

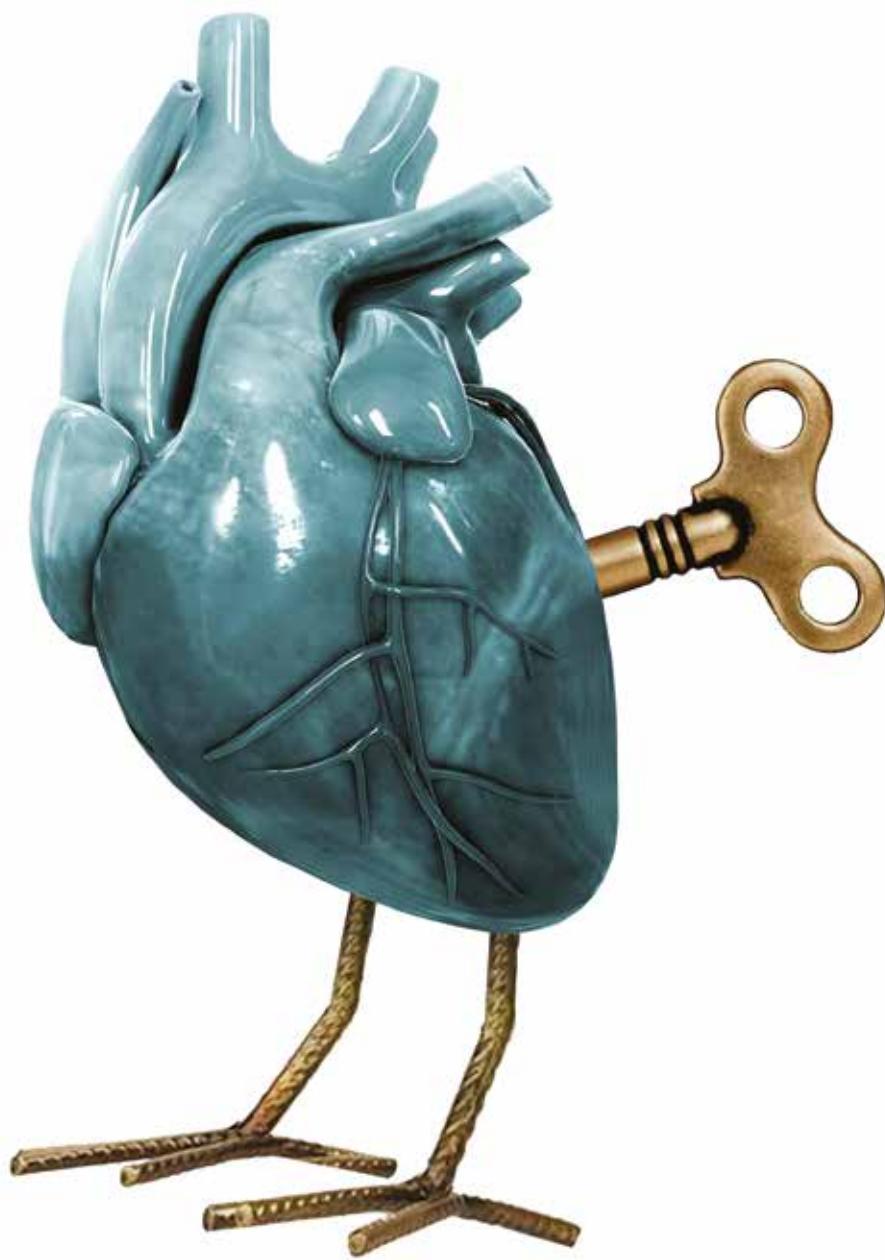


ISSN 2079-701X (Print)  
ISSN 2658-5790 (Online)

# медицинский совет

2022 | Том 16 | № 17

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



Кардиология  
CARDIOLOGY

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



Учредитель и издатель:  
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

**Главный редактор:**

Айдар Ишмухаметов, академик РАН,  
д.м.н., профессор

**Редакция:**

**Ответственный за выпуск:** Ксения Кириллова

**Ведущие редакторы:** Людмила Головина,  
Наталья Марченко, Ирина Филиппова,  
Юлия Чередниченко, Наталья Шпынина

**Ответственный секретарь:** Мария Панарина

**Корректоры:** Сергей Палилов,  
Мария Старицына, Янина Шаповалова,  
Светлана Шведова

**Отдел продвижения и распространения:**

Марина Ткачева  
podpiska@remedium.ru

**Автор обложки:** Владимир Цеслер®

**Адрес учредителя и редакции:**

105082, Россия, Москва,  
ул. Бакунинская, д. 71, стр. 10  
remedium@remedium.ru

**Тел./факс:** +7 (495) 780-34-25  
(многоканальный).

**Для корреспонденций:**  
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 Прессы 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 ПК «Фонтографика»  
Адрес: 127051, Россия, Москва, ул. Трубная,  
д. 29, стр. 4.

