всех включенных в исследование, медиана (Ме (P25; 75)) возраста составила 48,68 (38,00; 64,00) года, в т. ч. 34 мужчины (60,7%) и 22 женщины (39,3%). Из них на момент поступления уже имели диагноз «АГ» 47 пациентов (83,9%) от всех выявленных больных с АГ, остальным 9 (16,1%) пациентам данный диагноз выставлен впервые. Всем 56 пациентам проводилось двукратное измерение АД в течение суток для уточнения диагноза, из них 9 больным, у которых впервые были определены повышенные цифры АД, проведены СМАД, ЭхоКГ и осмотр офтальмолога для подтверждения диагноза АГ, уточнения степени, стадии АГ, наличия или отсутствия поражения органов мишеней [25, 26].

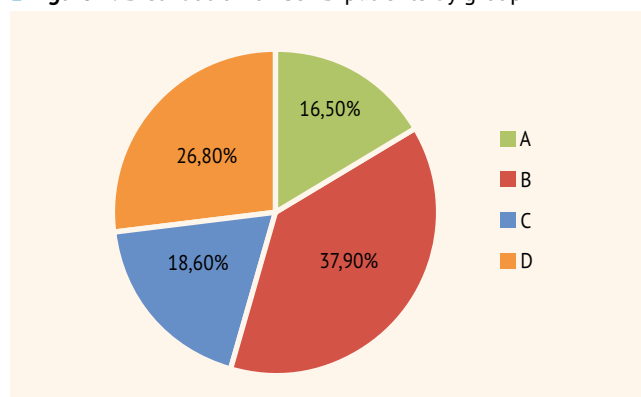
Среди пациентов с АГ большая часть – это лица с артериальной гипертензией 2-й степени (32 пациента – 54,2%), на втором месте – пациенты с АГ 1-й степени (21 пациент – 35,6%), АГ 3-й степени диагностирована у 6 пациентов – 10,2%.

Распределение пациентов по стадиям АГ представлено на *рис. 3*. Стадия I – диагностирована в 34 случаях (62,7%), стадия II – в 18 случаях (30,5%), стадия III – в 4 случаях (6,8%).

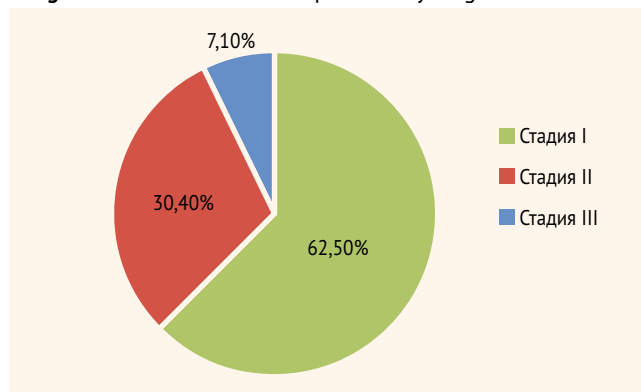
Распространенность АГ среди госпитализированных в противотуберкулезный диспансер составила 12,1%, среди них преобладали мужчины. Основную часть на момент подтверждения диагноза составляли лица со 2-й степенью (уровень артериального давления от 160/90 до 179/99) и 1-й степенью АГ (не имели поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний), возможно, это связано с относительно небольшим возрастом пациентов – 48,68 лет.

В группе исследования выявлено 38 пациентов с ИБС, что составило 8,2% от всех включенных, медиана (Ме (P25; 75)) возраста 51,0 (42,00; 68,00) года, в т. ч. 24 мужчины (63,2%) и 14 женщин (36,8%) ($\chi^2 = 4,52$; $p = 0,033$). Всем пациентам диагноз был выставлен ранее на предыдущих догоспитальных этапах. Наличие хронической формы ИБС рассматривалось в виде стабильной стенокардии 1, 2 или 3-го функционального класса (ФК) по Канадской классификации [27, 28]. Распределение пациентов по функциональным классам стенокардии представлено на рис. 4.

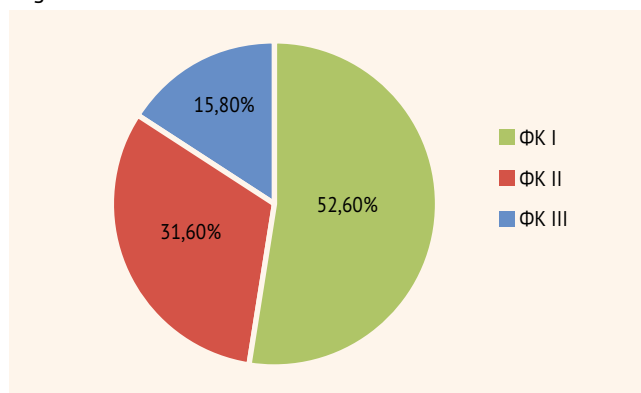
● **Рисунок 2.** Распределение больных ХОБЛ по группам
● **Figure 2.** Distribution of COPD patients by group



● **Рисунок 3.** Распределение пациентов с АГ по стадиям
● **Figure 3.** Distribution of AH patients by stage



● **Рисунок 4.** Распределение пациентов с ИБС по функциональным классам стенокардии
● **Figure 4.** Distribution of patients with IHD according to angina functional class



Стенокардия напряжения ФК I – 20 пациентов (52,6%), ФК II – 12 пациентов (31,6%), ФК III – 6 пациентов (15,6%) от всех пациентов с ИБС.

Распространенность ИБС среди больных ТБ составила 8,2%, при этом у большей части был диагностирован функциональный класс I (приступ стенокардии возникает при значительных физических нагрузках, обычные физические нагрузки пациент переносит удовлетворительно), преобладали мужчины молодого и среднего возраста, поэтому стаж заболевания мог быть небольшим, следовательно, и тяжесть течения патологического процесса невыраженная.

В группе исследования было выявлено 28 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), что составило 6,1% от всех включенных в исследование, медиана (Ме (P25; 75)) возраста составила 53,0 (43,00; 69,00) года, в т. ч. 16 мужчин (57,1%) и 12 женщин (42,9%). Всем пациентам диагноз был выставлен ранее на предыдущих догоспитальных этапах. Для уточнения стадии и функционального класса ХСН пациентам была проведена ЭхоКГ. По результатам ЭхоКГ 4 пациента имели промежуточную фракцию выброса, остальные 24 – пациенты с сохраненной фракцией выброса [25, 29].

Большая часть пациентов имели стадию I ХСН (75%) и функциональный класс 1 (50%), стадию II (21,4%) и функциональный класс 2 (39,3%), стадию III (3,6%) и функциональный класс 4 (3,6%).

Среди пациентов с впервые выявленным ТБ распространенность ХСН составила 6,1%, большая часть – мужчины в возрасте 53,0 лет (что подтверждает общую тенденцию среди лиц, болеющих ТБ), преобладали лица с ХСН I стадии и 1-м функциональным стажем, что, определенно, связано с возрастом, относительно небольшим стажем легочно-сердечных заболеваний (ХОБЛ, АГ, ИБС), которые привели к развитию ХСН.

В зависимости от наличия ХОБЛ пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 – «ТБ + ХОБЛ» ($n = 145$), группа 2 – «ТБ без ХОБЛ» ($n = 317$). Распределение сопутствующей сердечно-сосудистой патологии у больных туберкулезом в зависимости от наличия ХОБЛ представлено в таблице.

Частота сердечно-сосудистой патологии в группе «ТБ + ХОБЛ» составила 40,0% против 6,0% в группе «ТБ» ($\chi^2 = 54,27$; $p = 0,000$). Самой частой патологией была АГ как мононозоология, на ее долю пришлось 16,6% и 4,1% в группах ($\chi^2 = 17,14$; $p = 0,000$), далее по частоте встречаемости находилось сочетание «ИБС + ХСН» – 9,7% против 1,6% в группах ($\chi^2 = 14,76$; $p = 0,000$), сочетание трех сердечно-сосудистых заболеваний одновременно у одного пациента имело место у 4,8% в группе «ТБ + ХОБЛ», в группе «ТБ» таких пациентов не было ($\chi^2 = 14,82$; $p = 0,000$).

ВЫВОДЫ

Таким образом, частота легочно-сердечной патологии у больных с впервые выявленным туберкулезом, госпитализированных в противотуберкулезный диспансер, составила 35,5%, при этом частота ХОБЛ – 31,4%, АГ – 12,1%,

● **Таблица.** Варианты сочетаний сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов в группах «ТБ + ХОБЛ» и «ТБ», абс. число пациентов (% ± m)

● **Table.** Variants of cardiovascular disease combinations among patients in the “TB + COPD” and “TB” groups, abs. number of patients (% ± m)

Нозология	Группа	Группа 1.1 («ТБ + ХОБЛ») (n = 145)	Группа 1.0 («ТБ без ХОБЛ») (n = 317)	Критерий χ^2	p
АГ		24 (16,6 ± 3,1)	13 (4,1 ± 1,1)	17,14	0,000
АГ+ ИБС		8 (5,5 ± 1,9)	1 (0,3 ± 0,3)	13,31	0,000
ИБС		3 (2,1 ± 1,2)	0 (0,0 ± 0,0)	6,47	0,011
АГ+ ИБС + ХСН		7 (4,8 ± 1,8)	0 (0,0 ± 0,0)	14,82	0,000
ИБС + ХСН		14 (9,7 ± 2,5)	5 (1,6 ± 0,7)	14,76	0,000
ХСН		2 (1,4 ± 1,0)	0 (0,0 ± 0,0)	4,33	0,037
Всего пациентов		58 (40,0 ± 4,1)	19 (6,0 ± 1,3)	54,27	0,000

Примечание: χ^2 – критерий хи-квадрат Пирсона; p – уровень достоверности.

ИБС – 8,2%, ХСН – 6,1%. ХОБЛ является самой частой сопутствующей патологией среди больных ТБ, ее частота составила 31,1%.

В группе «ТБ + ХОБЛ» сердечно-сосудистая патология у больных имела место в 40% случаев против 6,0% у больных ТБ соответственно. ХОБЛ является основной в группе коморбидных состояний у лиц с впервые выявленным ТБ. У пациентов с ХОБЛ значимо чаще имеется

коморбидная патология сердечно-сосудистой системы, это требует мультидисциплинарного подхода к лечению данной категории пациентов [30] с целью улучшения исходов лечения туберкулеза, улучшения качества жизни, минимизации инвалидизации и смертности.

Поступила / Received 30.08.2021
Поступила после рецензирования / Revised 14.09.2021
Принята в печать / Accepted 15.09.2021

Список литературы

- Визель А.А., Визель И.Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких: состояние проблемы 2016. *Лечащий врач*. 2016;(4):78. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2016/04/15436448>.
- Ханин А.Л., Кравец С.Л. Хроническая обструктивная болезнь легких и туберкулез: актуальная проблема в реальной практике (обзор литературы). *Вестник современной клинической медицины*. 2017;10(6):60–70. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2017.10\(6\).60-70](https://doi.org/10.20969/VSKM.2017.10(6).60-70).
- Мордык А.В., Багешева Н.В., Вершинина М.В. Курение, хроническая обструктивная болезнь легких и туберкулез: составляющие проблемы. Омск: Издательский центр КАН; 2018. 126 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38515796>.
- Багешева Н.В., Мордык А.В., Мордык Д.И. ХОБЛ и туберкулез: существует ли связь? *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(1–1):135–140. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14070>.
- GOLD. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD (2019 report)*. 2019. 155 p. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>.
- Багешева Н.В., Мордык А.В., Нестерова К.И., Гольяпин В.В., Ароян А.Р., Руденко С.А., Ширинская Н.В. Факторный анализ социально-демографических предпосылок формирования туберкулеза и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Вестник современной клинической медицины*. 2021;14(1):7–15. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14\(1\).7-15](https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14(1).7-15).
- Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Багешева Н.В. *Болезни органов дыхания: актуальные аспекты диагностики и лечения*. Новокузнецк: Полиграфист; 2020. 227 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41882462>.
- Айсанов З.Р., Чучалин А.Г., Калманова Е.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая коморбидность. *Кардиология*. 2019;59(8S):24–36. <https://doi.org/10.18087/cardio.2572>.
- Багешева Н.В., Мордык А.В., Викторова И.А., Нестерова К.И., Гольяпин В.В., Ароян А.Р. и др. Факторный анализ медицинских факторов риска развития неблагоприятного исхода лечения туберкулеза у коморбидных пациентов. *Фарматека*. 2021;28(5):96–102. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.5.96-102>.
- Chen W., Thomas J., Sadatsafavi M., FitzGerald J.M. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015;3(8):631–639. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(15\)00241-6](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(15)00241-6).
- Яблонский П.К., Суховская О.А. Инициативы по организации помощи в отказе от потребления табака. *Медицинский альянс*. 2015;(4):48–52. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26292784>.
- Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., Рылова А.К., Пашкевич Д.Д., Витер К.В. и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. *Кардиология*. 2015;55(5):12–21. Режим доступа: <https://aritmologi.org/publikacii/pervoe-otkrytoe-issledovanie-sindroma-ostroy-dekompensacii-serdechnoy-nedostatocnosti-i-soputstvuyushchih-zabolevaniy/>.
- Чучалин А.Г., Арутюнов Г.П., Синопальников А.И., Авдеев С.Н., Зырянов С.К., Арутюнов А.Г. и др. Согласованная позиция экспертов по лечению пневмонии у пациентов с декомпенсацией кровообращения. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2016;17(3):212–228. Режим доступа: <https://euat.ru/upload/recommendation/1527072521.pdf>.
- Vanfleteren L.E.G.W., Spruit M.A., Wouters E.F.M., Franssen F.M.E. Management of chronic obstructive pulmonary disease beyond the lungs. *Lancet Respir Med*. 2016;4(11):911–924. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)00097-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)00097-7).
- Яблонский П.К. (ред.). *Фтизиатрия: национальные клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 240 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25784141>.
- Васильева И.А., Баласанянц Г.С., Борисов С.Е., Бурмистрова И.А., Валиев Р.Ш., Ваниев Э.В. и др. *Туберкулез у взрослых: клинические рекомендации*. М.; 2020. 121 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42593525>.
- Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 1. Заболеваемость и распространенность туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(6):9–21. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-6-9-21>.
- Копылова И.Ф., Кобелева Г.В., Пьянзова Т.В., Байбородова Т.И. Летальные исходы у больных туберкулезом в динамике за 17 лет в Кемеровской области. *Туберкулез и болезни легких*. 2016;94(7):25–29. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-7-25-29>.
- Багешева Н.В., Гольяпин В.В., Мордык А.В., Мордык Д.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и впервые выявленный туберкулез: факторы, влияющие на исход патологического процесса. *Фарматека*. 2018;(13):44–50. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.13.44-50>.

20. Багешева Н.В., Мордык А.В., Гольяпин В.В. Прогнозирование результатов лечения туберкулеза у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Медицинский альянс*. 2019;(1):13–19. Режим доступа: <https://med-alyans.ru/index.php/Hahn/article/view/559>.
21. Шубина А.Т., Бородулина Е.А., Герасимов А.Н., Яковлева Е.В. Туберкулез в пульмонологической практике. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021;41(3):78–84. Режим доступа: <https://sibmed.elpub.ru/jour/article/viewFile/607/353.pdf>.
22. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Ivanova D., Makarova M., Guntupova L., Litvinov V. et al. Sensitivity and specificity of new skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients with tuberculosis and individuals with non-tuberculosis diseases. *Eur Resp J*. 2013;42(S57):1995. Available at: https://erj.ersjournals.com/content/42/Suppl_57/1995.
23. Yablonskii P.K., Vigel A.A., Galkin V.B., Shulgina M.V. Tuberculosis in Russia. Its history and its status today. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(4):372–376. <https://doi.org/10.1164/rccm.201305-0926oe>.
24. Елькина И.А., Пьянзова Т.В. Эффективность лечения больных с впервые выявленным туберкулезом в зависимости от ВИЧ-статуса. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(5):52–53. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-5-52-53>.
25. Моисеева М., Багешева Н., Мордык А., Иванова О., Иванченко А., Нажмутдинова А. и др. Эхокардиографические особенности пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и впервые выявленным туберкулезом. *Врач*. 2019;30(2):48–51. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-02-09>.
26. Викторова И.А., Багешева Н.В., Моисеева М.В., Мордык А.В., Ароян А.Р., Филипенко Г.В. и др. Оптимизация гипотензивной терапии у коморбидных пациентов с туберкулезом легких, хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020;122(2):36–44. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42839051>.
27. Викторова И.А., Багешева Н.В., Моисеева М.В., Мордык А.В., Ароян А.Р., Филипенко Г.В. и др. Особенности терапии ишемической болезни сердца у пациентов с туберкулезом и хронической обструктивной болезнью легких. *ПМЖ*. 2021;29(1):10–16. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Osobennosti_terapii_ishemicheskoy_bolezni_serдца_u_pacientov_s_tuberkulezom_i_hronicheskoy_obstruktivnoy_boleznyu_legkih/.
28. Викторова И.А., Иванова Д.С., Трухан Д.И., Багешева Н.В., Булахова Е.Ю., Адырбаев А.М., Кочимов Р.Ш. Выбор лечебной тактики при ишемической болезни сердца: клинический разбор. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):77–82. Режим доступа: https://www.consilium.orscience.ru/archive/2020/vybor-lechebnoy-taktiki-pri-ishemicheskoy-bolezni-serdtsa-klinicheskiiy-razbor_7490/?element.
29. Багешева Н.В., Мордык А.В., Моисеева М.В., Нестерова К.И., Небесная Е.Ю., Филипенко Г.В. и др. Возможности кардиопротективной терапии: в фокусе пациенты и туберкулезом и хронической обструктивной болезнью легких. *Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза*. 2021;(1):65–75. <https://doi.org/10.7868/S2587667821010088>.
30. Драпкина О.М., Ливзан М.А., Мартынов А.И., Моисеев С.В., Николаев Н.А., Скиренко Ю.П. Первый Российский консенсус по количественной оценке приверженности к лечению: основные положения, алгоритмы и рекомендации. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(1–2):259–271. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13039>.

References

1. Vigel' A.A., Vigel' I.Yu. Chronic obstructive pulmonary disease: state of the problem 2016. *Lechaschi Vrach*. 2016;(4):78. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2016/04/15436448>.
2. Khanin A.L., Kravets S.L. Chronic obstructive pulmonary disease and tuberculosis: an urgent problem in real practice (literature review). *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny = The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2017;10(6):60–70. (In Russ.) [https://doi.org/10.20969/VSKM.2017.10\(6\).60-70](https://doi.org/10.20969/VSKM.2017.10(6).60-70).
3. Mordyk A.V., Bagisheva N.V., Vershinina M.V. *Smoking, chronic obstructive pulmonary disease and tuberculosis: constituent problems*. Omsk: Publishing Center KAN; 2018. 126 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38515796>.
4. Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Mordyk D.I. COPD and tuberculosis: is there a link? *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News of North Caucasus*. 2019;14(1–1):135–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14070>.
5. GOLD. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD (2019 report)*. 2019. 155 p. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>.
6. Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Nesterova K.I., Golyapin V.V., Aroyan A.R., Rudenko S.A., Shirinskaya N.V. Factor analysis of socio-demographic preconditions for tuberculosis development in patients with chronic obstructive lung disease. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny = The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2021;14(1):7–15. (In Russ.) [https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14\(1\).7-15](https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14(1).7-15).
7. Trukhan D.I., Filimonov S.N., Bagisheva N.V. *Diseases of respiratory organs: topical aspects of diagnosis and treatment*. Novokuznetsk: Poligrafist; 2020. 227 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41882462>.
8. Aisanov Z.R., Chuchalin A.G., Kalmanova E.N. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular comorbidity. *Kardiologiya*. 2019;59(8S):24–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2572>.
9. Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Viktorova I.A., Nesterova K.I., Golyapin V.V., Aroyan A.R. et al. Factor analysis of medical risk factors for the development of an unfavorable outcome of tuberculosis treatment in comorbid patients. *Farmateka*. 2021;28(5):96–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateka.2021.5.96-102>.
10. Chen W., Thomas J., Sadatsafavi M., FitzGerald J.M. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015;3(8):631–639. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00241-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00241-6).
11. Yablonsky P.K., Sukhovskaya O.A. Initiatives to help in smoking cessation. *Meditsinskiy Alyans = Medical Alliance*. 2015;(4):48–52. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26292784>.
12. Arutyunov A.G., Dragunov D.O., Arutyunov G.P., Rylova A.K., Pashkevich D.D., Viter K.V. et al. First Open Study of Syndrome of Acute Decompensation of Heart Failure and Concomitant Diseases in Russian Federation: Independent Registry ORAKUL. *Kardiologiya*. 2015;55(5):12–21. (In Russ.) Available at: <https://aritmologi.org/publikacii/pervoe-otkrytoe-issledovanie-sindroma-ostroy-dekompensacii-serdechnoy-nedostatochnosti-i-soputstvuyushchih-zabolevaniy/>.
13. Chuchalin A.G., Arutyunov G.P., Sinopalnikov A.I., Avdeev S.N., Zyryanov S.K., Arutyunov A.G. Expert consensus on treatment of pneumonia in patients with circulatory decompensation. *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost = Russian Heart Failure Journal*. 2016;17(3):212–228. (In Russ.) Available at: <https://euat.ru/upload/recommendation/1527072521.pdf>.
14. Vanfleteren L.E.G.W., Spruit M.A., Wouters E.F.M., Franssen F.M.E. Management of chronic obstructive pulmonary disease beyond the lungs. *Lancet Respir Med*. 2016;4(11):911–924. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)00097-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)00097-7).
15. Yablonsky P.K. (ed.). *Phthysiology: national clinical guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 240 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25784141>.
16. Vasileva I.A., Balasanyants G.S., Borisov S.E., Burmistrova I.A., Valiev R.Sh., Vaniev E.V. et al. *Tuberculosis in adults: clinical guidelines*. Moscow; 2020. 121 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42593525>.
17. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Incidence, mortality and prevalence as indicators of tuberculosis burden in WHO regions, countries of the world and the Russian Federation. Part 1. Tuberculosis incidence and prevalence. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Disease*. 2017;95(6):9–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-6-9-21>.
18. Kopylova I.F., Kobeleva G.V., Pyanzova T.V., Bayborodova T.I. Changes in lethal outcomes in tuberculosis cases over 17 years in kemerovo region. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2016;94(7):25–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-7-25-29>.
19. Bagisheva N.V., Golyapin V.V., Mordyk A.V., Mordyk D.I. Chronic obstructive pulmonary disease and newly diagnosed tuberculosis: factors affecting the outcome of the pathological process. *Farmateka*. 2018;(13):44–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateka.2018.13.44-50>.
20. Bagisheva N., Mordyk A., Golyapin V. Prediction of the results of tuberculosis treatment in patients with chronic obstructive lung disease. *Meditsinskiy Alyans = Medical Alliance*. 2019;(1):13–19. (In Russ.) Available at: <https://med-alyans.ru/index.php/Hahn/article/view/559>.
21. Shubina A.T., Borodulina E.A., Gerasimov A.N., Yakovleva E.V. Pulmonary tuberculosis in clinical practice. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021;41(3):78–84. (In Russ.) Available at: <https://sibmed.elpub.ru/jour/article/viewFile/607/353.pdf>.
22. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Ivanova D., Makarova M., Guntupova L., Litvinov V. et al. Sensitivity and specificity of new skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients with tuberculosis and individuals with non-tuberculosis diseases. *Eur Resp J*. 2013;42(S57):1995. Available at: https://erj.ersjournals.com/content/42/Suppl_57/1995.
23. Yablonskii P.K., Vigel A.A., Galkin V.B., Shulgina M.V. Tuberculosis in Russia. Its history and its status today. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(4):372–376. <https://doi.org/10.1164/rccm.201305-0926oe>.

24. Elkina I.A., Pyanzova T.V. Treatment efficiency in new tuberculosis cases depending on HIV status. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Disease*. 2018;96(5):52–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-5-52-53>.
25. Moiseeva M., Bagisheva N., Mordyk A., Ivanova O., Ivanchenko A., Nazhmutdinova A., Shamsheva E., Mordyk D. Echocardiographic features of patients with chronic obstructive pulmonary disease and newly diagnosed tuberculosis. *Vrach (The Doctor)*. 2019;30(2):48–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-02-09>.
26. Viktorova I.A., Bagisheva N.V., Moiseeva M.V., Mordyk A.V., Aroyan A.R., Filipenko G.V. et al. Optimization of antihypertensive therapy in co-morbid patients with pulmonary tuberculosis, chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review*. 2020;122(2):36–44. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42839051>.
27. Viktorova I.A., Bagisheva N.V., Moiseeva M.V., Mordyk A.V., Aroyan A.R., Filipenko G.V. et al. Treatment for ischemic heart disease in patients with tuberculosis and chronic obstructive pulmonary disease. *RMZh = RMJ*. 2021;29(1):10–16. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/kardi-ologiya/Osobennosti_terapii_ishemicheskoy_bolezni_serdca_u_pacientov_s_tuberkulezom_i_hronicheskoy_obstruktivnoy_boleznyu_legkih/.
28. Viktorova I.A., Ivanova D.S., Trukhan D.I., Bagisheva N.V., Bulakhova E.Yu., Adyrbaev A.M., Kochimov R.Sh. Choice of treatment policy for patient with coronary heart disease: clinical discussion. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):77–82. (In Russ.) Available at: https://www.consilium.orscience.ru/archive/2020/vybor-lechebnoy-taktiki-pri-ishemicheskoy-bolezni-serdtsa-klinicheskiy-razbor_7490?element.
29. Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Moiseeva M.V., Nesterova K.I., Nebesnaya E.Yu., Filipenko G.V. et al. The opportunities of cardioprotective therapy: patients with tb and chronic obstructive pulmonary disease in focus. *Vestnik Tsentralnogo nauchno-issledovatel'skogo instituta tuberkuleza = Bulletin of the Central Research Institute of Tuberculosis*. 2021;1(1):65–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S2587667821010088>.
30. Drapkina O.M., Livzan M.A., Martynov A.I., Moiseev S.V., Nikolaev N.A., Skirdenko Yu.P. The first Russian consensus on quantifying adherence to treatment: basic provisions, algorithms and recommendations. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News of the North Caucasus*. 2018;13(1–2): 259–271. (In Russ.) <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13039>.

Информация об авторах:

Багешева Наталья Викторовна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; ppi100@mail.ru

Мордык Анна Владимировна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой фтизиатрии и фтизиохирургии, Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; 644050, Россия, Омск, ул. Химиков, д. 8А; amordik@mail.ru

Викторова Инна Анатольевна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой поликлинической терапии и внутренних болезней, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; vic-inna@mail.ru

Трухан Дмитрий Иванович, д.м.н., доцент, профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; dmitry_trukhan@mail.ru

Information about the authors:

Natalya V. Bagisheva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Internal Diseases and Polyclinic Therapy, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; ppi100@rambler.ru

Anna V. Mordyk, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Phthisiology and Phthisiosurgery, National Medical Research Center Phthisiopulmonology and Infectious Diseases; 8A, Khimikov St., Omsk, 644050, Russia; amordik@mail.ru

Inna A. Viktorova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Polyclinic Therapy and Internal Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; vic-inna@mail.ru

Dmitry I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Polyclinic Therapy and Internal Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; dmitry_trukhan@mail.ru

Эволюция полипрагмазии: соответствующая и проблемная полипрагмазия, выбор правильной стратегии и тактики

М.В. Леонова, <https://orcid.org/0000-0001-8228-1114>, anti23@mail.ru

Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов»; 400005, Россия, Волгоград, ул. Коммунистическая, д. 50

Резюме

Эволюция полипрагмазии, которая в течение многих лет заключалась в количественном измерении одновременно назначаемых лекарственных средств (ЛС), привела к появлению качественного описания: соответствующая полипрагмазия, которая может быть полезной для некоторых пациентов, и проблемная полипрагмазия, приносящая вред. Концепция соответствующей полипрагмазии предполагает назначение нескольких ЛС на основании лучших доказательств, клинического состояния пациентов, потенциальных межлекарственных взаимодействий. С возрастом увеличивается распространенность гериатрических синдромов, коморбидности/мультиморбидности, ограничение продолжительности жизни, что уменьшает положительное соотношение пользы/риска для большинства ЛС. Проблемная полипрагмазия имеет повышенный риск нежелательных реакций, межлекарственных взаимодействий, снижения комплаентности пациентов к лечению. Для улучшения полипрагмазии применяются различные методологии, оптимизирующие использование ЛС для максимальной пользы и наименьшего вреда. К таким вмешательствам относятся профессиональное консультирование пациентов, использование дополнительных инструментов (включая критерии Бирса, STOPP/START, индекс MAI и др.), электронные системы принятия решений, образовательные программы. Эффективность вмешательств по уменьшению полипрагмазии оценивалась в нескольких Кокрейновских метаанализах (2012, 2014, 2018), в которых показано уменьшение ненадлежащего использования ЛС и риска нежелательных лекарственных реакций (НЛР), но не было влияния на смертность, в единичных исследованиях обнаружено уменьшение количества госпитализаций. Методология депрескрайбинга особенно актуальна в условиях проблемной полипрагмазии и рассматривается в качестве неотъемлемого компонента континуума практики правильного назначения лекарств (Good Prescribing Practice), продвигается как стратегия уменьшения полипрагмазии и улучшения результатов для пациентов. Среди других вмешательств депрескрайбинг имеет наибольшее количество доказательств полезности для предотвращения связанных с приемом лекарств осложнений, улучшения клинических исходов и снижения затрат. Международной группой по сокращению ненадлежащего использования лекарств и полипрагмазии (IGRIMUP) в 2018 г. разработано 10 рекомендаций по снижению полипрагмазии и сокращению потенциально несоответствующих ЛС. Таким образом, концепция соответствующей полипрагмазии является рациональным подходом к оптимизации полипрагмазии, ее следует продвигать вместо пороговых числовых значений.

Ключевые слова: полипрагмазия, соответствующая полипрагмазия, проблемная полипрагмазия, мультиморбидность, вмешательства, депрескрайбинг

Для цитирования: Леонова М.В. Эволюция полипрагмазии: соответствующая и проблемная полипрагмазия, выбор правильной стратегии и тактики. *Медицинский совет*. 2021;(14):150–157. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-150-157>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The evolution of polypharmacy: appropriate and problematic polypharmacy, choosing the right strategy and tactics

Marina V. Leonova, <https://orcid.org/0000-0001-8228-1114>, anti23@mail.ru

Interregional Public Organization "Association of Clinical Pharmacologists"; 50, Kommunisticheskaya St., Volgograd, 400005, Russia

Abstract

The evolution of polypharmacy, which for many years consisted of quantifying concurrently prescribed drugs, has led to an qualitative description: "appropriate polypharmacy", which may be beneficial for some patients, and "problematic polypharmacy", which is harmful. The concept of "appropriate polypharmacy" is to prescribe multiple drugs based on the best evidence, taking into account the patient's clinical condition and potential drug-drug interactions. With age, the prevalence of geriatric syndromes, comorbidity/multimorbidity, and limitation of life expectancy increase, which reduces the positive benefit/risk ratio for most drugs. The problem with polypharmacy is associated with an increased risk of adverse reactions, drug-drug interactions, and decreased patient compliance. To improve polypharmacy, various methodologies are used to optimize drug use for maximum benefit and least harm. Such interventions include professional patient counseling, the use of additional tools (including Bierce's criteria, STOPP/START, MAI index, etc.), electronic decision-making systems, educational programs. The effectiveness of interventions to reduce polypharmacy has been evaluated in several Cochrane meta-analyses (2012, 2014, 2018) and showed a decrease in drug misuse and the risk of ADR, but there was no effect on mortality, and few studies found a decrease in the number of

hospitalizations. The deprescribing methodology is especially relevant in the context of problematic polypharmacy and is considered an integral component of the continuum of good prescribing practice, promoted as a strategy to reduce polypharmacy and improve patient outcomes. Among other interventions, deprescribing has the most evidence for its utility in preventing drug-related complications, improving clinical outcomes, and reducing costs. The International Group for Reducing Inappropriate Medication Use & Polypharmacy (IGRIMUP) in 2018 developed 10 recommendations to reduce polypharmacy and potentially inappropriate drugs. Thus, the concept of “appropriate polypharmacy” is a rational approach to optimizing polypharmacy; it should be promoted to replace existing thresholds.

Keywords: polypharmacy, appropriate polypharmacy, problematic polypharmacy, multimorbidity, interventions, deprescribing

For citation: Leonova M.V. The evolution of polypharmacy: appropriate and problematic polypharmacy, choosing the right strategy and tactics. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(14):150–157. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-150-157>.

Conflict of interest: author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Полипрагматизация – это глобальная мультидисциплинарная проблема, которая уже много лет обсуждается в медицине. Полипрагматизация широко распространена и все чаще встречается в рамках первичной и специализированной медико-санитарной помощи. Это вызвано старением населения, увеличением доли пациентов пожилого и старческого возрастов, а также высокой распространенностью multimorbidity, когда пациенты одновременно могут иметь два и более хронических состояния (заболевания, фактора риска, симптома) [1, 2]. Поэтому высокий уровень полипрагматизации отчасти является следствием увеличения доли multimorbidity среди стареющего населения во всем мире.

ЭВОЛЮЦИЯ ПОНЯТИЯ ПОЛИПРАГМАТИЗЦИИ

Под полипрагматизацией понимается применение нескольких лекарственных средств (ЛС) у одного пациента [3, 4]. Термин «полипрагматизация» со временем эволюционировал. В последние годы он может рассматриваться как положительно: соответствующая полипрагматизация, которая может быть полезной для некоторых пациентов, так и отрицательно: проблемная полипрагматизация, приносящая вред [3, 5]. Соответствующая полипрагматизация определяется как назначение нескольких ЛС сложным пациентам или при множественных заболеваниях, когда использование лекарств оптимизировано в соответствии с наилучшими доказательствами. Цель комбинации нескольких ЛС должна заключаться в поддержании хорошего качества жизни, увеличении ее продолжительности и минимизации вреда от лекарств. Проблемная полипрагматизация определяется как неправильное или ненадлежащее назначение нескольких ЛС, при этом предполагаемая польза от лекарств не реализуется. Таким образом, соответствующая полипрагматизация для многих пациентов может увеличить продолжительность жизни и улучшить ее качество; но если нет доказательств пользы от назначенных препаратов, полипрагматизации следует избегать.

Несмотря на существование термина «полипрагматизация» на протяжении более двух десятилетий, нет ее единого универсального определения [2, 4, 6]. Наиболее распространенным подходом является количественное

измерение полипрагматизации, которое заключается в определении числового порога для количества одновременно назначаемых ЛС. Зачастую эти пороговые значения выбираются произвольно, например более четырех или пяти ЛС. Но со временем в условиях меняющейся клинической практики полезность определенного порогового значения может меняться, а числовой порог возрастать вплоть до 10 и более ЛС. Так, по данным систематического обзора, включавшего 110 публикаций с 2000 г., количественное определение полипрагматизации было использовано в 73,6% случаев исследований, причем выявлен широкий диапазон пороговых значений: от ≥ 2 до ≥ 11 ЛС [4]. Более того, наряду с термином «полипрагматизация» использовались дополнительные термины, характеризующие разные количественные значения: малая полипрагматизация (2–4 ЛС), умеренная полипрагматизация (4–5 ЛС), основная полипрагматизация (5–11 ЛС), гиперполипрагматизация или чрезмерная полипрагматизация (≥ 10 ЛС). Но наиболее часто используемым определением полипрагматизации был прием пяти или более ЛС в день (46,4% исследований). Этот факт также признан Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), в частности сказано: «Полипрагматизация – это одновременное употребление нескольких лекарств. Хотя стандартного определения нет, полипрагматизация часто определяется как рутинное использование пяти или более лекарств»¹.

При этом именно количество ЛС, назначенных пациенту, становится неблагоприятным прогностическим фактором, увеличивающим частоту госпитализаций и других исходов. Прагматический подход к проблеме полипрагматизации на практике состоит в том, чтобы сосредоточить внимание на пациентах с особенно высоким риском, получающих 10 или более ЛС, и на тех, кто получает от 4 до 9 ЛС, имеющих неблагоприятные факторы (противопоказанный препарат, риск лекарственного взаимодействия и др.).

Альтернативный подход к определению полипрагматизации предполагает описательную характеристику полипрагматизации и включает качественную оценку ЛС или их комбинаций, выявляя неподходящие лекарства, случаи неблагоприятных межлекарственных взаимодей-

¹ World Health Organization. *Medication Safety in Polypharmacy*. Geneva; 2019. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325454/WHO-UHC-SDS-2019.11-eng.pdf?ua=1>.

ствий или риск развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР) на основе использования дополнительных инструментов (например, ограничительные критерии Бирса или списки ЛС) [4, 6]. Такой подход специально не предназначен измерять полипрагмазию. Но именно при нем появился термин «соответствующая», или «рациональная», полипрагмазия. Применение описательной характеристики полипрагмазии предусматривает и анализ клинической целесообразности применения нескольких ЛС в контексте сопутствующих заболеваний пациента, в частности при мультиморбидности.

В большинстве случаев назначение ЛС проводится в рамках лечения одного заболевания, при этом у пациента не учитываются другие множественные заболевания. Наличие нескольких хронических заболеваний увеличивает сложность терапевтического лечения, что ассоциируется с вынужденной полипрагмазией и требует анализа клинической целесообразности применения нескольких ЛС. На этом фоне возникают предпосылки для взаимодействия между препаратами, назначенными для лечения каждой из патологий, что вносит свой вклад в ухудшение качества жизни; при этом риск смерти может быть значительно выше, чем в результате простой суммы рисков каждого заболевания. У пожилых людей с возрастом увеличиваются количество и распространенность возрастных заболеваний и гериатрических синдромов, а также неизлечимых сопутствующих заболеваний. Положительное соотношение пользы/риска для большинства ЛС уменьшается или становится отрицательным в зависимости от возраста, особенно в случаях старческого возраста, наличия коморбидности/мультиморбидности, а также ограниченной продолжительности жизни.

Полипрагмазия связана с целым рядом проблем, включая повышение риска развития нежелательных реакций, наличия фармакодинамических и фармакокинетических межлекарственных взаимодействий, несоблюдение режима приема нескольких ЛС и снижение комплаентности пациентов к лечению. Поэтому результатом полипрагмазии является плохой контроль симптомов или тяжести заболевания, терапевтическая неэффективность, нарушение функциональности и более частое обращение за медицинской помощью (амбулаторной или госпитализацией), что повышает бремя на систему здравоохранения [6].

ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПО УМЕНЬШЕНИЮ И (ИЛИ) ОПТИМИЗАЦИИ ПОЛИПРАГМАЗИИ

Для контроля и снижения бремени полипрагмазии и ненадлежащего использования лекарств применяются различные методологии, оптимизирующие использование ЛС для максимальной пользы и наименьшего вреда. К таким вмешательствам относятся профессиональное консультирование пациентов для выявления, предотвращения и решения проблем, связанных с ЛС, а также содействие правильному использованию лекарств, применение дополнительных инструментов (включая критерии, шкалы, алгоритмы, клинический аудит), электронные

и информационные системы принятия решений, позволяющие проводить контроль назначения ЛС, образовательные программы для обучения специалистов, которые включают разные подходы: пассивные, интерактивные и междисциплинарные методы, алгоритмы уменьшения полипрагмазии и депрескрайбинга.

Большинство разработанных инструментов, направленных на снижение полипрагмазии, предназначены для применения в популяции пожилых пациентов, к ним относятся различные критерии и оценочные методики [7]. Критерии обычно сосредоточены на конкретных потенциально ненадлежащих лекарствах, которых следует избегать ввиду повышения риска развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Наиболее хорошо известными и признанными инструментами регулирования ненадлежащего применения ЛС у пожилых пациентов являются критерии Бирса, принятые Американским гериатрическим обществом, и критерии STOPP/START (Screening Tool of Older Persons' Potentially Inappropriate Prescriptions/Screening Tool to Alert to Right Treatment), принятые Европейским сообществом. Критерии, или списки, Бирса для надлежащего применения ЛС у пожилых пациентов с коморбидностью были разработаны в 2001 г. [8]. К настоящему времени список Бирса обновлялся неоднократно: в 1997, 2003, 2012, 2015 г. и включает 53 фармакологических класса или препарата, относящихся к потенциально неприемлемым, которых следует избегать или использовать с осторожностью у пожилых людей [9]. Кроме того, списки Бирса были модифицированы в разных странах (например, Германии, Франции, Норвегии, Канаде, Австралии). Критерии Бирса не оценивались в рандомизированных контролируемых исследованиях, поэтому степень их влияния на снижение НЛР, госпитализации, смертности и затрат остается неопределенной. Критерии STOPP/START были разработаны в Ирландии в 2008 г., последнее обновление проведено в 2015 г. [10]. Критерии STOPP включают список 80 потенциально неприемлемых ЛС, которые нельзя прописывать, нужно избегать при определенных обстоятельствах и использовать с осторожностью. Критерии START включают список из 34 также правильных назначений ЛС. Проведено 2 метаанализа исследований по оценке эффективности применения критериев STOPP/START (2013 и 2016), результаты которых показали улучшение целесообразности назначения ЛС, уменьшение частоты назначения потенциально неприемлемых ЛС и полипрагмазии, снижение НЛР (примерно на 25%) и затрат на лекарства [11, 12]. Также в сравнении с критериями Бирса данный инструмент оказался более чувствительным к выявлению НЛР. Влияние использования критериев STOPP/START на отдаленные исходы (госпитализации, смертность) в настоящее время активно изучается в рамках нескольких продолжающихся крупных рандомизированных контролируемых исследований (SENATOR, OPERAM, OPTICA) [13], а предварительные результаты SENATOR доказали рентабельность данного вмешательства.

Другие инструменты представляют клиническую оценку целесообразности применения ЛС, основанную

на тщательном анализе использования каждого препарата и косвенно могут способствовать снижению полипрагмазии. Среди них наибольшую популярность имеет индекс соответствия лекарственных средств (MAI), который оценивает целесообразность назначения ЛС по 10 элементам: показаниям, эффективности, дозе, межлекарственным взаимодействиям, дублированию, продолжительности, стоимости [14]. Примеры других оценочных технологий: оценка CGA (Comprehensive Geriatric Assessment), инструмент SMART (Specific, Measurable, Acceptable, Realistic and Time-framed), критерии CRIME (CRIteria to assess appropriate Medication use among Elderly complex patients), программу PATH (Palliative and Therapeutic Harmonization), алгоритм GP-GP (Garfinkel Good Palliative Geriatric Practice) и др. [15]. Из них только один инструмент, GP-GP, доказал, что эффективное снижение полипрагмазии путем одновременной отмены назначения максимально возможного количества не спасающих жизнь препаратов приводит к значительному улучшению клинических результатов: снижению смертности, заболеваемости и госпитализаций в отделения неотложной помощи, а также снижению затрат [16, 17].

В большинстве случаев описанные инструменты применяются с помощью электронного программного обеспечения и используются в компьютеризированных системах поддержки принятия решений.

Компьютеризированные системы поддержки принятия решений и контроля назначения ЛС нацелены на выявление потенциально несоответствующих ЛС, обнаружение неблагоприятных (потенциально тяжелых) межлекарственных взаимодействий и снижения лекарственной нагрузки [18]. Внедрение и применение компьютеризированных систем для контроля назначения ЛС возможны только в лечебных учреждениях с налаженным компьютерным программным обеспечением, например в форме электронных медицинских карт пациентов с полной информацией о лекарствах. Эти системы содержат полную историю болезни и историю назначения лекарств и могут подавать сигналы тревоги при назначении нового ЛС, предупреждая врачей о потенциальных межлекарственных взаимодействиях или других ограничениях.