Дата выхода в свет 30 сентября 2022 г.

Тираж 40 000 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного  
аудита АВС

© Медицинский совет, 2022

Год основания журнала: 2007

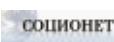
Периодичность: 23 выпуска в год

Цель журнала «Медицинский совет» – участие в последипломном образовании врачей путем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвящен одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийскому конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушерство и Гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия, Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам различных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным исследованиям 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 Федерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партнерами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со специалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки, Америки и Австралии.

Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Статьи, пришедшие в редакцию на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публикуются в журнале на русском языке, а оригинальная (англоязычная) версия статьи размещается 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» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	28.02.2022
№2	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	28.02.2022
№3	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	28.02.2022
№4	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.03.2022
№5	«Акушерство и гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	31.03.2022
№6	«Терапия» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.03.2022
№7	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	30.04.2022
№8	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	30.04.2022
№9	«Онкология/онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.04.2022
№10	«Эндокринология» гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юрьевна	31.05.2022
№11	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.06.2022
№12	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.06.2022
№13	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	31.07.2022
№14	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.07.2022
№15	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич	30.09.2022
№16	«Акушерство и гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.09.2022
№17	«Кардиология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.09.2022
№18	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	30.09.2022
№19	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.10.2022
№20	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	31.10.2022
№21	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.10.2022
№22	«Онкология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2022
№23	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.12.2022



**Founder and publisher:**  
 REMEDIUM GROUP LLC

**Editor-in-Chief:**

Aydar Ishmukhametov, Academician RAS,  
 Dr. Sci. (Med.), Prof.

**Editorial office:**

**Responsible to sign-off:** Ksenia Kirillova,  
**Editorial team:** Lyudmila Golovina,

Nataliya Marchenko, Irina Filippova,  
 Yulia Cherednichenko, Natalya Shpyanova

**Executive Secretary:** Mariya Panarina

**Correctors:** Sergey Palilov, Mariya Staritsyna,  
 Yanina Shapovalova, Svetlana Shvedova

**Promotion and Distribution Department:**

Marina Tkacheva,  
 podpiska@remedium.ru

**Cover Author:** Vladimir Tseler®

**Address of the founder and editorial office:**

71, Bldg. 10, Bakuninskaya St.,  
 Moscow, 105082, Russia  
 e-mail: remedium@remedium.ru

**Tel./fax:** +7 (495) 780-34-25 (multi-line).

**Correspondence address:**

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

**Website of REMEDIUM GROUP LLC:**

<https://remedium.ru>

**Website of the journal:**

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

The journal is registered with the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage.

Certificate of Registration of Print Media

No.ФС77-30814 of December 26, 2007

Catalogue Press of Russia – subscription

index 88144.

Russian Post Catalog – subscription  
 index П5802

Included in the List of the Leading Peer-Reviewed Journals of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation. Author's materials are those of the author(s) and do not necessarily reflect the opinion of the editorial office. Reproduction of materials is allowed under Creative Commons license (BY-NC-ND). The editorial board is not responsible for the content of advertisements.

Printing house PK "Fontegrafika" LLC:

29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.

The Issue was sent to the printer on September 30, 2022.

The circulation is 40,000 copies. Free market price.  
 The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC



**Year of journal foundation: 2007**  
**Publication frequency: 23 issues per year**

The goal of the journal *Medical Council (Meditinskiy Sovet)* is to participate in postgraduate education of physicians by providing scientific and practical information and familiarizing a wide medical audience with practical and educational activities in medicine. Each issue is dedicated to one or more sections of medicine and is devoted to a major All-Russian congress or scientific and practical conference. Thematic issues of the journal: Obstetrics and Gynecology, Gastroenterology, Dermatology, Cardiology, Neurology, Pediatrics, Oncology, Otorhinolaryngology, Pulmonology, Rheumatology, Endocrinology. The journal publishes original articles devoted to practical and theoretical questions of various sections of medicine, clinical, clinical and experimental research and fundamental scientific works, reviews, lectures, descriptions of clinical cases, as well as supporting materials on all topical problems of medicine.

The journal is aimed at practitioners, both general practitioners and narrow specialists.

The journal receives articles from all the specialized medical institutions of the Russian Federation and neighboring countries, as well as materials prepared by Western partners. The journal is open for cooperation both with Russian specialists and specialists from near (CIS) and far abroad, including Europe, Asia, Africa, America and Australia.