Систематические обзоры исследований свидетельствуют, что внедрение компьютеризированных систем поддержки принятия решений может улучшить качество и уменьшить количество потенциально несоответствующих ЛС при назначении в медицинских учреждениях, особенно в стационарных условиях [18, 19], а также снизить частоту предсказуемых НЛР [20]. Однако имеются ограниченные данные по влиянию этих подходов на клинические исходы, такие как смертность, заболеваемость, функциональный статус [16].

ДЕПРЕСКРАЙБИНГ И ПОЛИПРАГМАЗИЯ

Наряду с уже описанными инструментами еще одним подходом в снижении полипрагмазии и ненадлежащего использования ЛС, особенно в популяции пациентов

пожилого и старческого возрастов, является депрескрайбинг [21, 22]. Депрескрайбинг является одним из способов противодействия полипрагмазии и неправильному использованию ЛС. Сокращение общего количества лекарств и прекращение применения препаратов, которые больше не требуются, снижают риск потенциального вреда, связанного с полипрагмазией. Депрескрайбинг направлен на прекращение/отмену/остановку применения препарата, при этом используется термин «процесс», что предполагает алгоритм выполнения, включая не только отмену препарата, но и уменьшение дозы с мониторингом результатов и исходов. Таким образом, депрескрайбинг – это процесс отмены неподходящего ЛС, контролируемый медицинским работником с целью управления полипрагмазией и улучшения результатов лечения [23]. Депрескрайбинг это не отказ в назначении эффективного ЛС, а позитивное, ориентированное на пациента, вмешательство, которое требует совместного принятия решений, информированного согласия пациента и тщательного мониторинга эффектов на основе принципов качественного назначения ЛС. Зачастую депрескрайбинг направлен на уменьшение частоты побочных эффектов, связанных с использованием ЛС, улучшение функционального состояния и предупреждение преждевременной смертности. Кроме того, проведение депрескрайбинга позволяет уменьшить лекарственную нагрузку на пациента и улучшить приверженность к фармакотерапии [24].

В крупный метаанализ 2016 г. было включено 116 клинических исследований по оценке результатов применения депрескрайбинга у пожилых пациентов ($n = 34\,143$) [25]. В исследованиях депрескрайбинг применялся в отношении широкого спектра фармакологических классов препаратов: антигипертензивных, психотропных, ингибиторов протонной помпы, гликозидов, бисфосфонатов, препаратов для лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и прочего; в большинстве исследований проводилась отмена одного ЛС, в небольшой части – двух или более. Результаты метаанализа показали, что депрескрайбинг при полипрагмазии значимо снижал смертность в нерандомизированных исследованиях ($OR = 0,32$, 95% ДИ: 0,17–0,60), но в рандомизированных снижение риска смертности не достигло статистической достоверности ($OR = 0,82$, 95% ДИ: 0,61–1,11), только в подгруппе пациентов до 80 лет риск смертности снижался на 36% ($OR = 0,64$, $p = 0,07$).

В метаанализе 2019 г. проводилось изучение влияния депрескрайбинга на клинические исходы у пожилых пациентов в домах престарелых [26]. Включено 41 рандомизированное клиническое исследование у пациентов старше 60 лет ($n = 18\,408$). В большинстве исследований проводился депрескрайбинг психотропных препаратов (нейролептиков, антидепрессантов, снотворных), в небольшой части – диуретиков. В качестве клинических исходов учитывали смертность от всех причин, частоту госпитализаций, а также количество потенциально несоответствующих ЛС с использованием критериев Бирса или STOPP/START. Применение депрескрайбинга сопро-

вождалось значимым уменьшением доли пациентов с потенциально несоответствующими ЛС на 59% (OR = 0,41, 95% ДИ: 0,19–0,89, $p = 0,02$), а также снижением общей смертности на 10% (OR = 0,90, 95% ДИ: 0,82–0,99, $p = 0,05$) и снижением частоты госпитализаций на 28% (OR = 0,72, 95% ДИ: 0,31–1,66).

Депрескрайбинг в стационарных условиях также может уменьшить нежелательную полипрагмазию. В 2018 г. проведен систематический обзор 9 исследований ($n = 2\,522$), в которых применялся депрескрайбинг для уменьшения полипрагмазии не только в период госпитализации, но и в течение последующего после выписки периода наблюдения [27]. В качестве первичного исхода оценивали снижение несоответствующих ЛС по индексу MAI, критериям Бирса, STOPP и аналогам; вторичные исходы включали оценку смертности, повторных госпитализаций, качества жизни, функциональные нарушения; период наблюдения после госпитализации составил до 1 года. Результаты показали, что при поступлении число неподходящих ЛС варьировалось от 0,29 до 1,4 на пациента в основной группе и от 0,35 до 1,5 – в контрольной, а при выписке – 0,03–0,9 и 0,04–1,7 соответственно; уменьшение числа неподходящих ЛС в половине исследований было статистически значимым. Важным результатом депрескрайбинга было отсутствие значимого влияния на смертность и частоту повторных госпитализаций, но при этом в отдельных исследованиях депрескрайбинг достоверно уменьшал частоту падений и улучшал функциональное состояние пациентов. Таким образом, заметного вреда в результате проведения депрескрайбинга у пожилых пациентов не наблюдалось, а госпитальные условия представляются оптимальными для применения данного вмешательства по снижению полипрагмазии.

К настоящему времени выполнены несколько мета-анализов исследований, посвященных изучению эффективности вмешательств по улучшению надлежащего использования ЛС и полипрагмазии у пожилых людей. Большинство исследований описывали вмешательства, направленные на улучшение целесообразности применения ЛС и полипрагмазии за счет отказа от неподходящих препаратов. В них проводилась оценка различных подходов, включая монодисциплинарные и комплексные междисциплинарные (клиническое/фармацевтическое консультирование) с использованием критериев Бирса и аналогов, STOPP/START, индекса MAI, а также компьютеризированных систем принятия решений. Обобщение результатов этих исследований нашло отражение в ряде метаанализов и систематических обзоров.

В первый Кокрейновский метаанализ 2012 г. было включено 10 исследований ($n = 21\,911$) с применением различных вмешательств [28]. Объединенные результаты оценки полипрагмазии показали исходное количество ЛС – 7,72; после вмешательства показан более низкий суммарный балл MAI (средняя разница – 3,88, 95% ДИ: от –5,40 до –2,35) в группе вмешательства по сравнению с контрольной группой, но недостоверное снижение количества ЛС по критериям Бирса на –0,06 (95% ДИ:

от –0,16 до 0,04) на пациента. Клинические исходы применения вмешательств по госпитализациям не получили доказанности ввиду неоднородности исследований, но сократили частоту НЛР на 35%. Обновленный Кокрейновский метаанализ 2014 г. был основан на 12 исследованиях ($n = 22\,438$) и также показал, что вмешательства привели к сокращению ненадлежащего использования ЛС [29]. Последующий метаанализ 2016 г. включал 25 исследований по оценке эффективности вмешательств, направленных на снижение полипрагмазии [30]. Исходно пациенты принимали в среднем 7,4 препарата как в экспериментальной, так и в контрольной группах; при последующем наблюдении среднее количество препаратов было снижено на –0,2 в группе вмешательства, но увеличилось на +0,2 в контрольной группе. Вместе с тем вмешательства по снижению полипрагмазии не повлияли на смертность от всех причин (OR = 1,02; 95% ДИ: 0,84–1,23), и только в единичных исследованиях было обнаружено уменьшение количества госпитализаций в группе вмешательства. В последний Кокрейновский метаанализ 2018 г. было включено 32 исследования с разными вмешательствами [31]. Объединенные результаты показали снижение среднего индекса MAI после вмешательства по сравнению с контрольной группой (на –4,76, 95% ДИ: от –9,20 до –0,33), а количество потенциально несоответствующих лекарств было достоверно меньше после вмешательства на –0,22 (95% ДИ: от –0,38 до –0,05) по сравнению с контрольной группой. Снижение доли пациентов с потенциально неприемлемыми ЛС составило 21% (OR = 0,79, 95% ДИ: 0,61–1,02). При этом доля пациентов с потенциально неприемлемыми ЛС уменьшилась с 421 до 333 на 1000 случаев по критериям STOPP, и доля пациентов, которым были назначены ЛС с упущениями, сократилась с 387 до 155 на 1000 случаев по критериям START.

Еще в одном, самом современном (2020) систематическом обзоре исследований по оценке эффективности вмешательств для снижения полипрагмазии у пожилых внимание было сосредоточено на исследованиях с применением метода депрескрайбинга и критериев STOPP/START [32]. Основной целью анализа было изучение результатов вмешательств по предупреждению или снижению НЛР по данным 26 исследований. Во многих исследованиях применение вмешательств сопровождалось уменьшением частоты НЛР, что подтверждало эффективность метода депрескрайбинга и критериев STOPP/START в различных условиях оказания медицинской помощи. Вместе с тем авторы отметили недостаточность данных по оценке клинических исходов применения вмешательств, что, возможно, связано с относительно коротким (не более 18 мес.) периодом наблюдения.

РЕКОМЕНДАЦИИ И РУКОВОДСТВА ПО УПРАВЛЕНИЮ ПОЛИПРАГМАЗИЕЙ

Клиническая значимость проблемы полипрагмазии активизирует поиск приемлемых организационных решений для систем здравоохранения в разных странах.

В связи с этим разрабатываются руководства по полипрагмазии для специалистов. Так, в Европейском сообществе в рамках Программы здравоохранения на 2014–2020 гг. создан европейский проект SIMPATHY (Стимулирование инновационного управления полипрагмазией и приверженностью пожилым людям), цель которого – стимулировать и поддерживать инновации в управлении полипрагмазией и соблюдении режима лечения у пожилых людей с особым акцентом на устранение несоответствующей полипрагмазии [33]. В рамках проекта проводятся исследования, сбор и сравнительный анализ разных практик управления полипрагмазией, а также разработка стратегии управления полипрагмазией и приверженностью лечению в ЕС, планируется создание европейского справочника по полипрагмазии и инструментам управления ею, которые помогут странам с различным уровнем здравоохранения.

Международная группа по сокращению ненадлежащего использования лекарств и полипрагмазии (International Group for Reducing Inappropriate Medication Use & Polypharmacy, IGRIMUP) в 2018 г. разработала рекомендации по снижению полипрагмазии, которые основаны не только на ограничительных списках ЛС, но и на прекращении назначения потенциально несоответствующих ЛС, что фактически соответствует депрескрайбину [15]. Рекомендации предназначены не только для ведения пожилых пациентов, но для субпопуляции мультиморбидных пациентов или с ограниченной продолжительностью жизни. Краеугольным камнем этой позиции является использование ЛС меньше – лучше, но с учетом доказательств определенной или значимой пользы при назначении многим пожилым пациентам (*pus.*). Руководящими принципами являются: оценка ЛС на соответствие ограничительным спискам; возможность сокращения применения ЛС, особенно при полипрагмазии; приоритизация ЛС на основе целесообразности. Однако остается проблемным вопрос доказательности пользы для пожилых пациентов, пациентов с мультиморбидностью и гериатрическими синдромами в рамках большинства контролируемых клинических исследований. Вместе с тем важно понимать кривую «доза – эффект» и соотношение пользы/риска эффектов ЛС у данных категорий, что может позволить в качестве альтернативы использовать результаты наблюдательных исследований. Большое внимание уделено вопросам медицинского обучения по методам преодоления полипрагмазии и основам депрескрайбинга. Для пациентов с мультиморбидностью выбор ЛС для каждого заболевания должен быть переоценен, что особенно относится к препаратам для профилактического применения по мере уменьшения продолжительности жизни. Все эти подходы полностью соответствуют современной тенденции персонализированной медицины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время проблема полипрагмазии уже не воспринимается как негативное явление в связи с ростом мультиморбидности среди населения.

● **Рисунок.** 10 рекомендаций IGRIMUP по снижению полипрагмазии (2018) [15]

● **Figure.** 10 IGRIMUP recommendations to reduce polypharmacy (2018) [15]

1	Пересмотрите лекарственные препараты пожилых людей с точки зрения отказа от их назначения, особенно для тех, кто уязвим к побочным эффектам лекарств.
2	Прежде чем назначить потенциально подходящее лекарство, рассмотрите достоверность доказательств, основанных на характеристиках и предпочтениях пациента.
3	Рассмотрите каждое лекарство на предмет потенциальной отмены, выходящее за рамки стандартных ограничительных списков.
4	Используйте смешанные явные и неявные методы к оценке полипрагмазии.
5	Решите проблему недостаточной представленности пожилых пациентов в клинических испытаниях.
6	Признание и устранение коммерческого влияния на полипрагмазию. Перед лицензированием показаний, включающих пожилых пациентов, должны потребоваться соответствующие критерии результатов.
7	Уделяйте больше внимания ненадлежащему использованию лекарств и полипрагмазии в рамках медицинского образования, особенно в вопросах мультиморбидности.
8	Медицинское обучение должно пересматривать методы прекращения лечения, уделяя равное внимание побочным эффектам и преимуществам ЛС.
9	Для пациентов с мультиморбидностью не приемлема модель одного заболевания.
10	При принятии решений у пожилых пациентов следует регулярно учитывать ожидаемую выживаемость и качество жизни, уделяя первоочередное внимание предпочтениям пациента/семьи.

Концептуализация полипрагмазии исключительно на основе количества прописанных ЛС часто бесполезна, поскольку не учитывает того, что соответствующее количество лекарств может варьироваться в зависимости от клинических потребностей отдельных пациентов, особенно при мультиморбидности. Трудно сделать вывод о том, много ли (соответствующая полипрагмазия) или слишком много (проблемная полипрагмазия) ЛС назначено пациенту. Сложность клинической ситуации, а также индивидуальность назначения препаратов сложным или пожилым пациентам представляют проблемы.

Наибольшее внимание необходимо уделять проблемной полипрагмазии, которая не обеспечивает пользу и не оправдывает риски применения большого числа ЛС. Разработаны различные вмешательства для уменьшения проблемной полипрагмазии, эффективность которых изучалась в многочисленных исследованиях. Проведенные метаанализы и систематические обзоры этих исследований показали, что наилучшие результаты наблюдаются при использовании комплексного или мультидисциплинарного подхода с личным участием специалистов, инструментов и технологий. Именно в таком комплексе удается безопасно уменьшать не просто общее количество ЛС, но применение потенциально несоответствующих препаратов, что снижает общее бремя полипрагмазии и улучшает некоторые клинические аспекты, такие

как нежелательные последствия или НЛР. Оценка отдельных клинических исходов применения вмешательств не показала значимого снижения смертности, хотя имеются свидетельства уменьшения частоты повторных госпитализаций или обращений за медицинской помощью. Вместе с тем уменьшение бремени полипрагмазии не сопровождалось повышением риска неблагоприятных исходов, что может быть важным подтверждением рациональности подходов, направленных на уменьшение числа потенциально несоответствующих ЛС.

Методология депрескрайбинга особенно актуальна в условиях проблемной полипрагмазии и является пациент-ориентированным структурированным процессом отмены ЛС. Депрескрайбинг рассматривается как неотъемлемый компонент континуума практики правильного назначения лекарств (Good Prescribing Practice) и продвигается как стратегия уменьшения полипрагма-

зии и улучшения результатов для пациентов. Среди других вмешательств по оптимизации полипрагмазии депрескрайбинг имеет наибольшее количество доказательств полезности для предотвращения связанных с приемом лекарств осложнений, улучшения клинических исходов и снижения затрат.

Сегодня оправдана концепция соответствующей полипрагмазии, при которой пациенты могут получить пользу от нескольких ЛС, если их назначение основано на лучших доступных доказательствах, отражает клиническое состояние пациентов и учитывает потенциальные межлекарственные взаимодействия. Эту концепцию следует продвигать вместо существующих пороговых числовых значений полипрагмазии.



Поступила / Received 17.05.2021

Поступила после рецензирования / Revised 28.06.2021

Принята в печать / Accepted 12.07.2021

Список литературы / References

- Willadsen T.G., Bebe A., Køster-Rasmussen R., Jarbøl D.E., Guassora A.D., Walder F.B. et al. The Role of Diseases, Risk Factors and Symptoms in the Definition of Multimorbidity – a Systematic Review. *Scand J Prim Health Care*. 2016;34(2):112–121. <https://doi.org/10.3109/02813432.2016.1153242>.
- Pazan F., Wehling M. Polypharmacy in Older Adults: A Narrative Review of Definitions, Epidemiology and Consequences. *Eur Geriatr Med*. 2021;12(3):443–452. <https://doi.org/10.1007/s41999-021-00479-3>.
- Duerden M., Avery T., Payne R. *Polypharmacy and Medicines Optimisation: Making It Safe and Sound*. London: The King's Fund; 2013. 56 p.
- Masnoon N., Shakib S., Kalisch-Ellett L., Caughey G.E. What Is Polypharmacy? A Systematic Review of Definitions. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):230. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0621-2>.
- Cadogan C.A., Ryan C., Hughes C.M. Appropriate Polypharmacy and Medicine Safety: When Many Is not Too Many. *Drug Saf*. 2016;39(2):109–116. <https://doi.org/10.1007/s40264-015-0378-5>.
- Khezrian M., McNeil C.J., Murray A.D., Myint P.K. An Overview of Prevalence, Determinants and Health Outcomes of Polypharmacy. *Ther Adv Drug Saf*. 2020;11:2042098620933741. <https://doi.org/10.1177/2042098620933741>.
- Clyne B., Fitzgerald C., Quinlan A., Hardy C., Galvin R., Fahey T., Smith S.M. Interventions to Address Potentially Inappropriate Prescribing in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64(6):1210–1222. <https://doi.org/10.1111/jgs.14133>.
- Beers M.H., Ouslander J.G., Rollingher I., Reuben D.B., Brooks J., Beck J.C. Explicit Criteria for Determining Inappropriate Medication Use in Nursing Home Residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med*. 1991;151(9):1825–1832. <https://doi.org/10.1001/archinte.1991.00400090107019>.
- Павличенко С.Н., Леонова М.В., Упницкий А.А. Особенности фармакотерапии у пожилых пациентов с мультиморбидностью: критерии Бирса. *Лечебное дело*. 2017;(2):18–26. Режим доступа: <http://www.atmosphere-ph.ru/modules.php?name=Magazines&sop=viewarticle&magid=7&issueid=412&artid=4958>.
- Pavlichenko S.N., Leonova M.V., Upnitskiy A.A. Pharmacotherapy in Elderly Patients with multimorbidity: Beers Criteria. *Lechebnoe delo = Medical Business*. 2017;(2):18–26. (In Russ.) Available at: <http://www.atmosphere-ph.ru/modules.php?name=Magazines&sop=viewarticle&magid=7&issueid=412&artid=4958>.
- O'Mahony D., O'Sullivan D., Byrne S., O'Connor M.N., Ryan C., Gallagher P. STOPP/START Criteria for Potentially Inappropriate Prescribing in Older People: Version 2. *Age Ageing*. 2015;44(2):213–218. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu145>.
- Hill-Taylor B., Sketris I., Hayden J., Byrne S., O'Sullivan D., Christie R. Application of the STOPP/START Criteria: A Systematic Review of the Prevalence of Potentially Inappropriate Prescribing in Older Adults, and Evidence of Clinical, Humanistic and Economic Impact. *J Clin Pharm Ther*. 2013;38(5):360–372. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12059>.
- Hill-Taylor B., Walsh K.A., Stewart S., Hayden J., Byrne S., Sketris I.S. Effectiveness of the STOPP/START (Screening Tool of Older Persons' Potentially Inappropriate Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment) Criteria: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41(2):158–169. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12372>.
- O'Mahony D. STOPP/START Criteria for potentially Inappropriate Medications/Potential Prescribing Omissions in Older People: Origin and Progress. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020;13(1):15–22. <https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1697676>.
- Samsa G.P., Hanlon J.T., Schumacher K.E., Weinberger M., Clipp E.C., Uttech K.M. et al. A Summated Score for the Medication Appropriateness Index: Development and Assessment of Clinimetric Properties Including Content Validity. *J Clin Epidemiol*. 1994;47(8):891–896. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(94\)90192-9](https://doi.org/10.1016/0895-4356(94)90192-9).
- Mangin D., Bahat G., Golomb B.A., Mallery L.H., Moorhouse P., Onder G. et al. International Group for Reducing Inappropriate Medication Use & Polypharmacy (IGRIMUP): Position Statement and 10 Recommendations for Action. *Drugs Aging*. 2018;35(7):575–587. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0554-2>.
- Garfinkel D., Zur-Gil S., Ben-Israel J. The War Against Polypharmacy: A New Cost-Effective Geriatric-Palliative Approach for Improving Drug Therapy in Disabled Elderly People. *Isr Med Assoc J*. 2007;9(6):430–434. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17642388/>.
- Garfinkel D., Ilhan B., Bahat G. Routine Deprescribing of Chronic Medications to Combat Polypharmacy. *Ther Adv Drug Saf*. 2015;6(6):212–233. <https://doi.org/10.1177/2042098615613984>.
- Scott I.A., Pillans P.I., Barras M., Morris S. Using EMR-Enabled Computerized Decision Support Systems to Reduce Prescribing of Potentially Inappropriate Medications: A Narrative Review. *Ther Adv Drug Saf*. 2018;9(9):559–573. <https://doi.org/10.1177/2042098618784809>.
- Vélez-Díaz-Pallarés M., Pérez-Menéndez-Conde C., Bermejo-Vicedo T. Systematic Review of Computerized Prescriber Order Entry and Clinical Decision Support. *Am J Health Syst Pharm*. 2018;75(23):1909–1921. <https://doi.org/10.2146/ajhp170870>.
- Wolfstadt J.L., Gurwitz J.H., Field T.S., Lee M., Kalkar S., Wu W., Rochon P.A. The Effect of Computerized Physician Order Entry with Clinical Decision Support on the Rates of Adverse Drug Events: A Systematic Review. *J Gen Intern Med*. 2008;23(4):451–458. <https://doi.org/10.1007/s11606-008-0504-5>.
- Woodward M. Deprescribing: Achieving Better Health Outcomes for Older People Through Reducing Medications. *J Pharm Pract Res*. 2003;33:323–328. <https://doi.org/10.1002/jppr.2003334323>.
- Page A.T., Potter K., Clifford R., Etherton-Beer C. Deprescribing in Older People. *Maturitas*. 2016;91:115–134. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.06.006>.
- Scott I.A., Hilmer S.N., Reeve E., Potter K., Le Couteur D., Rigby D. et al. Reducing Inappropriate Polypharmacy: The Process of Deprescribing. *JAMA Intern Med*. 2015;175(5):827–834. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.0324>.
- Ulley J., Harrop D., Ali A., Alton S., Davis S.F. Deprescribing Interventions and Their Impact on Medication Adherence in Community-Dwelling Older Adults with Polypharmacy: A Systematic Review. *BMC Geriatrics*. 2019;19(1):15. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1031-4>.

25. Page A.T., Clifford R.M., Potter K., Schwartz D., Etherton-Beer C.D. The Feasibility and the Effect of Deprescribing in Older Adults on Mortality and Health: A Systematic Review. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(3):583–623. <https://doi.org/10.1111/bcp.12975>.
26. Kua C.H., Mak V.S. L., Huey Lee S.W. Health Outcomes of Deprescribing Interventions among Older Residents in Nursing Homes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2019;20(3):362.e11–372.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2018.10.026>.
27. Thillainadesan J., Gnjjidic D., Green S., Hilmer S.N. Impact of Deprescribing Interventions in Older Hospitalised Patients on Prescribing and Clinical Outcomes: A Systematic Review of Randomised Trials. *Drugs Aging.* 2018;35(4):303–319. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0536-4>.
28. Patterson S.M., Hughes C., Kerse N., Cardwell C.R., Bradley M.C. Interventions to Improve the Appropriate Use of Polypharmacy for Older People. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(5):CD008165. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008165.pub2>.
29. Patterson S.M., Cadogan C.A., Kerse N., Cardwell C.R., Bradley M.C., Ryan C., Hughes C. Interventions to Improve the Appropriate Use of Polypharmacy for Older People. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(10):CD008165. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008165.pub3>.
30. Johansson T., Abuzahra M.E., Keller S., Mann E., Faller B., Sommerauer C. et al. Impact of Strategies to Reduce Polypharmacy on Clinically Relevant Endpoints: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(2):532–548. <https://doi.org/10.1111/bcp.12959>.
31. Rankin A., Cadogan C.A., Patterson S.M., Kerse N., Cardwell C.R., Bradley M.C. et al. Interventions to Improve the Appropriate Use of Polypharmacy for Older People. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;9(9):CD008165. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008165.pub4>.
32. Earl T.R., Katapodis N.D., Schneiderman S.R., Shoemaker-Hunt S.J. Using Deprescribing Practices and the Screening Tool of Older Persons' Potentially Inappropriate Prescriptions Criteria to Reduce Harm and Preventable Adverse Drug Events in Older Adults. *J Patient Saf.* 2020;16(3S Suppl 1):S23–S35. <https://doi.org/10.1097/PTS.0000000000000747>.
33. Mair A., Fernandez-Llimos F. Polypharmacy Management Programmes: the SIMPATHY Project. *Eur J Hosp Pharm.* 2017;24(1):5–6. <https://doi.org/10.1136/ejhp-2016-001044>.

Информация об авторе:

Леонова Марина Васильевна, чл.-корр. РАЕН, д.м.н., профессор, клинический фармаколог, Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов», Московское региональное отделение; 400005, Россия, Волгоград, ул. Коммунистическая, д. 50; Scopus Author ID: 7004151126; anti23@mail.ru

Information about the author:

Marina V. Leonova, Corr. Member RANS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Clinical Pharmacologist, Interregional Public Organization "Association of Clinical Pharmacologists", Moscow Regional Branch; 50, Kommunisticheskaya St., Volgograd, 400005, Russia; Scopus Author ID: 7004151126; anti23@mail.ru

Толщина желудочков и межжелудочковой перегородки у мужчин с избыточной массой тела по данным эхокардиографии

Л.П. Мартиросян✉, <https://orcid.org/0000-0003-3738-0281>, lusindamart@list.ru

И.А. Баландина, <https://orcid.org/0000-0002-4856-9066>, balandina_ia@mail.ru

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614990, Россия, Пермь, ул. Петropавловская, д. 26

Резюме

Введение. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний занимает первое место в мире. Необходимы новые и высокие требования по анатомическому обоснованию появляющихся методов и приемов лечения. В современной литературе присутствует достаточно много публикаций, касающихся вопросов морфологии сердца, но данные относительно влияния половой принадлежности, возраста, массы тела на параметры сердца недостаточны, отрывочны и часто противоречивы.

Цель. Определение толщины желудочков и межжелудочковой перегородки у мужчин с избыточной массой тела при выполнении эхокардиографии и оценка наличия или отсутствия взаимосвязи этих параметров с возрастом и индексом массы тела обследуемых.

Материалы и методы. Проведен анализ протоколов ультразвукового исследования сердца 68 условно здоровых мужчин юношеского возраста, первого и второго периодов зрелого возраста с индексом массы тела 25,0–29,9 кг/м², с отсутствием легочной и сердечной патологии и рисков сердечно-сосудистых заболеваний. Ультразвуковое исследование проведено на ультразвуковом сканере Aloka ProSound Alpha 6.

Результаты и обсуждение. При сравнении средних значений параметров сердца у мужчин с избыточной массой тела в трех возрастных группах по критерию Краскелла – Уоллиса статистически достоверных различий между средними значениями не выявлено ($p > 0,05$). При определении корреляционной зависимости параметров сердца от возраста и массы тела выявлена умеренной силы взаимосвязь толщины передней стенки правого желудочка с возрастом обследуемого ($r = 0,375$; $p = 0,020$) и умеренной силы взаимосвязь толщины задней стенки левого желудочка с ИМТ ($r = 0,352$; $p = 0,030$).

Выводы. Результаты исследования дополняют имеющиеся в научной литературе сведения о толщине желудочков сердца и межжелудочковой перегородки у здоровых мужчин с избыточной массой тела в трех возрастных группах. Полученные данные будут полезны врачам функциональной диагностики при проведении эхокардиографии в вопросах разграничения нормы и патологии.

Ключевые слова: эхокардиография, желудочки сердца, межжелудочковая перегородка, морфометрия, избыточная масса тела

Для цитирования: Мартиросян Л.П., Баландина И.А. Толщина желудочков и межжелудочковой перегородки у мужчин с избыточной массой тела по данным эхокардиографии. *Медицинский совет*. 2021;(14):158–162. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-158-162>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The thickness of the ventricles and interventricular septum in males with overweight according to echocardiography

Lusine P. Martirosyan✉, <https://orcid.org/0000-0003-3738-0281>, lusindamart@list.ru

Irina A. Balandina, <https://orcid.org/0000-0002-4856-9066>, balandina_ia@mail.ru

Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia

Abstract

Introduction. Mortality from cardiovascular disease ranks first in the world. New and high requirements are required for the anatomical substantiation of emerging methods and methods of treatment. In modern literature, there are many publications on the issues of heart morphology, but data on the influence of gender, age, body weight on heart parameters are insufficient, fragmentary and often contradictory.

Objective. To determine the thickness of the ventricles and interventricular septum in overweight men when performing echocardiography and to assess the presence or absence of the relationship of these parameters with age and body mass index (BMI) of the subjects.

Patients and methods. The analysis of the protocols of ultrasound examination of the heart of 68 apparently healthy men of adolescence, the first and second periods of adulthood with a body mass index of 25.0–29.9 kg/m², with no pulmonary and cardiac pathology and the risk of cardiovascular diseases was carried out. Ultrasound examination was performed on an Aloka ProSound Alpha 6 ultrasound scanner.

Results and discussion. When comparing the mean values of heart parameters in overweight men in three age groups according to the Kruskal – Wallis criterion, no statistically significant differences were found between the mean values ($p > 0.05$). Revealed a moderate strength relationship between the thickness of the anterior wall of the right ventricle with the age of the subject ($r = 0.375$; $p = 0.020$) and moderate strength relationship between the thickness of the posterior wall of the left ventricle and BMI ($r = 0.352$; $p = 0.030$).

Conclusions. The results of the study supplement the information available in the scientific literature on the thickness of the ventricles of the heart and the interventricular septum in healthy men with overweight in three age groups. The data obtained will be useful to doctors of functional diagnostics when performing echocardiography in matters of differentiation between norm and pathology.

Keywords: echocardiography, heart ventricles, interventricular septum, morphometry, overweight

For citation: Martirosyan L.P., Balandina I.A. The thickness of the ventricles and interventricular septum in males with overweight according to echocardiography. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(14):158–162. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-158-162>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний занимает первое место в мире, а в России почти в два раза превышает показатели США, Германии и Великобритании [1, 2]. Успехи кардиологии и кардиохирургии должны базироваться на новых предложениях в области диагностики и лечения заболеваний сердца [3, 4]. Необходимы новые и высокие требования по анатомическому обоснованию появляющихся методов и приемов лечения [5–7]. В современной литературе присутствует достаточно много публикаций, касающихся вопросов морфологии сердца, но данные относительно влияния половой принадлежности, возраста, массы тела на параметры сердца недостаточны, отрывочны и часто противоречивы [8–14].

По мнению М.С. Гнатьюка, при интерпретации структурных параметров сердца необходимо учитывать возрастные изменения, развивающиеся в этом органе, в связи с чем работы, посвященные изучению морфологии сердца здоровых людей в возрастном аспекте, можно отнести к разряду актуальных [15].

В нашем исследовании изучены показатели толщины желудочков и межжелудочковой перегородки, т. к. именно они наиболее часто подвержены изменениям при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, таких как гипертрофия правого и левого желудочка, инфаркт миокарда, нарушения ритма сердца, приобретенные и врожденные пороки сердца и т. д. [16–20].

В течение длительного времени проводилось много исследований для изучения динамики массы левого желудочка с возрастом. Первоначально осуществлялись исследования на основе вскрытия, позволившие получить данные, свидетельствующие о значительном увеличении массы сердца с возрастом. Эхокардиографические исследования, в которых рассчитывали массу левого желудочка по измерениям толщины стенки, подтвердили эти результаты [21–23]. Однако дальнейшие результаты, полученные во время секции, показали, что у здоровых мужчин в действительности нет никаких изменений в массе миокарда с возрастом [24].

По данным отечественной литературы, толщина межжелудочковой перегородки на разных уровнях увеличивается незначительно в период с юношеского возраста до второго периода зрелого возраста [25].

В зарубежной литературе отмечается, что с увеличением массы тела происходит увеличение толщины межжелудочковой перегородки ($p < 0,001$), толщины задней стенки левого желудочка ($p < 0,001$), массы миокарда левого желудочка ($p < 0,026$), толщины передней стенки правого желудочка ($p < 0,001$) у условно здоровых лиц мужского пола [26].

Таким образом, для разграничения нормы и патологии при проведении эхокардиографии необходимо создание четких критериев, учитывающих возраст, пол и ИМТ обследуемых.

Цель исследования: установить толщину желудочков и межжелудочковой перегородки у мужчин с избыточной массой тела при выполнении эхокардиографии и оценить наличие или отсутствие взаимосвязи этих параметров с возрастом и ИМТ обследуемых.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ протоколов ультразвукового исследования сердца 68 условно здоровых лиц. Все обследуемые имели мезоморфный тип телосложения и были разделены на три возрастные группы (согласно возрастной периодизации онтогенеза человека, принятой на VII Всесоюзной конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии АПН СССР в Москве 1965 г.): лица юношеского возраста (19 юношей в возрасте от 17 до 21 года), лица первого периода зрелого возраста (23 мужчины в возрасте от 22 до 35 лет), лица второго периода зрелого возраста (26 мужчин в возрасте от 36 до 60 лет). Все обследуемые были с отсутствием легочной и сердечной патологии и рисков сердечно-сосудистых заболеваний, не являлись спортсменами, проходили дообследование в Пермском краевом врачебно-физкультурном диспансере в период 2017–2019 гг.

К мезоморфному типу телосложения отнесли мужчин с индексом телосложения (отношение длины туловища

к длине тела, умноженное на 100) – 29–31, индексом ширины грудной клетки (отношение фронтального размера грудной клетки к сагитальному, умноженное на 100) – 130–140 с учетом классификации В.Н. Шевкуненко и А.М. Геселевича. Длина тела мужчин, включенных в исследование, составляет 169–185 см ($174,97 \pm 5,3$), длина туловища – 49–55,5 см ($52,3 \pm 2,13$). Средняя величина индекса телосложения обследуемых достигает $29,85 \pm 0,5$, индекса ширины грудной клетки – $137,1 \pm 1,3$; ИМТ варьирует от 25,0 до 29,9 кг/м². Все пациенты дали информированное согласие на проведение сонографического исследования и обработку данных. Ультразвуковое исследование выполнено на ультразвуковом сканере Aloka ProSound Alpha 6. Измеряли толщину передней стенки правого желудочка, задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки.

Измерения производили согласно рекомендациям по эхокардиографической оценке структур сердца у взрослых: обновленная информация Американского общества по эхокардиографии и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации 2015 г.

Толщину стенок желудочков и межжелудочковой перегородки определяли из окологрудного доступа по длинной оси в М-режиме.

Толщину передней стенки правого желудочка измеряли во время диастолы на уровне передней створки трехстворчатого клапана. Толщину задней стенки левого желудочка устанавливали в конце диастолы от эндокарда до эпикарда. Толщину межжелудочковой перегородки измеряли в конце диастолы от эндокарда передней поверхности межжелудочковой перегородки в правом желудочке до эндокарда задней поверхности межжелудочковой перегородки в левом желудочке.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием системы программного обеспечения анализа базы данных STATISTICA V.6.0. Результаты представили в виде средней арифметической (М), стандартной ошибки средней арифметической (m), максимального (Max) и минимального (Min) значений, среднего квадратичного отклонения (σ), коэффициента вариации (Cvar), медианы (Me). Для оценки влияния возраста и ИМТ определялся коэффициент корреляции (r). Оценка степени зависимости: при $0,00 \leq |r| < 0,30$ – зависимости нет; $0,30 \leq |r| < 0,70$ – зависимость умеренная; $0,70 \leq |r| < 1,00$ – выраженная.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице отражены показатели толщины желудочков и межжелудочковой перегородки у мужчин разных возрастных групп.

При сравнении средних значений таких параметров сердца, как толщина передней стенки правого желудочка, задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки, у мужчин с избыточной массой тела в трех возрастных группах (юношеский возраст, первый и второй периоды зрелого возраста) по критерию Краскелла – Уоллиса статистически достоверных различий между средними значениями не выявлено ($p > 0,05$).

При анализе влияния возрастных особенностей на исследуемые параметры выявлена умеренной силы взаимосвязь толщины передней стенки правого желудочка с возрастом обследуемого мужчины ($r = 0,375$; $p = 0,020$). Кроме того, выявлена умеренной силы взаимосвязь толщины задней стенки левого желудочка с ИМТ ($r = 0,352$; $p = 0,030$).

● **Таблица.** Толщина желудочков и межжелудочковой перегородки у юношей и мужчин первого и второго периодов зрелого возраста с избыточной массой тела по данным эхокардиографии (n = 68)

● **Table.** The thickness of the ventricles and interventricular septum in young men and men of the first and second periods of adulthood with overweight according to echocardiography (n = 68)

Толщина исследуемого участка	М ± m	Max	Min	σ	Cvar	Me
Юноши (n = 19)						
Передняя стенка правого желудочка, мм	$4,3 \pm 0,1$	4,7	4,1	0,2	3,9	4,3
Задняя стенка левого желудочка, мм	$10,7 \pm 0,4$	11,4	9,7	0,6	5,2	10,7
Межжелудочковая перегородка, мм	$10,1 \pm 0,7$	11,7	8,7	1,0	10,3	10,2
Мужчины первого периода зрелого возраста (n = 23)						
Передняя стенка правого желудочка, мм	$4,4 \pm 0,1$	4,8	3,9	0,3	5,7	4,4
Задняя стенка левого желудочка, мм	$11,0 \pm 0,5$	12,7	9,8	0,8	7,7	11,0
Межжелудочковая перегородка, мм	$10,9 \pm 0,4$	12,5	9,6	0,8	7,1	10,7
Мужчины второго периода зрелого возраста (n = 26)						
Передняя стенка правого желудочка, мм	$4,5 \pm 0,1$	4,8	4,2	0,2	4,0	4,5
Задняя стенка левого желудочка, мм	$11,2 \pm 0,2$	12,0	10,3	0,4	3,6	11,2
Межжелудочковая перегородка, мм	$10,8 \pm 0,4$	12,0	8,6	0,9	8,3	10,8

Согласно данным литературы, с возрастом происходит увеличение толщины миокарда, стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки за счет увеличения размеров кардиомиоцитов [27–30]. По данным L.C. Souza Angelo et al., выявлена выраженная прямая взаимосвязь между толщиной межжелудочковой перегородки ($r = 0,94$) и толщиной задней стенки левого желудочка ($r = 0,92$) с возрастом [31]. В нашей работе с возрастом коррелирует только толщина передней стенки правого желудочка. По данным S.N. Zangana et al., с увеличением ИМТ происходит увеличение толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, а также толщины передней стенки правого желудочка у условно здоровых лиц мужского пола [26], хотя в нашем исследовании с ИМТ коррелирует лишь толщина задней стенки левого желудочка. Возможно, это связано с тем, что в перечисленных работах не учитывался тип телосложения обследуемого, возрастная группа, пол и ИМТ. Данный факт подчеркивает необходимость персонализированного подхода при проведении ультразвукового исследования сердца с учетом таких факторов, как пол, возраст, тип телосложения и ИМТ обследуемого.

ВЫВОДЫ

У юношей и мужчин первого и второго периодов зрелого возраста с избыточной массой тела толщина передней стенки правого желудочка зависит от возраста.

У юношей и мужчин первого и второго периодов зрелого возраста с избыточной массой тела отмечается статистически достоверная взаимосвязь толщины задней стенки левого желудочка с ИМТ.

У юношей и мужчин первого и второго периодов зрелого возраста с избыточной массой тела отсутствует корреляционная зависимость толщины межжелудочковой перегородки от возраста и ИМТ обследуемого.

Результаты данного исследования дополняют имеющиеся в научной литературе сведения о толщине стенок желудочков сердца и межжелудочковой перегородки у здоровых мужчин с избыточной массой тела в трех возрастных группах. Полученные данные будут полезны врачам функциональной диагностики при проведении эхокардиографии в вопросах разграничения нормы и патологии.

Поступила / Received 25.05.2021

Поступила после рецензирования / Revised 28.06.2021

Принята в печать / Accepted 05.07.2021

Список литературы

- Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Профилактика сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний – основа улучшения демографической ситуации в России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2005;4(3):4–9. Режим доступа: <https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/view/961/612>.
- Leon L.J., Gustafsson A.B. Staying young at heart: autophagy and adaptation to cardiac aging. *J Mol Cell Cardiol*. 2016;95:78–85. <https://doi.org/10.1016/j.jmcc.2015.11.006>.
- Таратухин Е.О., Нестеров С.С. Сердечно-сосудистая смерть с правой и этикомедицинской точек зрения: проблема терминологии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(5):98–101. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-98-101>.
- Васильев Д.К., Руденко Б.А. Современные аспекты реваскуляризации миокарда при хронических окклюзиях коронарного русла. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(6):69–74. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-6-69-74>.
- Cullen J.H.S., Horsfield M.A., Reek C.R., Cherryman G.R., Barnett D.B., Samani N.J. A myocardial perfusion reserve index in humans using first-pass contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(5):1386–1394. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00004-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00004-2).
- Khanna R., Cullen H.C. Coronary artery surgery with induced temporary asystole and intermittent ventricular pacing: an experimental study. *Cardiovasc Surg*. 1996;4(2):231–236. [https://doi.org/10.1016/0967-2109\(96\)82322-2](https://doi.org/10.1016/0967-2109(96)82322-2).
- Skallerud B., Prot V., Notrdrup I.S. Modeling active muscle contraction in mitral valve leaflets during systole: a first approach. *Biomech Model Mechanobiol*. 2011;10(1):11–26. <https://doi.org/10.1007/s10237-010-0215-9>.
- Seko Y., Kato T., Morita Y., Yamaji Y., Haruna Y., Izumi T. et al. Age- and Body Size-Adjusted Left Ventricular End-Diastolic Dimension in a Japanese Hospital-Based Population. *Circ J*. 2019;83(3):604–613. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-18-1095>.
- Shirakabe A., Ikeda Y., Sciarretta S., Zablocki D.K., Sadoshima J. Aging and Autophagy in the Heart. *Circ Res*. 2016;118(10):1563–1576. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.307474>.
- Dai D., Chen T., Johnson S.C., Szeto H., Rabinovitch P.S. Cardiac Aging: From Molecular Mechanisms to Significance in Human Health and Disease. *Antioxid Redox Signal*. 2012;16(12):1492–1526. <https://doi.org/10.1089/ars.2011.4179>.
- Costantino S., Paneni F., Cosentino F. Ageing, metabolism and cardiovascular disease. *J Physiol*. 2016;594(8):2061–2073. <https://doi.org/10.1113/JP270538>.
- Crea F., Battipaglia I., Andreotti F. Sex differences in mechanisms, presentation and management of ischaemic heart disease. *Atherosclerosis*. 2015;241(1):157–168. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.802>.
- Kane A.E., Howlett S.E. Differences in Cardiovascular Aging in Men and Women. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1065:389–411. https://doi.org/10.1007/978-3-319-77932-4_25.
- Keller K.M., Howlett S.E. Sex Differences in the Biology and Pathology of the Aging Heart. *Can J Cardiol*. 2016;32(9):1065–1073. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.03.017>.
- Гнатюк М.С. О морфометрии нормального сердца. *Судебно-медицинская экспертиза*. 1978;(3):18–20. Режим доступа: <https://www.forens-med.ru/book.php?id=3949>.
- Dzeshka M.S., Shahid F., Shantsila A., Lip G.Y.H. Hypertension and Atrial Fibrillation: An Intimate Association of Epidemiology, Pathophysiology, and Outcomes. *Am J Hypertens*. 2017;30(8):733–755. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpx013>.
- Velagaleti R.S., Gona P., Pencina M.J., Aragam J., Wang T.G., Levy D. et al. Left ventricular hypertrophy patterns and incidence of heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2014;113(1):117–122. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.09.028>.
- Heinzel F.R., Hohendanner F., Jin G., Sedej S., Edelmann F. Myocardial hypertrophy and its role in heart failure with preserved ejection fraction. *J Appl Physiol*. 2015;119(10):1233–1242. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00374.2015>.
- Wang W., James C.A., Calkins H. Diagnostic and therapeutic strategies for arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy patient. *EP Europace*. 2019;21(1):9–21. <https://doi.org/10.1093/europace/euy063>.
- Corrado D., Wichter T., Link M.S., Hauer R.N.W., Marchlinski F.E., Anastakis A. et al. Treatment of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: An International Task Force Consensus Statement. *Circulation*. 2015;132(5):441–453. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017944>.
- Appleton C.P., Galloway J.M., Gonzalez M.S., Gaballa M., Basnight M.A. Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease. Additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow velocity at atrial contraction. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(7):1972–1982. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(93\)90787-2](https://doi.org/10.1016/0735-1097(93)90787-2).
- Barve R.A., Gu C.C., Yang W., Chu J., Dávila-Román V.G., Fuentes L. Genetic association of left ventricular mass assessed by M-mode and two-dimensional echocardiography. *J Hypertens*. 2016;34(1):88–96. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000765>.
- Nagre A.S. Focus-assessed transthoracic echocardiography: Implications in perioperative and intensive care. *Ann Card Anaesth*. 2019;22(3):302–308. https://doi.org/10.4103/aca.ACA_88_18.
- Strait J.B., Lakatta E.G. Aging-associated cardiovascular changes and their relationship to heart failure. *Heart Fail Clin*. 2012;8(1):143–164. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2011.08.011>.
- Самусев Р.П., Зубарева Е.В., Рудаскова Е.С., Адельшина Г.А. Прижизненные изменения некоторых структурных показателей левого желудочка сердца в возрастном аспекте. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2016;1(57):97–99. Режим доступа: <https://vestnik.volgmed.ru/ru/article/2633>.
- Zangana S.N., Faeq A.K., Al-Bustani D.A. Effects of body mass index on left ventricular function and structure among a sample of apparently healthy adults in Erbil city-Iraq. *Intern J Mult Res Rev*. 2016;1(18):147–152. Available at: <https://www.ijmdrr.com/admin/downloads/1710201630.pdf>.

27. Wong L.S.M., van der Harst P., de Boer R.A., Huzen J., van Gilst W.H., van Veldhuisen D.J. Aging, telomeres and heart failure. *Heart Fail Rev.* 2010;15(5):479–486. <https://doi.org/10.1007/s10741-010-9173-7>.
28. Horn M.A., Graham H.K., Richards M.A., Clarke J.D., Greensmith D.J., Briston S.J. et al. Age-related divergent remodeling of the cardiac extracellular matrix in heart failure: collagen accumulation in the young and loss in the aged. *J Mol Cell Cardiol.* 2012;53(1):82–90. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2012.03.011>.
29. Merz A.A., Cheng S. Sex differences in cardiovascular ageing. *Heart.* 2016;102(11):825–831. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308769>.
30. Nanayakkara S., Marwick T.H., Kaye D.M. The ageing heart: the systemic and coronary circulation. *Heart.* 2018;104(5):370–376. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312114>.
31. Souza Angelo L.C., Campos Vieira M.L., Rodrigues S.L., Morelato R.L., Pereira A.C., Mill J.G., Krieger J.E. Echocardiographic Reference Values an a Sample of Asymptomatic Adult Brazilian Population. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(3):168–173. <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2007001500007>.

References

1. Oganov R.G., Maslennikova G.Y. Prevention of cardiovascular and other non-communicable diseases – a basis for Russian demographic situation improvement. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2005;4(3):4–9. (In Russ.) Available at: <https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/view/961/612>.
2. Leon L.J., Gustafsson A.B. Staying young at heart: autophagy and adaptation to cardiac aging. *J Mol Cell Cardiol.* 2016;95:78–85. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.11.006>.
3. Taratukhin E.O., Nesterov S.S. Cardiovascular death from legal and medical ethics viewpoint: a terminology problem. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019;18(5):98–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-98-101>.
4. Vasiliev D.K., Rudenko B.A. Modern considerations of myocardial revascularization in coronary chronic total occlusion. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019;18(6):69–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-6-69-74>.
5. Cullen J.H.S., Horsfield M.A., Reek C.R., Cheryman G.R., Barnett D.B., Samani N.J. A myocardial perfusion reserve index in humans using first-pass contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(5):1386–1394. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00004-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00004-2).
6. Khanna R., Cullen H.C. Coronary artery surgery with induced temporary asystole and intermittent ventricular pacing: an experimental study. *Cardiovasc Surg.* 1996;4(2):231–236. [https://doi.org/10.1016/0967-2109\(96\)82322-2](https://doi.org/10.1016/0967-2109(96)82322-2).
7. Skallerud B., Prot V., Nodrum I.S. Modeling active muscle contraction in mitral valve leaflets during systole: a first approach. *Biomech Model Mechanobiol.* 2011;10(1):11–26. <https://doi.org/10.1007/s10237-010-0215-9>.
8. Seko Y., Kato T., Morita Y., Yamaji Y., Haruna Y., Izumi T. et al. Age- and Body Size-Adjusted Left Ventricular End-Diastolic Dimension in a Japanese Hospital-Based Population. *Circ J.* 2019;83(3):604–613. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-18-1095>.
9. Shirakabe A., Ikeda Y., Sciarretta S., Zablocki D.K., Sadoshima J. Aging and Autophagy in the Heart. *Circ Res.* 2016;118(10):1563–1576. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.307474>.
10. Dai D., Chen T., Johnson S.C., Szeto H., Rabinovitch P.S. Cardiac Aging: From Molecular Mechanisms to Significance in Human Health and Disease. *Antioxid Redox Signal.* 2012;16(12):1492–1526. <https://doi.org/10.1089/ars.2011.4179>.
11. Costantino S., Paneni F., Cosentino F. Ageing, metabolism and cardiovascular disease. *J Physiol.* 2016;594(8):2061–2073. <https://doi.org/10.1113/JP270538>.
12. Crea F., Battipaglia I., Andreotti F. Sex differences in mechanisms, presentation and management of ischaemic heart disease. *Atherosclerosis.* 2015;241(1):157–168. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.802>.
13. Kane A.E., Howlett S.E. Differences in Cardiovascular Aging in Men and Women. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1065:389–411. https://doi.org/10.1007/978-3-319-77932-4_25.
14. Keller K.M., Howlett S.E. Sex Differences in the Biology and Pathology of the Aging Heart. *Can J Cardiol.* 2016;32(9):1065–1073. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.03.017>.
15. Gnatyuk M.S. About morphometry of a normal heart. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza = Forensic Medical Expertise.* 1978;(3):18–20. (In Russ.) Available at: <https://www.forens-med.ru/book.php?id=3949>.
16. Dzeshka M.S., Shahid F., Shantsila A., Lip G.Y.H. Hypertension and Atrial Fibrillation: An Intimate Association of Epidemiology, Pathophysiology, and Outcomes. *Am J Hypertens.* 2017;30(8):733–755. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpx013>.
17. Velagaleti R.S., Gona P., Pencina M.J., Aragam J., Wang T.G., Levy D. et al. Left ventricular hypertrophy patterns and incidence of heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2014;113(1):117–122. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.09.028>.
18. Heinzel F.R., Hohendanner F., Jin G., Sedej S., Edelmann F. Myocardial hypertrophy and its role in heart failure with preserved ejection fraction. *J Appl Physiol.* 2015;119(10):1233–1242. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00374.2015>.
19. Wang W., James C.A., Calkins H. Diagnostic and therapeutic strategies for arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy patient. *EP Europace.* 2019;21(1):9–21. <https://doi.org/10.1093/europace/euy063>.
20. Corrado D., Wichter T., Link M.S., Hauer R.N.W., Marchlinski F.E., Anastakis A. et al. Treatment of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: An International Task Force Consensus Statement. *Circulation.* 2015;132(5):441–453. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017944>.
21. Appleton C.P., Galloway J.M., Gonzalez M.S., Gaballa M., Basnight M.A. Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease. Additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow velocity at atrial contraction. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(7):1972–1982. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(93\)90787-2](https://doi.org/10.1016/0735-1097(93)90787-2).
22. Barve R.A., Gu C.C., Yang W., Chu J., Dávila-Román V.G., Fuentes L. Genetic association of left ventricular mass assessed by M-mode and two-dimensional echocardiography. *J Hypertens.* 2016;34(1):88–96. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000765>.
23. Nagre A.S. Focus-assessed transthoracic echocardiography: Implications in perioperative and intensive care. *Ann Card Anaesth.* 2019;22(3):302–308. https://doi.org/10.4103/aca.ACA_88_18.
24. Strait J.B., Lakatta E.G. Aging-associated cardiovascular changes and their relationship to heart failure. *Heart Fail Clin.* 2012;8(1):143–164. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2011.08.011>.
25. Samusev R.P., Zubareva E.V., Rudaskova E.S., Adel'shina G.A. Lifetime changes in some structural parameters of the left ventricle of the heart in the age aspect. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University.* 2016;1(57):97–99. (In Russ.) Available at: <https://vestnik.volgmed.ru/ru/article/2633>.
26. Zangana S.N., Faeq A.K., Al-Bustani D.A. Effects of body mass index on left ventricular function and structure among a sample of apparently healthy adults in Erbil city-Iraq. *Intern J Mult Res Rev.* 2016;1(18):147–152. Available at: <https://www.ijmrr.com/admin/downloads/1710201630.pdf>.
27. Wong L.S.M., van der Harst P., de Boer R.A., Huzen J., van Gilst W.H., van Veldhuisen D.J. Aging, telomeres and heart failure. *Heart Fail Rev.* 2010;15(5):479–486. <https://doi.org/10.1007/s10741-010-9173-7>.
28. Horn M.A., Graham H.K., Richards M.A., Clarke J.D., Greensmith D.J., Briston S.J. et al. Age-related divergent remodeling of the cardiac extracellular matrix in heart failure: collagen accumulation in the young and loss in the aged. *J Mol Cell Cardiol.* 2012;53(1):82–90. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2012.03.011>.
29. Merz A.A., Cheng S. Sex differences in cardiovascular ageing. *Heart.* 2016;102(11):825–831. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308769>.
30. Nanayakkara S., Marwick T.H., Kaye D.M. The ageing heart: the systemic and coronary circulation. *Heart.* 2018;104(5):370–376. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312114>.
31. Souza Angelo L.C., Campos Vieira M.L., Rodrigues S.L., Morelato R.L., Pereira A.C., Mill J.G., Krieger J.E. Echocardiographic Reference Values an a Sample of Asymptomatic Adult Brazilian Population. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(3):168–173. <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2007001500007>.

Информация об авторах:

Мартirosян Лусине Пилюсовна, ассистент кафедры нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614990, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; lusindamart@list.ru
Баладина Ирина Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой нормальной и клинической анатомии и клинической анатомии, оперативной хирургии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614990, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; balandina_ia@mail.ru

Information about the authors:

Lusine P. Martirosyan, Assistant of the Department of Normal, Topographic and Clinical Anatomy, Operative Surgery, Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; lusindamart@list.ru
Irina A. Balandina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Normal, Topographic and Clinical Anatomy, Operative Surgery, Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; balandina_ia@mail.ru

Лекарственно-индуцированная гипокальциемия

А.И. Листратов¹, <https://orcid.org/0000-0002-0401-1132>, alexanderlistratoff@yandex.ru

О.Д. Остроумова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>, ostroumova.olga@mail.ru

М.В. Клепикова¹, <https://orcid.org/0000-0003-4258-1889>, pelageam@mail.ru

Е.В. Алешкович³, <https://orcid.org/0000-0002-3426-5467>, elena.aleshkovitch@yandex.ru

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ Городская клиническая больница имени С.П. Боткина; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5

Резюме

Гипокальциемия (ГКа) является одним из основных водно-электролитных нарушений в клинической практике. Острое снижение уровня кальция в сыворотке может приводить к судорогам, желудочковым аритмиям, бронхо- и ларингоспазму. Результатами хронической ГКа могут быть дезориентация, спутанность сознания. Чтобы предотвратить данные осложнения, необходимо тщательно оценивать факторы риска снижения уровня кальция. Одним из таких факторов являются лекарственные средства (ЛС) – в таком случае идет речь о лекарственно-индуцированной (ЛИ) ГКа. Список препаратов-индукторов ЛИ ГКа довольно обширен, но ведущую роль в развитии данного нарушения играют препараты для лечения остеопороза, противоопухолевые, противотуберкулезные и противоэпилептические препараты. При приеме золендроновой кислоты ЛИ ГКа наблюдается с частотой до 39%. При приеме иматиниба, таргетного противоопухолевого ЛС, снижение уровня кальция наблюдалось в 40% случаев. Патологическими механизмами ЛИ ГКа могут являться снижение костной резорбции, снижение концентрации витамина D, ингибирование действия паратиреоидного гормона и нарушение всасывания кальция. Факторами риска в большинстве случаев ЛИ ГКа являются дефицит витамина D и гипомagneмизм. Острое снижение уровня кальция приводит к симптомам нервно-мышечной возбудимости, нарушениям на электрокардиограмме (ЭКГ) и электроэнцефалограмме (ЭЭГ). Основа лечения ЛИ ГКа – отмена препарата-индуктора, назначение кальция и витамина D. Основными методами профилактики ЛИ ГКа являются определение уровня кальция и витамина D перед началом терапии препаратами-индукторами, коррекция их уровня. Также важно назначение дополнительного количества кальция и витамина D во время терапии такими ЛС. Осведомленность лечащих врачей о проблеме ЛИ ГКа, тщательная оценка ее факторов риска и профилактическое назначение препаратов кальция и витамина D будут способствовать эффективному предотвращению тех серьезных осложнений, к которым приводит снижение уровня кальция в клинической практике.

Ключевые слова: гипокальциемия, лекарственно-индуцированная гипокальциемия, лекарственные средства, нежелательные реакции, бисфосфонаты

Для цитирования: Листратов А.И., Остроумова О.Д., Клепикова М.В., Алешкович Е.В. Лекарственно-индуцированная гипокальциемия. *Медицинский совет*. 2021;(14):164–175. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-164-175>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Drug-induced hypocalcemia

Alexander I. Listratov¹, <https://orcid.org/0000-0002-0401-1132>, alexanderlistratoff@yandex.ru

Olga D. Ostroumova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>, ostroumova.olga@mail.ru

Maria V. Klepikova¹, <https://orcid.org/0000-0003-4258-1889>, pelageam@mail.ru

Elena V. Aleshkovich³, <https://orcid.org/0000-0002-3426-5467>, elena.aleshkovitch@yandex.ru

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

³ Botkin City Clinical Hospital; 5, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia

Abstract

Hypocalcemia (HCa) is one of the main water-electrolyte disturbances in clinical practice. An acute decrease in serum calcium levels can lead to seizures, ventricular arrhythmias, bronchospasm and laryngospasm. Chronic HCa can result in disorientation and confusion. To prevent these complications, the risk factors for low calcium levels must be carefully evaluated. One of these factors is drugs, in which case we are talking about drug-induced (DI) HCa. The list of drugs-inducers of DI HCa is quite extensive, but the leading role in this disorder is played by drugs for the treatment of osteoporosis, antineoplastic and antiepileptic drugs, as well as drugs for anti-tuberculosis therapy. When taking zoledronic acid, DI HCa is observed with a frequency of up to 39%. When taking imatinib, a targeted anticancer drug, a decrease in calcium levels was observed in 40% of cases. The pathophysiological mechanisms of DI HCa can be a decrease in bone resorption, a decrease in the concentration of vitamin D, inhibition of the action of parathyroid hormone and impaired calcium absorption. Risk factors in most cases of DI HCa are vitamin D deficiency and hypomagnesemia. An acute decrease in calcium levels leads to symptoms of neuromuscular excitability, abnormalities

on the electrocardiogram (ECG) and electroencephalogram (EEG). The basis for the treatment of DI HCa is the drug withdrawal and the appointment of calcium. It is also necessary to prescribe vitamin D. The main methods of prevention of DI HCa are to determine the level of calcium and vitamin D before starting therapy with culprit medication, and to correct its level. It is also important to prescribe additional amounts of calcium and vitamin D during therapy with such drugs. Awareness of the attending physicians about the problem of DI HCa, a thorough assessment of its risk factors and the prophylactic administration of calcium and vitamin D preparations will help to effectively prevent those serious complications resulting from a decrease in calcium levels in clinical practice.

Keywords: hypocalcemia, drug-induced hypocalcemia, drugs, adverse drug reaction, bisphosphonates

For citation: Listratov A.I., Ostroumova O.D., Klepikova M.V., Aleshchovich E.V. Drug-induced hypocalcemia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(14):164–175. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-164-175>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Кальций (Ca^{2+}) играет ключевую роль в большом числе фундаментальных биологических процессов: от его концентрации зависят проницаемость и электрическая активность мембран, сократимость мышечных клеток, многие другие физиологические процессы, Ca^{2+} является IV фактором свертывания крови [1]. Более чем 99% Ca^{2+} в организме в виде гидроксиапатита находится в костях, составляя их основу, а также являясь резервуаром, из которого Ca^{2+} может поступать в кровь. В сыворотке крови Ca^{2+} находится в 3 формах: связанный с белками, связанный с анионами, такими как фосфат, карбонат и оксалат, и ионизированный (свободный) Ca^{2+} . На долю Ca^{2+} , связанного с белками, приходится около 40% сывороточного Ca^{2+} , в связанном виде он неактивен и не используется тканями. В плазме крови Ca^{2+} связывается в основном с альбумином и глобулином, а в клетках – с кальмодулином [2]. Ca^{2+} , связанный с анионами, транспортируется по организму и абсорбируется тканями, его доля составляет около 9% сывороточного Ca^{2+} . Свободный Ca^{2+} , на долю которого приходится 51% сывороточного Ca^{2+} , исполняет основную биологическую роль [3]. Уровень общего Ca^{2+} в организме поддерживается на уровне 2,12–2,6 ммоль/л, уровень свободного – на уровне 1,16–1,31 ммоль/л [4].

Гипокальциемия (ГКа) – снижение уровня общего $\text{Ca}^{2+} < 2,12$ ммоль/л, ионизированного $\text{Ca}^{2+} < 1,16$ ммоль/л [5]. ГКа может случайно обнаруживаться при лабораторном исследовании, но может сопровождаться развитием клинической симптоматики и быть причиной возникновения жизнеугрожающих осложнений [6]. Острая ГКа может сопровождаться развитием таких симптомов, как судороги, нарушения ритма сердца, ларинго- и бронхоспазм [7]. Некорректное лечение острых состояний, вызванных ГКа, ассоциировано со значимым увеличением заболеваемости и смертности [5]. Следовательно, профилактика данного электролитного нарушения чрезвычайно важна. Для эффективной профилактики и этиотропного лечения ГКа врачам разных специальностей необходимо знать о модифицируемых этиологических факторах данного электролитного нарушения. К одним из таких факторов

относятся лекарственные средства (ЛС). В случае, когда ГКа возникает вследствие приема ЛС, применяется термин «лекарственно-индуцированная гипокальциемия» (ЛИ ГКа) [5].

КЛАССИФИКАЦИЯ

ГКа в целом классифицируется на группы в зависимости от этиологического фактора [8]:

■ Нарушение регуляции кальций-фосфор-магниевого обмена:

- дефицит паратиреоидного гормона (ПТГ);
- нарушение баланса других гормонов, регулирующих кальций-фосфор-магний обмен;

■ Функциональная гипокальциемия;

■ Токсигенная и ятрогенная гипокальциемия – к данной подгруппе и относится ЛИ ГКа.

В свою очередь, ЛИ ГКа подразделяется на [5]:

■ ГКа с низким уровнем ПТГ – перегрузка железом (например, при применении таких ЛС, как деферазирокс, цинакальцет);

■ ГКа с высоким уровнем ПТГ:

- ЛС с хелатирующими свойствами (этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), фоскарнет);
- ЛС, приводящие к резистентности к витамину D или его дефициту (фенитоин, карбамазепин, изониазид, теofilлин, рифампицин);
- ингибиторы резорбции костной ткани (бисфосфонаты, деносумаб);
- прочие ЛС.

ЛИ ГКа является довольно распространенной нежелательной реакцией (НР) целого ряда различных ЛС. Группы препаратов и отдельные ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИ ГКа, суммированы в *табл.* [3–49].

Уровни доказательности [30, р. 431–449]: А – данные одного или нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследований; В – данные проспективных наблюдательных исследований, когортных исследований, исследований по типу «случай – контроль», метаанализов и (или) постмаркетинговых исследований; С – данные одного или нескольких опубликованных отчетов о случаях или серии случаев.

● **Таблица.** Лекарственные средства, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной гипокальциемии [3–49]

● **Table.** Drugs associated with the development of drug-induced hypocalcemia [3–49]

ЛС	Частота (%)	Механизмы	Уровень доказательности
Ингибиторы костной резорбции			
Бисфосфонаты			
Памидроновая кислота	17	Снижение мобилизации Ca ²⁺ из костей, перераспределение Ca ²⁺ в костную ткань	В
Золедроновая кислота	39		В
Алендроновая кислота	Нет данных		С
Ризедроновая кислота	Нет данных		С
Корректоры метаболизма костной ткани			
Стронция ранелат	Нет данных	Снижение мобилизации Ca ²⁺ из костей	С
Антитела к RANKL			
Деносумаб	70	Снижение мобилизации Ca ²⁺ из костей	В
Противоопухолевые препараты			
Антиметаболиты			
5-Фторурацил	65	Снижение продукции кальцитриола	В
Препараты платины			
Цисплатин	6–20	Снижение продукции кальцитриола	В
Карбоплатин	16–31		В
Ингибиторы тирозинкиназ			
Иматиниб	40	Влияние на рецепторы тирозинкиназ в почечных канальцах, ингибирование остеокластов и активация остеобластов	С
Сорафениб	Нет данных	Предполагается аутоиммунное влияние на паращитовидные железы либо нарушение секреции ПТГ	С
Акситиниб	Нет данных		С
Эрлотиниб	Нет данных		С
Сунитиниб	Нет данных		С
Противоопухолевые средства растительного происхождения			
Винкристин	Нет данных	Нарушение внутриклеточного гомеостаза Ca ²⁺ вследствие повреждения микротрубочек	С
Винбластин	Нет данных		С
Эстрогены			
Эстрамустин	20	Ингибирование действия ПТГ на костную ткань	С
Противоопухолевые антибиотики			
Митрамицин	Нет данных	Ингибирование ПТГ, в т. ч. ингибирование костной резорбции, или резистентность к витамину D	С
Актиномицин	Нет данных	Ингибирование костной резорбции	С
Противоэпилептические препараты (3–30%)			
Карбамазепин	6	Индукция цитохромов P450, что приводит к увеличению метаболизма витамина D	С
Окскарбазепин	Нет данных		С
Фенитоин	Нет данных		С
Вальпроевая кислота	Нет данных	Повреждение канальцев, увеличение выведения Ca ²⁺ , связывание ионов Ca ²⁺ в плазме	С

● **Таблица (окончание).** Лекарственные средства, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной гипокальциемии [3–49]

● **Table (ending).** Drugs associated with the development of drug-induced hypocalcemia [3–49]

ЛС	Частота (%)	Механизмы	Уровень доказательности
Противотуберкулезные препараты			
Рифампицин	Нет данных	Индукция цитохромов P450, что приводит к увеличению метаболизма витамина D	C
Изониазид	Нет данных		C
Ингибиторы протонной помпы			
Лансопразол	Нет данных	Снижение всасывания Ca ²⁺	C
Эзомепразол	Нет данных		C
Омепразол	Нет данных	Снижение всасывания Ca ²⁺ , ингибирование костной резорбции	C
Кальцимиметики			
Цинакальцет	5	Снижение концентрации ПТГ	B
Противовирусные препараты			
Фоскарнет	Нет данных	Образование комплексов, в результате происходит связывание ионизированного Ca ²⁺	B
Глюкокортикоиды *			
Преднизолон	Нет данных	Снижение всасывания Ca ²⁺ , снижение реабсорбции Ca ²⁺	C
Метилпреднизолон	Нет данных		C
Аденозинергические средства			
Теofilлин	Нет данных	Повреждение канальцев, снижение реабсорбции Ca ²⁺	C
Петлевые диуретики			
Фуросемид *	Нет данных	Снижение реабсорбции Ca ²⁺ , увеличение концентрации белков, что ведет к связыванию Ca ²⁺	C
Противоанемические средства			
Внутривенные препараты железа	Нет данных	Снижение концентрации витамина D, гипопаратиреоз вследствие накопления Fe в паращитовидных железах	C
Противоподагрические средства			
Колхицин **	Нет данных	Ингибирование костной резорбции	C
Хелатирующие агенты			
Деферазирокс	Нет данных	Неизвестен, возможно, перераспределение Ca ²⁺ в костную ткань	C
Блокаторы кальциевых каналов			
Верапамил **	Нет данных	Не известен	C
Противогрибковые препараты			
Кетоконазол	Нет данных	Ингибирование синтеза витамина D	C

Примечание. * – только у пациентов с гипопаратиреозом, ** – только в случае передозировки. ЛС – лекарственное средство, ПТГ – паратиреоидный гормон, RANKL – лиганд рецептора активатора нуклеарного фактора κB (Receptor Activator of Nuclear Factor κB Ligand).

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

ГКа является распространенным дизэлектrolитным нарушением: она встречается с частотой 18% у всех госпитализированных пациентов и у 90% госпитализированных в отделения реанимации [31]. В связи с тем, что дифференциальный диагноз ЛИ ГКа довольно обширен, в литературе отсутствуют оценки распространенности ЛИ

ГКа в целом. Однако возможно оценить частоту снижения уровня Ca^{2+} на фоне приема конкретных препаратов. Так, на фоне приема препарата для лечения остеопороза, золедроновой кислоты, ГКа в одном из клинических исследований наблюдалась с частотой 39% [11]. На фоне применения деносуида – препарата, применяемого для лечения остеопороза у пациентов с метастазами в кости, – ГКа наблюдалась у 70% пациентов [13]. Частыми

препаратами-индукторами ЛИ ГКа являются противоопухолевые ЛС. Так, на фоне применения комбинации 5-фторурацила с лейковорином ГКа наблюдалась у 65% пациентов [32]. При применении карбоплатина частота ЛИ ГКа достигает 31% [33]. При использовании новых таргетных препаратов, таких как, например, иматиниб, ГКа наблюдалась в 40% случаев [34].

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

Снижение концентрации внеклеточного Ca^{2+} приводит к увеличению секреции ПТГ путем активации рецептора, чувствительного к Ca^{2+} , находящегося на клетках паращитовидных желез [35]. ПТГ, в свою очередь, увеличивает канальцевую реабсорбцию, увеличивает резорбцию Ca^{2+} из костей и стимулирует продукцию 1,25-дигидроксивитамина D3 [2]. Витамин D стимулирует всасывание Ca^{2+} в кишечнике, регулирует высвобождение ПТГ и опосредует ПТГ-индуцированную резорбцию [36]. Данные механизмы кальциевого гомеостаза, действуя совместно, восстанавливают уровень сывороточного Ca^{2+} до нормальных значений в случае его снижения. ГКа возникает, когда в результате нарушения какого-либо из перечисленных механизмов не происходит должного восстановления уровня Ca^{2+} через почки, кишечник или кости [2]. Препараты-индукторы ГКа могут влиять на каждый из путей поддержания гомеостаза Ca^{2+} .

Бисфосфонаты, препараты для лечения остеопороза, вызывают ГКа путем ингибирования резорбции костной ткани, опосредованную остеокластами. Данные ЛС влияют на дифференцировку остеокластов, их резорбтивную активность, продолжительность жизни, могут также изменять морфологию остеокластов и вызывать их апоптоз [37]. Бисфосфонат-индуцированное ингибирование остеокластов снижает мобилизацию Ca^{2+} , что приводит к ГКа. Кроме того, бисфосфонаты могут приводить к перераспределению Ca^{2+} в костную ткань в случае наличия большой популяции остеокластов, что наблюдается при метастазах в кости [38]. Также предполагается, что в случае метастазирования опухолевого процесса в кости происходит увеличение депонирования Ca^{2+} , а назначение бисфосфонатов ведет к дальнейшему снижению его уровня [9]. Еще одним препаратом для лечения остеопороза является деносумаб. Деносумаб-индуцированная ГКа также возникает путем нарушения резорбции Ca^{2+} . Данный препарат является антителом к RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor κB Ligand – лиганд рецептора активатора нуклеарного фактора κB), снижает количество активных остеокластов, путем блокады RANKL вызывает резистентность к ПТГ, что приводит к ГКа [39]. Однако ГКа, которая возникает вследствие нарушения резорбции Ca^{2+} из костей, наблюдается не только при применении препаратов для лечения остеопороза, но и на фоне приема ЛС из других групп. Так, эстрамустин, противоопухолевый препарат из группы эстрогенов, приводит к снижению уровня Ca^{2+} путем ингибирования действия ПТГ на костную ткань [40]. Другие противоопухолевые ЛС, такие как актиномицин и митрамицин,

также влияют на костную ткань и вызывают ГКа путем блокирования функции остеокластов, а также вызывая резистентность к ПТГ [41].

Витамин D играет важную роль в обмене Ca^{2+} , и целый ряд ЛС приводят к ГКа, вызывая его дефицит либо резистентность к данному витамину. Противозепилептические препараты, такие как фенитоин и карбамазепин, являются индукторами ферментов системы цитохромов. Активация данных ферментов приводит к увеличению превращения витамина D до неактивных метаболитов [42]. Таким же образом действуют противотуберкулезные препараты изониазид и рифампицин: при их применении наблюдается значимое снижение активных метаболитов витамина D, что приводит к ГКа [43].

Препараты могут влиять и на всасывание Ca^{2+} . Для абсорбции Ca^{2+} необходима кислая среда. Ахлоргидрия замедляет расщепление жиров, что необходимо для связывания Ca^{2+} и его всасывания в кишке. Следовательно, препараты из группы ингибиторов протонной помпы приводят к ГКа путем снижения продукции соляной кислоты в желудке и, как следствие, снижения всасывания Ca^{2+} [44]. В дополнение к данному механизму омепразол обладает свойством ингибирования костной резорбции, что также вносит вклад в ЛИ ГКа [45].

Уровень Ca^{2+} в плазме может снижаться из-за связывания ионизированного Ca^{2+} . Таким образом, к ГКа приводят такие препараты, как фоскарнет и вальпроевая кислота. Антивирусный препарат фоскарнет, который является аналогом пирофосфата, образует комплексные соединения с ионами Ca^{2+} , тем самым приводя к снижению ионизированного, но не общего Ca^{2+} [20]. Механизм действия противозепилептического препарата вальпроевой кислоты отличается от такового при применении других ЛС данной группы. Данный препарат не влияет на витамин D, однако его метаболиты являются анионами, которые связывают катионы Ca^{2+} в плазме, тем самым приводя к ГКа [46].

Петлевые диуретики влияют на еще один механизм поддержания гомеостаза Ca^{2+} . Реабсорбция Ca^{2+} в петле Генле происходит преимущественно пассивно и осуществляется по градиенту концентрации, создаваемому передвижением хлорида натрия. Следовательно, ингибирование реабсорбции хлорида натрия ведет к параллельному снижению реабсорбции Ca^{2+} . Кроме того, снижение объема циркулирующей крови на фоне приема диуретика увеличивает концентрацию сывороточных белков, тем самым повышая уровень связанного Ca^{2+} и снижая уровень ионизированного [47]. Однако необходимо отметить, что способность фуросемида приводить к снижению уровня Ca^{2+} в сыворотке путем увеличения его экскреции в норме компенсируется увеличением концентрации ПТГ [48]. Описанный механизм приводит к ГКа только у пациентов с гипопаратиреозом [49].

Следовательно, ЛС могут приводить к ГКа путем различных механизмов, влияя на все звенья поддержания гомеостаза Ca^{2+} в организме. Патофизиологические механизмы развития ГН на фоне отдельных классов препаратов и конкретных ЛС суммированы в *табл.*

ФАКТОРЫ РИСКА

Перед началом терапии препаратами-индукторами ГКа следует оценить наличие факторов риска данного электролитного нарушения и, если это возможно, скорректировать их. Особенно это важно для тех препаратов, которые широко применяются в клинической практике и для которых ГКа является частой НР, например, для бисфосфонатов. Знать о факторах риска и корректировать их необходимо для профилактики развития серьезных осложнений вследствие снижения уровня Ca^{2+} .

Доза препарата. Дозозависимый эффект наблюдается, например, в случае цисплатин-индуцированной ГКа [50]. Доза препарата также играет роль и для ГКа на фоне применения колхицина и верапамила (снижение уровня Ca^{2+} при приеме данных ЛС наблюдается только на фоне их передозировки) [25, 28].

Функция почек. Хроническая болезнь почек (ХБП) является фактором риска ГКа на фоне приема бисфосфонатов [9]. ХБП со снижением клиренса креатинина < 50 мл/мин также является независимым фактором риска развития ГКа при лечении деносумабом [51].

Дефицит витамина D. Учитывая важную роль данного витамина в метаболизме Ca^{2+} , гиповитаминоз D является фактором риска ГКа на фоне применения многих препаратов-индукторов. Риск ГКа в случае дефицита витамина D повышен при приеме бисфосфонатов, деносумаба [9, 52]. Фактором риска ГКа на фоне их применения является как исходно существовавший дефицит витамина D, так и отсутствие приема дополнительного количества этого витамина в виде добавок [52]. Гиповитаминоз D также является фактором риска ЛИ ГКа на фоне лечения изониазидом и рифампицином [17].

Сопутствующие заболевания. Коморбидные заболевания, имеющиеся у пациента, также вносят свой вклад в риск развития ЛИ ГКа. Так, например, мальнутриция и мальабсорбция являются факторами риска развития ГКа при применении бисфосфонатов [9].

Состояние костной ткани имеет значение для ГКа, индуцированной препаратами для лечения остеопороза. Высокая степень обновления костной ткани у пациентов с остеопорозом является значимым фактором риска снижения уровня Ca^{2+} на фоне применения деносумаба [52]. Метастазы в кости представляют собой фактор риска развития бисфосфонат-индуцированной ГКа [9].

Уровень ПТГ. Гипопаратиреоз является фактором риска снижения уровня Ca^{2+} на фоне применения фуросемида и глюкокортикоидов: в случае приема этих препаратов ЛИ ГКа возникает только у пациентов со сниженным уровнем ПТГ. Это объясняется тем, что при исходно нормальном уровне Ca^{2+} его снижение компенсируется вторичным повышением ПТГ, предотвращая развитие ЛИ ГКа [21, 49].

Гипомагниемия (ГМ). Снижение уровня магния играет значимую роль в контексте ГКа. ГМ приводит к снижению уровня Ca^{2+} путем нарушения высвобождения ПТГ и резистентности к ПТГ. Для бисфосфонат-индуцированной ГКа

снижение уровня магния является фактором риска [9]. В данной статье не будут рассматриваться ЛС, которые приводят к ГКа опосредованно – через ЛИ ГМ [53].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Клиническая картина. Часто ГКа диагностируется при рутинном лабораторном исследовании, а какие-либо клинические симптомы отсутствуют, но бывает, что при ГКа развиваются тяжелые, жизнеугрожающие состояния. Снижение уровня Ca^{2+} может быть как острым, так и хроническим. Хроническая ГКа часто бессимптомна [6]. Для понимания клинических проявлений данного нарушения важно помнить, что уровень Ca^{2+} во внеклеточной жидкости необходим, в частности, для нормального функционирования мышечной и нервной тканей. Следовательно, классическими симптомами ГКа являются проявления нервно-мышечной возбудимости – спазмы мышц, которые бывают очень болезненными и прогрессируют до тетании [6]. В тяжелых случаях появляется бронхо- и ларингоспазм. Пациенты часто предъявляют жалобы на онемение и покалывание в кончиках пальцев и в области вокруг рта. Данные симптомы купируются после восстановления уровня Ca^{2+} . В пользу наличия ГКа может свидетельствовать наличие симптомов Хвостека и Труссо [54].

Острая ГКа может проявляться также симптомами со стороны сердечно-сосудистой системы: снижение уровня Ca^{2+} может приводить к нарушениям сердечного ритма, в т. ч. жизнеугрожающим желудочковым аритмиям [55]. Редко могут появляться симптомы застойной сердечной недостаточности [56, 57]. В случаях умеренного снижения Ca^{2+} восстановление его уровня приводит к улучшению сердечного выброса и повышению толерантности к физическим нагрузкам [58].

Проявления хронической ГКа чрезвычайно разнообразны [59]. У пациентов могут развиваться неврологические осложнения, такие как кальцификация базальных ганглиев и других отделов мозга, экстрапиримидные симптомы [60]. Может встречаться судорожный синдром. Если пациент страдает эпилепсией, ГКа может понижать судорожный порог. Снижение уровня Ca^{2+} , индуцированное противоэпилептическими ЛС, может приводить к снижению порога судорожной готовности [42]. В случаях хронического снижения уровня ПТГ описаны появление психозов, нарушения поведения, снижение когнитивных функций. У пожилых людей ГКа может манифестировать дезориентацией и спутанностью сознания [61]. Описаны также формирование субкапсулярной катаракты и отек диска зрительного нерва [62].

Кроме того, могут встречаться поражения эпидермиса – сухость кожи, ломкость волос и ногтей, возможно появление алопеции. Другие кожные проявления включают в себя экзему, эксфолиативный дерматит, импетиго. Восстановление уровня Ca^{2+} также приводит к улучшению данных симптомов [7]. Нарушения функций гладкой мускулатуры в связи с ГКа могут проявляться дисфагией, болью в животе и одышкой [7].

Лабораторная диагностика. Помимо оценки общего и ионизированного Ca^{2+} , для диагностики ЛИ ГКа необходима оценка и других показателей. При применении одних ЛС возможна ЛИ ГКа на фоне низкого уровня ПТГ, при других – на фоне повышенного [5]. Следовательно, для определения этиологии ГКа, в т. ч. и ЛИ ГКа, необходимо определение ПТГ. Если на фоне ГКа уровень ПТГ повышен, то паращитовидные железы по механизму отрицательной обратной связи должным образом реагируют на снижение уровня Ca^{2+} . Повышение концентрации ПТГ и нормальная функция почек свидетельствуют о дефиците витамина D либо о нарушении всасывания Ca^{2+} [6]. Если уровень ПТГ низкий, значит, причиной снижения уровня Ca^{2+} является нарушение его секреции. Если на фоне ГКа уровень ПТГ в норме, причиной этого может являться ГМ. Повышение уровня щелочной фосфатазы может свидетельствовать об остеомалации на фоне дефицита витамина D либо о метастазах в кости [63]. Для подтверждения дефицита витамина D следует определить концентрацию 1,25-дигидроксивитамина D [64]. Также необходимо определять уровень магния, так как ГМ является фактором риска ЛИ ГКа для некоторых препаратов-индукторов последней, а без коррекции уровня магния крайне сложно восстановить уровень Ca^{2+} [6]. Необходимо также определение уровня других электролитов, в т. ч. фосфора [6]. Кроме того, необходимо оценивать лабораторные маркеры функции почек, особенно при терапии ЛС, применяемыми для лечения остеопороза.

В плане **инструментальной диагностики** ГКа необходимо выполнение электрокардиограммы (ЭКГ) и электроэнцефалограммы (ЭЭГ). В случае снижения уровня Ca^{2+} довольно часто встречается удлинение интервала QT на ЭКГ, примерно у половины пациентов также появляются изменения зубца T. Кроме того, ГКа может проявляться ЭКГ-признаками переднеперегородочного инфаркта миокарда в отсутствии такового [65]. Одновременно существующая ГМ может усиливать выраженность описанных изменений ЭКГ. Возможны также изменения на ЭЭГ: на начальных стадиях ГКа отмечается замедление фонового коркового ритма с преобладанием θ - и δ -активности. На ЭЭГ у пациентов с эпилептическими приступами вследствие ГКа могут выявляться комплексы «спайк – медленная волна» [66].

Для установления ЛИ генеза ГКа необходимо выявить причинно-следственную связь между приемом предполагаемого препарата-индуктора и фактом развития ГКа, с этой целью можно воспользоваться шкалой К. Наранхо (Наранжо) [67]. Очень важно тщательно и подробно собрать фармакологический анамнез с использованием специального алгоритма [30, р. 431–449, 68].

Дифференциальная диагностика. ЛИ ГКа необходимо дифференцировать с другими этиологическими факторами снижения уровня Ca^{2+} [6, 7]. Данные факторы, как и перечисленные выше ЛС, приводят к ГКа путем различных механизмов [7]:

- дефицит витамина D или резистентность к нему: синдром недостаточности питания, мальабсорбция, отсут-

ствие солнечного света, тяжелые заболевания печени (например, цирроз печени), в т. ч. с печеночной недостаточностью, ХБП;

- гипотиреоз, функциональный гипотиреоз вследствие ГМ;
- прочие причины: гиперфосфатемия вследствие ХБП либо острого почечного повреждения, лизиса опухоли, краш-синдрома, метастазы в кости, острый панкреатит, рабдомиолиз, синдром голодных костей (стойкая гипокальциемия и гипофосфатемия после хирургической или медикаментозной коррекции среднетяжелого или тяжелого гиперпаратиреоза у больных, у которых кости под влиянием избытка ПТГ усиленно высвобождали Ca^{2+} в сыворотку; синдром голодных костей наблюдался после паратиреоидэктомии, после трансплантации почки и редко у больных с терминальной стадией почечной недостаточности, получающих кальцимитетики).

ЛЕЧЕНИЕ

Если это возможно, следует отменить препарат-индуктор или снизить его дозу [69]. Далее тактика лечения зависит от симптомов, тяжести и темпов прогрессирования ГКа. Если предполагаются внутривенные инфузии, необходима госпитализация в отделение интенсивной терапии для кардиомониторинга и быстрого определения уровня ионизированного Ca^{2+} в динамике.

Острая ГКа может быть жизнеугрожающей, так как у таких пациентов наблюдаются тетания, судороги, нарушения сердечного ритма, ларинго- и бронхоспазм, нарушения сознания. Если у пациента имеются симптомы либо если уровень общего $\text{Ca}^{2+} < 1,9$ ммоль/л и (или) уровень ионизированного $\text{Ca}^{2+} < 1$ ммоль/л, следует начать внутривенную инфузию раствора Ca^{2+} [6, 70]. Предпочтительным является назначение кальция глюконата, так как кальция хлорид обладает раздражающим действием на окружающие ткани (1 или 2 ампулы 10%-го глюконата кальция разводятся в 50–100 мл 5%-й декстрозы, инфузия продолжается в течение 5–10 мин). Чтобы не допустить связывания Ca^{2+} , следует избегать одновременного назначения фосфатов и бикарбонатов. В дополнение возможно пероральное назначение Ca^{2+} и витамина D в виде добавок [6]. Следует также скорректировать ГМ в случае ее наличия [64]. Необходимо отметить, что быстрая коррекция уровня Ca^{2+} может приводить к аритмиям [5]. Поэтому необходим кардиомониторинг, особенно у пациентов, получающих дигоксин. Уровень Ca^{2+} во время инфузии следует определять каждые 1–2 ч [64].

Хроническая ГКа. Основой лечения являются отмена препарата-индуктора или снижение его дозы, назначение препаратов Ca^{2+} перорально, витамина D и его метаболитов и коррекция ГМ. Препаратами выбора являются кальция карбонат и кальция цитрат [71]. Необходимо принимать от 1 до 2 г элементарного кальция 3 раза в сутки [64]. Асимптомные изменения на ЭКГ нормализуются после приема Ca^{2+} и назначения кальцитриола [72]. К наиболее часто используемым активным метаболитам / аналогам витамина D относят альфакальцидол и кальци-

триол. Эффективность кальцитриола примерно вдвое выше, чем альфакальцидола. Среднетерапевтические дозы кальцитриола составляют 0,25–2,0 мкг в сутки, альфакальцидола – 0,5–4,0 мкг в сутки [73]. Пациентам с гипопаратиреозом, в т. ч. ЛИ, рекомендуется использовать диету с высоким потреблением кальцийсодержащих продуктов.

Также возможно назначение тиазидных диуретиков: они снижают экскрецию Ca^{2+} с мочой, увеличивая его реабсорбцию в дистальных извитых канальцах [64]. Петлевых диуретиков следует избегать.

ПРОФИЛАКТИКА

Существуют меры профилактики ЛИ ГКа, ассоциированной с приемом отдельных ЛС. Например, они разработаны для профилактики бисфосфонат-индуцированной ГКа [9]. К таковым относятся определение уровня Ca^{2+} перед началом терапии препаратами данной группы и в течение первой недели после завершения приема препарата. Перед началом терапии бисфосфонатами необходимы коррекция уровня Ca^{2+} , а также восстановление уровня магния и витамина D в случае их снижения, оценка функции почек. Схожие методы профилактики разработаны для деносумаб-индуцированной ГКа. FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) рекомендует назначать 1000 мг Ca^{2+} и 400 МЕ витамина D в сутки в течение периода лечения данным ЛС, а перед началом терапии скорректировать исходно существующую ГКа¹. До лечения противотуберкулезными средствами изониазидом и рифампицином рекомендуется определять уровень витамина D, в случае его дефицита назначить соответствующие пищевые добавки на время лечения указанными препаратами

¹ U.S. Food and Drug Administration / Center for Drug Evaluation and Research. Prolia (denosumab). 2011. available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125320s5s6lbl.pdf.

с одновременным мониторингом уровня витамина D, после завершения курса лечения противотуберкулезными препаратами также следует оценить уровень Ca^{2+} [74]. Мониторинг уровня Ca^{2+} и витамина D₃ рекомендуется как во время терапии окскарбазепином, так и после ее завершения [75].

Для профилактики ЛИ ГКа и ее тяжелых осложнений необходимо помнить о данной НР, оценивать факторы риска ее развития у тех пациентов, которые получают препараты-индукторы, по возможности их устранить. Также важно определять уровень Ca^{2+} и витамина D перед началом терапии и во время нее, назначать соответствующие пищевые добавки, если это необходимо. Следует внимательно оценивать жалобы пациента, особенно те, которые свидетельствуют о повышенной нервно-мышечной возбудимости в связи со снижением уровня Ca^{2+} . Указанные меры будут способствовать эффективной профилактике тех тяжелых осложнений, к которым может приводить ЛИ ГКа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГКа – одно из значимых дизэлектrolитных нарушений в клинической практике. Для ГКа характерны такие серьезные осложнения, как тетания, судороги, желудочковые аритмии. Одной из причин снижения уровня Ca^{2+} является прием ряда ЛС. Для профилактики данных осложнений у пациентов, принимающих препараты-индукторы ЛИ ГКа, необходимы оценка факторов риска, мониторинг уровня Ca^{2+} и витамина D во время лечения и иногда после его завершения назначение пищевых добавок, содержащих Ca^{2+} и витамин D. Указанные меры вместе с информированием практикующих врачей о данной проблеме будут способствовать эффективной профилактике ЛИ ГКа.

Поступила / Received 24.08.2021
Поступила после рецензирования / Revised 08.09.2021
Принята в печать / Accepted 09.09.2021

Список литературы

- Kleeman C.R., Massry S.G., Coburn J.W. The Clinical Physiology of Calcium Homeostasis, Parathyroid Hormone, and Calcitonin. I. *Calif Med.* 1971;114(3):16–43. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1501893/>.
- Boden S.D., Kaplan F.S. Calcium Homeostasis. *Orthop Clin North Am.* 1990;21(1):31–42. [https://doi.org/10.1016/s0030-5898\(20\)31563-7](https://doi.org/10.1016/s0030-5898(20)31563-7).
- Murphy E., Williams G. Hypocalcaemia. *Medicine (Baltimore).* 2009;37(9):465–468. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2009.06.003>.
- Byrnes M.C., Huynh K., Helmer S.D., Stevens C., Dort J.M., Smith R.S. A Comparison of Corrected Serum Calcium Levels to Ionized Calcium Levels among Critically Ill Surgical Patients. *Am J Surg.* 2005;189(3):310–314. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2004.11.017>.
- Liamis G., Milionis H.J., Elisaf M. A Review of Drug-Induced Hypocalcemia. *J Bone Miner Metab.* 2009;27(6):635–642. <https://doi.org/10.1007/s00774-009-0119-x>.
- Cooper M.S., Gittoes N.J. Diagnosis and Management of Hypocalcaemia. *BMJ.* 2008;336(7656):1298–1302. <https://doi.org/10.1136/bmj.39582.589433.BE>.
- Schäfer A.L., Shoback D. 71. Hypocalcemia: Definition, Etiology, Pathogenesis, Diagnosis and Management. In: Rosen C.J. (ed.). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 8th ed. Wiley and Sons; 2013, pp. 572–578. <https://doi.org/10.1002/9781118453926.ch71>.
- Carroll R., Matfin G. Endocrine and Metabolic Emergencies: Hypocalcaemia. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2010;1(1):29–33. <https://doi.org/10.1177/2042018810366494>.
- Kreutle V., Blum C., Meier C., Past M., Müller B., Schütz P., Borm K. Bisphosphonate Induced Hypocalcaemia – Report of Six Cases and Review of the Literature. *Swiss Med Wkly.* 2014;144:w13979. <https://doi.org/10.4414/smww.2014.13979>.
- Conte P.F., Latreille J., Mauriac L., Calabresi F., Santos R., Campos D. et al. Delay in Progression of Bone Metastases in Breast Cancer Patients Treated with Intravenous Pamidronate: Results from a Multinational Randomized Controlled Trial. The Aredia Multinational Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 1996;14(9):2552–2559. <https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.9.2552>.
- Kohno N., Aogi K., Minami H., Nakamura S., Asaga T., Iino Y. et al. Zoledronic Acid Significantly Reduces Skeletal Complications Compared with Placebo in Japanese Women with Bone Metastases from Breast Cancer: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3314–3321. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.116>.
- Marx D., Rahimnejad Yazdi A., Papini M., Towler M. A Review of the Latest Insights into the Mechanism of Action of Strontium in Bone. *Bone Rep.* 2020;12:100273. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2020.100273>.

13. Autio K.A., Farooki A., Glezerman I.G., Chan A., Schneider C.W., Barr H.C. et al. Severe Hypocalcemia Associated With Denosumab in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Risk Factors and Precautions for Treating Physicians. *Clin Genitourin Cancer*. 2015;13(4):e305–e309. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2014.11.008>.
14. Berardi R., Santoni M., Rinaldi S., Nunzi E., Smerilli A., Caramanti M. et al. Risk of Hyponatremia in Cancer Patients Treated with Targeted Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *PLoS ONE*. 2016;11(5):e0152079. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152079>.
15. Park D.S., Vassilopoulou Sellin R., Tu S. Estramustine-Related Hypocalcemia in Patients with Prostate Carcinoma and Osteoblastic Metastases. *Urology*. 2001;58(1):105. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(01\)01119-0](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(01)01119-0).
16. Erbayat Altay E., Serdaroğlu A., Tümer L., Gücüyener K., Hasanoğlu A. Evaluation of Bone Mineral Metabolism in Children Receiving Carbamazepine and Valproic Acid. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13(7):933–939. <https://doi.org/10.1515/jpem.2000.13.7.933>.
17. Burgner D., Scholvinck E., Coren M., Walters S. Chalk and Cheese: Symptomatic Hypocalcaemia during Paediatric Anti-Tuberculous Therapy. *Infect*. 2004;49(2):169–171. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2003.11.012>.
18. Milman S., Epstein E.J. Proton Pump Inhibitor-Induced Hypocalcemic Seizure in a Patient with Hypoparathyroidism. *Endocr Pract*. 2011;17(1):104–107. <https://doi.org/10.4158/EP10241.CR>.
19. Yang Y.X. Chronic Proton Pump Inhibitor Therapy and Calcium Metabolism. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012;14(6):473–479. <https://doi.org/10.1007/s11894-012-0290-4>.
20. Jacobson M.A., Gambertoglio J.G., Aweeka F.T., Causey D.M., Portale A.A. Fosarnet-Induced Hypocalcemia and Effects of Fosarnet on Calcium Metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72(5):1130–1135. <https://doi.org/10.1210/jcem-72-5-1130>.
21. Oikonomou D., Laina A., Xydaki A., Christopoulos C. Steroid-Induced Hypocalcaemia with Tetany in a Patient with Hypoparathyroidism. *BMJ Case Rep*. 2014;bcr2014207562. <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-207562>.
22. Fortenbery E.J., McDermott M.T., Duncan W.E. Effect of Theophylline on Calcium Metabolism and Circulating Vitamin D Metabolites. *J Bone Miner Res*. 1990;5(4):321–324. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650050403>.
23. Lee C.T., Chen H.C., Lai L.W., Yong K.C., Lien Y.H. Effects of Furosemide on Renal Calcium Handling. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007;293(4):F1231–F1237. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00038.2007>.
24. Schaefer B., Meindl E., Wagner S., Tilg H., Zoller H. Intravenous Iron Supplementation Therapy. *Mol Aspects Med*. 2020;75:100862. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2020.100862>.
25. Frayha R.A., Tabbara Z., Berbir N. Acute Colchicine Poisoning Presenting as Symptomatic Hypocalcaemia. *Br J Rheumatol*. 1984;23(4):292–295. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/23.4.292>.
26. Ohya K., Ogura H. The Effects of Colchicine or Vinblastine on the Blood Calcium Level in Rats. *Eur J Pharmacol*. 1993;248(2):111–119. [https://doi.org/10.1016/0926-6917\(93\)90032-L](https://doi.org/10.1016/0926-6917(93)90032-L).
27. Yusuf B., McPhedran P., Brewster U.C. Hypocalcemia in a Dialysis Patient Treated with Deferasirox for Iron Overload. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(3):587–590. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.03.034>.
28. Price D., Radke J., Albertson T. Hypocalcaemia after an Occult Calcium Channel Blocker Overdose: A Case Report and Literature Review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;114(2):217–221. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12121>.
29. Adams J.S., Sharma O.P., Diz M.M., Endres D.B. Ketoconazole Decreases the Serum 1,25-Dihydroxyvitamin D and Calcium Concentration in Sarcoidosis-Associated Hypercalcaemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70(4):1090–1095. <https://doi.org/10.1210/jcem-70-4-1090>.
30. Tisdale J.E., Miller D.A. *Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management*. 3rd ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018. 1400 p.
31. Zaloga G.P. Hypocalcemia in Critically Ill Patients. *Crit Care Med*. 1992;20(1):9. <https://doi.org/10.1097/00003246-199202000-00014>.
32. Kido Y., Okamura T., Tomikawa M., Yamamoto M., Shiraiishi M., Okada Y. et al. Hypocalcemia Associated with 5-Fluorouracil and Low Dose Leucovorin in Patients with Advanced Colorectal or Gastric Carcinomas. *Cancer*. 1996;78(8):1794–1797. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8859194/>.
33. Yeung S.C.J., Escalante C.P. Oncologic Emergencies. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 2017;1–21. <https://doi.org/10.1002/9781119000822.hfcm141>.
34. Zekri J.M., Robinson M.H., Woll P.J. Relative Hypocalcaemia and Muscle Cramps in Patients Receiving Imatinib for Gastrointestinal Stromal Tumour. *Sarcoma*. 2006;1(1):48948. <https://doi.org/10.1155/SRCM/2006/48948>.
35. Carmeliet G., Van Cromphaut S., Daci E., Maes C., Bouillon R. Disorders of Calcium Homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2003;17(4):529–546. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2003.08.001>.
36. Brown A.J., Dusso A., Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol*. 1999;277(2):F157–F175. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1999.277.2.F157>.
37. Russell R.G., Xia Z., Dunford J.E., Oppermann U., Kwaasi A., Philippa A.H. et al. Bisphosphonates: An Update on Mechanisms of Action and How These Relate to Clinical Efficacy. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1117:209–257. <https://doi.org/10.1196/annals.1402.089>.
38. Ho J.W. Bisphosphonate Stimulation of Osteoblasts and Osteoblastic Metastasis as a Mechanism of Hypocalcaemia. *Med Hypotheses*. 2012;78(3):377–379. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.12.002>.
39. Lacey D.L., Boyle W.J., Simonet W.S., Kostenuik P.J., Dougall W.C., Sullivan J.K. et al. Bench to Bedside: Elucidation of the OPG-RANK-RANKL Pathway and the Development of Denosumab. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(5):401–419. <https://doi.org/10.1038/nrd3705>.
40. Webster R., Sheriff S., Farouki R., Siddiqui F., Hawse J.R., Amlal H. Klotho/Fibroblast Growth Factor 23- and PTH-Independent Estrogen Receptor- α -Mediated Direct Downregulation of NaPi-IIa by Estrogen in the Mouse Kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;311(2):F249–F259. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00542.2015>.
41. Reyes E.L., Talley R.W. The Hypocalcemic Effects of Actinomycin F and Mithramycin. *Henry Ford Hosp Med J*. 1970;18(2):115–120. Available at: <https://scholarlycommons.henryford.com/hfmedjournal/vol18/iss2/6/>.
42. Ali F.E., Al-Bustan M.A., Al-Busairi W.A., Al-Mulla F.A. Loss of Seizure Control due to Anticonvulsant-Induced Hypocalcaemia. *Ann Pharmacother*. 2004;38(6):1002–1005. <https://doi.org/10.1345/aph.1D467>.
43. Davies P.D., Brown R.C., Church H.A., Woodhead J.S. The Effect of Anti-Tuberculosis Chemotherapy on Vitamin D and Calcium Metabolism. *Tubercle*. 1987;68(4):261–266. [https://doi.org/10.1016/0041-3879\(87\)90066-3](https://doi.org/10.1016/0041-3879(87)90066-3).
44. Subbiah V., Tayek J.A. Tetany Secondary to the Use of a Proton-Pump Inhibitor. *Ann Intern Med*. 2002;137(3):219. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-3-200208060-00024>.
45. Tuukkanen J., Väänänen H.K. Omeprazole, a Specific Inhibitor of H⁺-K⁺-ATPase, Inhibits Bone Resorption *in vitro*. *Calcif Tissue Int*. 1986;38(2):123–125. <https://doi.org/10.1007/BF02556841>.
46. Kulak C.A., Borba V.Z., Bilezikian J.P., Silvado C.E., Paola L., Boguszewski C.L. Bone Mineral Density and Serum Levels of 25 OH Vitamin D in Chronic Users of Antiepileptic Drugs. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62(4):940–948. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2004000600003>.
47. Rose B.D. Diuretics. *Kidney Int*. 1991;39(2):336–352. <https://doi.org/10.1038/ki.1991.43>.
48. Coe F.L., Canterbury J.M., Firpo J.J., Reiss E. Evidence for Secondary Hyperparathyroidism in Idiopathic Hypercalcaemia. *J Clin Invest*. 1973;52(1):134–142. <https://doi.org/10.1172/JCI107156>.
49. Gabow P.A., Hanson T.J., Popovtzer M.M., Schrier R.W. Furosemide-Induced Reduction in Ionized Calcium in Hypoparathyroid Patients. *Ann Intern Med*. 1977;86(5):579–581. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-86-5-579>.
50. Arany I., Safirstein R.L. Cisplatin Nephrotoxicity. *Semin Nephrol*. 2003;23(5):460–464. [https://doi.org/10.1016/s0270-9295\(03\)00089-5](https://doi.org/10.1016/s0270-9295(03)00089-5).
51. Okada N., Kawazoe K., Teraoka K., Kujime T., Abe M., Shinohara Y., Minakuchi K. Identification of the Risk Factors Associated with Hypocalcemia Induced by Denosumab. *Biol Pharm Bull*. 2013;36(10):1622–1626. <https://doi.org/10.1248/bpb.13-00496>.
52. Ishikawa K., Nagai T., Tsuchiya K., Oshita Y., Kuroda T., Ito H. et al. High Bone Turnover Status as a Risk Factor in Symptomatic Hypocalcemia Following Denosumab Treatment in a Male Patient with Osteoporosis. *Clin Interv Aging*. 2018;13:1929–1934. <https://doi.org/10.2147/CIA.S180614>.
53. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Клепикова М.В. Лекарственно-индуцированный дефицит электролитов. Часть 2. Лекарственно-индуцированная гипомagneмия. *РМЖ*. 2020;1(2):36–48. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/lekarsvenno-inducirovannyj_deficit_elektrolitov_Chasty_2_Lekarsvenno-inducirovannaya_gipomagneimiya/.
54. Mohebbi M.R., Rosenkrans K.A., Jung M.J. Chvostek's and Trousseau's Signs in a Case of Hypoparathyroidism. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(5):970. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/5592.2992>.
55. Cecchi E., Grossi F., Rossi M., Giglioli C., De Feo M.L. Severe Hypocalcemia and Life-Threatening Ventricular Arrhythmias: Case Report and Proposal of a Diagnostic and Therapeutic Algorithm. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2015;12(3):265–268. <https://doi.org/10.11138/cmbm/2015.12.3.265>.
56. Kudoh C., Tanaka S., Marusaki S., Takahashi N., Miyazaki Y., Yoshioka N. et al. Hypocalcemic Cardiomyopathy in a Patient with Idiopathic Hypoparathyroidism. *Intern Med*. 1992;31(4):561–568. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.31.561>.
57. Suzuki T., Ikeda U., Fujikawa H., Saito K., Shimada K. Hypocalcemic Heart Failure: A Reversible Form of Heart Muscle Disease. *Clin Cardiol*. 1998;21(3):227–228. <https://doi.org/10.1002/clc.4960210319>.
58. Wong C.K., Lau C.P., Cheng C.H., Leung W.H., Freedman B. Hypocalcemic Myocardial Dysfunction: Short- and Long-Term Improvement with Calcium Replacement. *Am Heart J*. 1990;120(2):381–386. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(90\)90083-a](https://doi.org/10.1016/0002-8703(90)90083-a).
59. Bilezikian J.P., Khan A., Potts J.T., Brandi M.L., Clarke B.L., Shoback D. et al. Hypoparathyroidism in the Adult: Epidemiology, Diagnosis, Pathophysiology, Target-Organ Involvement, Treatment, and Challenges for Future Research. *J Bone Miner Res*. 2011;26(10):2317–2337. <https://doi.org/10.1002/jbmr.485>.
60. Illum F., Dupont E. Prevalences of CT-Detected Calcification in the Basal Ganglia in Idiopathic Hypoparathyroidism and Pseudohypoparathyroidism. *Neuroradiology*. 1985;27(1):32–37. <https://doi.org/10.1007/BF00342514>.

61. Velasco PJ., Manshadi M., Breen K., Lippmann S. Psychiatric Aspects of Parathyroid Disease. *Psychosomatics*. 1999;40(6):486–490. [https://doi.org/10.1016/s0033-3182\(99\)71186-2](https://doi.org/10.1016/s0033-3182(99)71186-2).
62. Ayuk J., Matthews T., Tayebjee M., Gittoes NJ. A Blind Panic. *Lancet*. 2001;357(9264):1262. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04408-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04408-1).
63. Belkhouribchia J., Bravenboer B., Meuwissen M., Velkeniers B. Osteomalacia with Low Alkaline Phosphatase: A Not So Rare Condition with Important Consequences. *BMJ Case Rep*. 2016;bcr2015212827. <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-212827>.
64. Shoback D. Clinical Practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 2008;359(4):391–403. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp0803050>.
65. Rallidis L.S., Gregoropoulos P.P., Papasteriadis E.G. A Case of Severe Hypocalcaemia Mimicking Myocardial Infarction. *Int J Cardiol*. 1997;61(1):89–91. [https://doi.org/10.1016/s0167-5273\(97\)00124-1](https://doi.org/10.1016/s0167-5273(97)00124-1).
66. Nardone R., Brigo F., Trinka E. Acute Symptomatic Seizures Caused by Electrolyte Disturbances. *J Clin Neurol*. 2016;12(1):21–33. <https://doi.org/10.3988/jcn.2016.12.1.21>.
67. Naranjo CA., Busto U., Sellers E.M., Sandor P., Ruiz I., Roberts E.A. et al. A Method for Estimating the Probability of Adverse Drug Reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239–245. <https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154>.
68. Сычев Д.А., Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Кочетков А.И., Остроумова Т.М., Клепикова М.В. и др. Лекарственно-индуцированные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактике. Фармаконадзор. *Фарматека*. 2020;6(1):113–126. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.6.113-126>.
69. Bushinsky D.A., Monk R.D. Electrolyte Quintet: Calcium. *Lancet*. 1998;352(9124):306–311. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)12331-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)12331-5).
70. Dickerson R.N. Treatment of Hypocalcemia in Critical Illness – part 1. *Nutrition*. 2007;23(4):358–361. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2007.01.011>.
71. Harvey J.A., Zobitz M.M., Pak C.Y. Dose Dependency of Calcium Absorption: A Comparison of Calcium Carbonate and Calcium Citrate. *J Bone Miner Res*. 1988;3(3):253–258. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650030303>.
72. Eryol N.K., Colak R., Ozdoğru I., Tanrıverdi F., Unal S., Topsakal R. et al. Effects of Calcium Treatment on QT Interval and QT Dispersion in Hypocalcemia. *Am J Cardiol*. 2003;91(6):750–752. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(02\)03423-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)03423-9).
73. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., Андреева Е.Н., Бельцевич Д.Г., Еремкина А.К. и др. *Гипопаратиреоз: клинические рекомендации*. М.; 2019. 86 с. Режим доступа: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recommendations/kr_hypo_09.12.2019.pdf.
74. Wilkinson R.J., Llewellyn M., Toossi Z., Patel P., Pasvol G., Lalvaniet A. et al. Influence of Vitamin D Deficiency and Vitamin D Receptor Polymorphisms on Tuberculosis among Gujarati Asians in west London: A Case-Control Study. *Lancet*. 2000;355(9204):618–621. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)02301-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)02301-6).
75. Aksoy D., Güveli B.T., Ak P.D., Sari H., Ataklı D., Arpacı B. Effects of Oxcarbazepine and Levetiracetam on Calcium, Ionized Calcium, and 25-OH Vitamin-D3 Levels in Patients with Epilepsy. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2016;14(1):74–78. <https://doi.org/10.9758/cpn.2016.14.1.74>.

References

1. Kleeman C.R., Massry S.G., Coburn J.W. The Clinical Physiology of Calcium Homeostasis, Parathyroid Hormone, and Calcitonin. I. *Calif Med*. 1971;114(3):16–43. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1501893/>.
2. Boden S.D., Kaplan F.S. Calcium Homeostasis. *Orthop Clin North Am*. 1990;21(1):31–42. [https://doi.org/10.1016/s0030-5898\(20\)31563-7](https://doi.org/10.1016/s0030-5898(20)31563-7).
3. Murphy E., Williams G. Hypocalcaemia. *Medicine (Baltimore)*. 2009;37(9):465–468. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2009.06.003>.
4. Byrnes M.C., Huynh K., Helmer S.D., Stevens C., Dort J.M., Smith R.S. A Comparison of Corrected Serum Calcium Levels to Ionized Calcium Levels among Critically Ill Surgical Patients. *Am J Surg*. 2005;189(3):310–314. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2004.11.017>.
5. Liamis G., Milionis H.J., Elisaf M. A Review of Drug-Induced Hypocalcemia. *J Bone Miner Metab*. 2009;27(6):635–642. <https://doi.org/10.1007/s00774-009-0119-x>.
6. Cooper M.S., Gittoes N.J. Diagnosis and Management of Hypocalcaemia. *BMJ*. 2008;336(7656):1298–1302. <https://doi.org/10.1136/bmj.39582.589433.BE>.
7. Schafer A.L., Shoback D. 71. Hypocalcemia: Definition, Etiology, Pathogenesis, Diagnosis and Management. In: Rosen C.J. (ed.). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 8th ed. Wiley and Sons; 2013, pp. 572–578. <https://doi.org/10.1002/9781118453926.ch71>.
8. Carroll R., Matfin G. Endocrine and Metabolic Emergencies: Hypocalcaemia. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2010;1(1):29–33. <https://doi.org/10.1177/2042018810366494>.
9. Kreutle V., Blum C., Meier C., Past M., Müller B., Schütz P., Borm K. Bisphosphonate Induced Hypocalcaemia – Report of Six Cases and Review of the Literature. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w13979. <https://doi.org/10.4414/SMW.2014.13979>.
10. Conte P.F., Latreille J., Mauriac L., Calabresi F., Santos R., Campos D. et al. Delay in Progression of Bone Metastases in Breast Cancer Patients Treated with Intravenous Pamidronate: Results from a Multinational Randomized Controlled Trial. The Aredia Multinational Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 1996;14(9):2552–2559. <https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.9.2552>.
11. Kohno N., Aogi K., Minami H., Nakamura S., Asaga T., Iino Y. et al. Zoledronic Acid Significantly Reduces Skeletal Complications Compared with Placebo in Japanese Women with Bone Metastases from Breast Cancer: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3314–3321. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.116>.
12. Marx D., Rahimnejad Yazdi A., Papini M., Towler M. A Review of the Latest Insights into the Mechanism of Action of Strontium in Bone. *Bone Rep*. 2020;12:100273. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2020.100273>.
13. Autio K.A., Farooki A., Glezerman I.G., Chan A., Schneider C.W., Barr H.C. et al. Severe Hypocalcemia Associated With Denosumab in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Risk Factors and Precautions for Treating Physicians. *Clin Genitourin Cancer*. 2015;13(4):e305–e309. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2014.11.008>.
14. Berardi R., Santoni M., Rinaldi S., Nunzi E., Smerilli A., Caramanti M. et al. Risk of Hyponatremia in Cancer Patients Treated with Targeted Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *PLoS ONE*. 2016;11(5):e0152079. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152079>.
15. Park D.S., Vassilopoulou Sellin R., Tu S. Estramustine-Related Hypocalcemia in Patients with Prostate Carcinoma and Osteoblastic Metastases. *Urology*. 2001;58(1):105. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(01\)01119-0](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(01)01119-0).
16. Erbayat Altay E., Serdaroglu A., Tümer L., Gücüyener K., Hasanoğlu A. Evaluation of Bone Mineral Metabolism in Children Receiving Carbamazepine and Valproic Acid. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13(7):933–939. <https://doi.org/10.1515/jpem.2000.13.7.933>.
17. Burgner D., Scholvinck E., Coren M., Walters S. Chalk and Cheese: Symptomatic Hypocalcaemia during Paediatric Anti-Tuberculous Therapy. *J Infect*. 2004;49(2):169–171. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2003.11.012>.
18. Milman S., Epstein E.J. Proton Pump Inhibitor-Induced Hypocalcemic Seizure in a Patient with Hypoparathyroidism. *Endocr Pract*. 2011;17(1):104–107. <https://doi.org/10.4158/EP10241.CR>.
19. Yang Y.X. Chronic Proton Pump Inhibitor Therapy and Calcium Metabolism. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012;14(6):473–479. <https://doi.org/10.1007/s11894-012-0290-4>.
20. Jacobson M.A., Gambertoglio J.G., Aweeka F.T., Causey D.M., Portale A.A. Fosarnet-Induced Hypocalcemia and Effects of Fosarnet on Calcium Metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72(5):1130–1135. <https://doi.org/10.1210/jcem-72-5-1130>.
21. Oikonomou D., Laina A., Xydaki A., Christopoulos C. Steroid-Induced Hypocalcaemia with Tetany in a Patient with Hypoparathyroidism. *BMJ Case Rep*. 2014;bcr2014207562. <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-207562>.
22. Fortenberry E.J., McDermott M.T., Duncan W.E. Effect of Theophylline on Calcium Metabolism and Circulating Vitamin D Metabolites. *J Bone Miner Res*. 1990;5(4):321–324. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650050403>.
23. Lee C.T., Chen H.C., Lai L.W., Yong K.C., Lien Y.H. Effects of Furosemide on Renal Calcium Handling. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007;293(4):F1231–F1237. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00038.2007>.
24. Schaefer B., Meindl E., Wagner S., Tilg H., Zoller H. Intravenous Iron Supplementation Therapy. *Mol Aspects Med*. 2020;75:100862. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2020.100862>.
25. Frayha R.A., Tabbara Z., Berbir N. Acute Colchicine Poisoning Presenting as Symptomatic Hypocalcaemia. *Br J Rheumatol*. 1984;23(4):292–295. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/23.4.292>.
26. Ohya K., Ogura H. The Effects of Colchicine or Vinblastine on the Blood Calcium Level in Rats. *Eur J Pharmacol*. 1993;248(2):111–119. [https://doi.org/10.1016/0926-6917\(93\)90032-L](https://doi.org/10.1016/0926-6917(93)90032-L).
27. Yusuf B., McPhedran P., Brewster U.C. Hypocalcemia in a Dialysis Patient Treated with Deferasirox for Iron Overload. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(3):587–590. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.03.034>.
28. Price D., Radke J., Albertson T. Hypocalcaemia after an Occult Calcium Channel Blocker Overdose: A Case Report and Literature Review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;114(2):217–221. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12121>.
29. Adams J.S., Sharma O.P., Diz M.M., Endres D.B. Ketoconazole Decreases the Serum 1,25-Dihydroxyvitamin D and Calcium Concentration in Sarcoidosis-Associated Hypercalcaemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70(4):1090–1095. <https://doi.org/10.1210/jcem-70-4-1090>.
30. Tisdale J.E., Miller D.A. *Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management*. 3rd ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018. 1400 p.

31. Zaloga G.P. Hypocalcemia in Critically Ill Patients. *Crit Care Med*. 1992;20(1):9. <https://doi.org/10.1097/00003246-199202000-00014>.
32. Kido Y., Okamura T., Tomikawa M., Yamamoto M., Shiraishi M., Okada Y. et al. Hypocalcemia Associated with 5-Fluorouracil and Low Dose Leucovorin in Patients with Advanced Colorectal or Gastric Carcinomas. *Cancer*. 1996;78(8):1794–1797. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8859194/>.
33. Yeung S.C.J., Escalante C.P. Oncologic Emergencies. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 2017;1–21. <https://doi.org/10.1002/9781119000822.hfcm141>.
34. Zekri J.M., Robinson M.H., Woll P.J. Relative Hypocalcaemia and Muscle Cramps in Patients Receiving Imatinib for Gastrointestinal Stromal Tumour. *Sarcoma*. 2006;(1):48948. <https://doi.org/10.1155/SRCM/2006/48948>.
35. Carmeliet G., Van Cromphaut S., Daci E., Maes C., Bouillon R. Disorders of Calcium Homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2003;17(4):529–546. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2003.08.001>.
36. Brown A.J., Dusso A., Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol*. 1999;277(2):F157–F175. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1999.277.2.F157>.
37. Russell R.G., Xia Z., Dunford J.E., Oppermann U., Kwaasi A., Philippa A.H. et al. Bisphosphonates: An Update on Mechanisms of Action and How These Relate to Clinical Efficacy. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1117:209–257. <https://doi.org/10.1196/annals.1402.089>.
38. Ho J.W. Bisphosphonate Stimulation of Osteoblasts and Osteoblastic Metastasis as a Mechanism of Hypocalcaemia. *Med Hypotheses*. 2012;78(3):377–379. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.12.002>.
39. Lacey D.L., Boyle W.J., Simonet W.S., Kostenuik P.J., Dougall W.C., Sullivan J.K. et al. Bench to Bedside: Elucidation of the OPG-RANK-RANKL Pathway and the Development of Denosumab. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(5):401–419. <https://doi.org/10.1038/nrd3705>.
40. Webster R., Sheriff S., Farouqi R., Siddiqui F., Hawse J.R., Amlal H. Klotho/Fibroblast Growth Factor 23- and PTH-Independent Estrogen Receptor- α -Mediated Direct Downregulation of NaPi-IIa by Estrogen in the Mouse Kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;311(2):F249–F259. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00542.2015>.
41. Reyes E.L., Talley R.W. The Hypocalcemic Effects of Actinomycin F and Mithramycin. *Henry Ford Hosp Med J*. 1970;18(2):115–120. Available at: <https://scholarlycommons.henryford.com/hfhmedjournal/vol18/iss2/6/>.
42. Ali F.E., Al-Bustan M.A., Al-Busairi W.A., Al-Mulla F.A. Loss of Seizure Control due to Anticonvulsant-Induced Hypocalcemia. *Ann Pharmacother*. 2004;38(6):1002–1005. <https://doi.org/10.1345/aph.1D467>.
43. Davies P.D., Brown R.C., Church H.A., Woodhead J.S. The Effect of Anti-Tuberculosis Chemotherapy on Vitamin D and Calcium Metabolism. *Tubercle*. 1987;68(4):261–266. [https://doi.org/10.1016/0041-3879\(87\)90066-3](https://doi.org/10.1016/0041-3879(87)90066-3).
44. Subbiah V., Tayek J.A. Tetany Secondary to the Use of a Proton-Pump Inhibitor. *Ann Intern Med*. 2002;137(3):219. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-3-200208060-00024>.
45. Tuukkanen J., Väänänen H.K. Omeprazole, a Specific Inhibitor of H⁺-K⁺-ATPase, Inhibits Bone Resorption *in vitro*. *Calcif Tissue Int*. 1986;38(2):123–125. <https://doi.org/10.1007/BF02556841>.
46. Kulak C.A., Borba V.Z., Bilezikian J.P., Silgado C.E., Paola L., Boguszewski C.L. Bone Mineral Density and Serum Levels of 25 OH Vitamin D in Chronic Users of Antiepileptic Drugs. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62(4):940–948. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2004000600003>.
47. Rose B.D. Diuretics. *Kidney Int*. 1991;39(2):336–352. <https://doi.org/10.1038/ki.1991.43>.
48. Coe F.L., Canterbury J.M., Firpo J.J., Reiss E. Evidence for Secondary Hyperparathyroidism in Idiopathic Hypercalciuria. *J Clin Invest*. 1973;52(1):134–142. <https://doi.org/10.1172/JCI107156>.
49. Gabow P.A., Hanson T.J., Popovtzer M.M., Schrier R.W. Furosemide-Induced Reduction in Ionized Calcium in Hypoparathyroid Patients. *Ann Intern Med*. 1977;86(5):579–581. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-86-5-579>.
50. Arany I., Safirstein R.L. Cisplatin Nephrotoxicity. *Semin Nephrol*. 2003;23(5):460–464. [https://doi.org/10.1016/s0270-9295\(03\)00089-5](https://doi.org/10.1016/s0270-9295(03)00089-5).
51. Okada N., Kawazoe K., Teraoka K., Kujime T., Abe M., Shinohara Y., Minakuchi K. Identification of the Risk Factors Associated with Hypocalcemia Induced by Denosumab. *Biol Pharm Bull*. 2013;36(10):1622–1626. <https://doi.org/10.1248/bpb.b13-00496>.
52. Ishikawa K., Nagai T., Tsuchiya K., Oshita Y., Kuroda T., Ito H. et al. High Bone Turnover Status as a Risk Factor in Symptomatic Hypocalcemia Following Denosumab Treatment in a Male Patient with Osteoporosis. *Clin Interv Aging*. 2018;13:1929–1934. <https://doi.org/10.2147/CIA.S180614>.
53. Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Klepikova M.V. Drug-Induced Electrolyte Disorder. Part 2. Drug-Induced Hypomagnesemia. *RMZh = RMI*. 2020;(12):36–48. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/lekarstvenno-inducirovannyj_deficit_elektrolitov_Chasty_2_Lekarstvenno-inducirovannaya_gipomagnemiya/.
54. Mohebbi M.R., Rosenkrans K.A., Jung M.J. Chvostek's and Trousseau's Signs in a Case of Hypoparathyroidism. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(5):970. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/5592.2992>.
55. Cecchi E., Grossi F., Rossi M., Giglioli C., De Feo M.L. Severe Hypocalcemia and Life-Threatening Ventricular Arrhythmias: Case Report and Proposal of a Diagnostic and Therapeutic Algorithm. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2015;12(3):265–268. <https://doi.org/10.11138/ccmbm/2015.12.3.265>.
56. Kudoh C., Tanaka S., Marusaki S., Takahashi N., Miyazaki Y., Yoshioka N. et al. Hypocalcemic Cardiomyopathy in a Patient with Idiopathic Hypoparathyroidism. *Intern Med*. 1992;31(4):561–568. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.31.561>.
57. Suzuki T., Ikeda U., Fujikawa H., Saito K., Shimada K. Hypocalcemic Heart Failure: A Reversible Form of Heart Muscle Disease. *Clin Cardiol*. 1998;21(3):227–228. <https://doi.org/10.1002/clc.4960210319>.
58. Wong C.K., Lau C.P., Cheng C.H., Leung W.H., Freedman B. Hypocalcemic Myocardial Dysfunction: Short- and Long-Term Improvement with Calcium Replacement. *Am Heart J*. 1990;120(2):381–386. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(90\)90083-a](https://doi.org/10.1016/0002-8703(90)90083-a).
59. Bilezikian J.P., Khan A., Potts J.T., Brandi M.L., Clarke B.L., Shoback D. et al. Hypoparathyroidism in the Adult: Epidemiology, Diagnosis, Pathophysiology, Target-Organ Involvement, Treatment, and Challenges for Future Research. *J Bone Miner Res*. 2011;26(10):2317–2337. <https://doi.org/10.1002/jbmr.483>.
60. Illum F., Dupont E. Prevalences of CT-Detected Calcification in the Basal Ganglia in Idiopathic Hypoparathyroidism and Pseudohypoparathyroidism. *Neuroradiology*. 1985;27(1):32–37. <https://doi.org/10.1007/BF00342514>.
61. Velasco P.J., Manshadi M., Breen K., Lippmann S. Psychiatric Aspects of Parathyroid Disease. *Psychosomatics*. 1999;40(6):486–490. [https://doi.org/10.1016/s0033-3182\(99\)71186-2](https://doi.org/10.1016/s0033-3182(99)71186-2).
62. Ayuk J., Matthews T., Tayebjee M., Gittoes N.J. A Blind Panic. *Lancet*. 2001;357(9264):1262. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04408-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04408-1).
63. Belkhouribchia J., Bravenboer B., Meuwissen M., Velkeniers B. Osteomalacia with Low Alkaline Phosphatase: A Not So Rare Condition with Important Consequences. *BMJ Case Rep*. 2016;bcr2015212827. <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-212827>.
64. Shoback D. Clinical Practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 2008;359(4):391–403. <https://doi.org/10.1056/NEJMcpr0803050>.
65. Rallidis L.S., Gregoropoulos P.P., Papasteriadis E.G. A Case of Severe Hypocalcaemia Mimicking Myocardial Infarction. *Int J Cardiol*. 1997;61(1):89–91. [https://doi.org/10.1016/s0167-5273\(97\)00124-1](https://doi.org/10.1016/s0167-5273(97)00124-1).
66. Nardone R., Brigo F., Trinka E. Acute Symptomatic Seizures Caused by Electrolyte Disturbances. *J Clin Neurol*. 2016;12(1):21–33. <https://doi.org/10.3988/jcn.2016.12.1.21>.
67. Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M., Sandor P., Ruiz I., Roberts E.A. et al. A Method for Estimating the Probability of Adverse Drug Reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239–245. <https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154>.
68. Sychev D.A., Ostroumova O.D., Pereverzev A.P., Kochetkov A.I., Ostroumova T.M., Klepikova M.V. et al. Drug-Induced Diseases: Approaches to Diagnosis, Correction and Prevention. Pharmacovigilance. *Farmateka*. 2020;(6):113–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.6.113-126>.
69. Bushinsky D.A., Monk R.D. Electrolyte Quintet: Calcium. *Lancet*. 1998;352(9124):306–311. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)12331-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)12331-5).
70. Dickerson R.N. Treatment of Hypocalcemia in Critical Illness – part 1. *Nutrition*. 2007;23(4):358–361. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2007.01.011>.
71. Harvey J.A., Zobitz M.M., Pak C.Y. Dose Dependency of Calcium Absorption: A Comparison of Calcium Carbonate and Calcium Citrate. *J Bone Miner Res*. 1988;3(3):253–258. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650030303>.
72. Eryol N.K., Colak R., Ozdoğan I., Tanrıverdi F., Unal S., Topsakal R. et al. Effects of Calcium Treatment on QT Interval and QT Dispersion in Hypocalcemia. *Am J Cardiol*. 2003;91(6):750–752. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(02\)03423-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)03423-9).
73. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Mokrysheva N.G., Andreeva E.N., Beltsevich D.G., Ereminina A.K. et al. *Hypoparathyroidism: Clinical Guidelines*. Moscow; 2019. 86 p. (In Russ.) Available at: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recommendations/kr_hypo_09.12.2019.pdf.
74. Wilkinson R.J., Llewellyn M., Toossi S., Patel P., Pasvol G., Lalvaniet A. et al. Influence of Vitamin D Deficiency and Vitamin D Receptor Polymorphisms on Tuberculosis among Gujarati Asians in west London: A Case-Control Study. *Lancet*. 2000;355(9204):618–621. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)02301-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)02301-6).
75. Aksoy D., Güvelci B.T., Ak P.D., Sari H., Ataklı D., Arpacı B. Effects of Oxcarbazepine and Levetiracetam on Calcium, Ionized Calcium, and 25-OH Vitamin-D3 Levels in Patients with Epilepsy. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2016;14(1):74–78. <https://doi.org/10.9758/cpn.2016.14.1.74>.

Информация об авторах:

Листратов Александр Иванович, ординатор 2-го года кафедры терапии и полиморбидной патологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; alexanderlistratoff@yandex.ru

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии и полиморбидной патологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ostroumova.olga@mail.ru

Клепикова Мария Викторовна, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; pelageam@mail.ru

Алешкович Елена Валерьевна, к.м.н., врач-кардиолог, заведующая кардиологическим отделением для больных с острым инфарктом миокарда №4, Городская клиническая больница имени С.П. Боткина; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 54; elena.aleshckovitch@yandex.ru

Information about the authors:

Alexander I. Listratov, 2nd Year Resident of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; alexanderlistratoff@yandex.ru

Olga D. Ostroumova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ostroumova.olga@mail.ru

Maria V. Klepikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; pelageam@mail.ru

Elena V. Aleshkovich, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Head of the Cardiology Department for Patients with Acute Myocardial Infarction No. 4, Botkin City Clinical Hospital; 5, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; elena.aleshckovitch@yandex.ru