The editorial board accepts articles in English and Russian. Articles that come to the editorial office in English are translated into Russian. Articles accepted for printing are published in the journal in the Russian language, and the original (English) version of the article is posted on the journal's website. The best Russian-language articles according to the Editorial Board are translated into English and published on the journal's website.

**The journal is indexed in the following systems:**



**List of thematic issues of the journal**

№1	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	28.02.2022
№2	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	28.02.2022
№3	Dermatology/Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	28.02.2022
№4	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	31.03.2022
№5	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.03.2022
№6	Therapy <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.03.2022
№7	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Maev</i>	30.04.2022
№8	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valery M. Svistushkin</i>	30.04.2022
№9	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.04.2022
№10	Endocrinology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	31.05.2022
№11	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.06.2022
№12	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.06.2022
№13	Dermatology/Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	31.07.2022
№14	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.07.2022
№15	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2022
№16	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.09.2022
№17	Cardiology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.09.2022
№18	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	30.09.2022
№19	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.10.2022
№20	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	31.10.2022
№21	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.10.2022
№22	Oncology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2022
№23	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2022



## Главный редактор журнала:

**Ишмухаметов Айдар Айратович**, академик 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)

## Редакционный совет:

**Авдеев С.Н.**, академик РАН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (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., доцент, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (гастроэнтерология)

**Белоусова Е.А.**, д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимира (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 (Van Vandenplas)**, доктор медицины, профессор, Университетская клиника Брюсселя (Брюссель, Бельгия) (педиатрия, гастроэнтерология)

**Вербовой А.Ф.**, эксперт РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (эндокринология)

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

**Вялкова 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)

**Гиусаев 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, Московский научно-практический 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) (имmunология)

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

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

**Колачек Саня (Sania Kolacek, Kolaček, Sanja)**, больница Загреба (Загреб, Хорватия) (педиатрия, гастроэнтерология)

**Королова 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) (аллергология, 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)

**Мельников 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)

**Мизеринецкий Ю.Л.**, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российской национального исследовательского медицинского университета (Москва, Россия) (пульмонология, педиатрия)

**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)

**Никифоров В.С.**, д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (кардиология)

**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)

**Свечников Е.В.**, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии, Новосибирский государственный медицинский университет; заведующая отделением дерматовенерологии и косметологии, Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия) (дерматология)

**Свищушкин 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 Российского 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 Г.Т.**, 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)

**Таранушенко 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)

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



**Editor in Chief of the Journal:**

**Aydar A. Ishmukhametov**, Acad. 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)

**Editorial Review Board:**

**S.N. Avdeev**, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

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

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

**D.N. Andreev**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, 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.F. Verbovoy**, RAS expert, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Endocrinology*)

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

**A.A. Vyalkova**, 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*)

**S.F. Gnusaev**, 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 Dermatovenereology 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. Katorkin**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Surgery*)

**S. Kolacek (Koláček, 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. Korsunkaya**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia) (*Allergology, Dermatovenerology*)

**A.I. Kryukov**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sverzhevskiy 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, Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University; Children's Scientific and Practical Pulmonary Center (Moscow, Russia) (*Pulmonology, Pediatrics*)

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

**A.M. Mkrtchyan**, 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*)

**V.S. Nikiforov**, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

**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*)

**W.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*)

**E.V. Svechnikova**, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University; Head of Dermatovenereology and Cosmetology Unit, Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia) (*Dermatology*)

**V.M. Svistushkin**, 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*)

**T.E. Tarashnenko**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-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

### Атеросклероз

Кобзева Н.Д., Терентьев В.П., Олейникова В.Д.

Прогнозирование сосудистых событий у лиц с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов: результаты 3-летнего проспективного наблюдения ..... 13

### Ишемическая болезнь сердца

Гиляров М.Ю., Богданова А.А., Аничков Д.А., Канарейкина Е.В., Несторов А.П., Константинова Е.В.

Дифференциальный диагноз стенокардии в практике регионального сосудистого центра: клиническое наблюдение ..... 20

Васильев А.П., Стрельцова Н.Н.

Формирование антиангинальной фармакотерапии в историческом аспекте. От теоретических предпосылок к практическому эффекту ..... 27

### Хроническая сердечная недостаточность

Абросимова Н.В., Мещерина Н.С., Леонтьева Т.С., Степченко М.А.

Анемия, эритроцитоз и дефицит железа как прогностические маркеры течения хронической сердечной недостаточности ..... 34

Канорский С.Г.

Новые принципы лечения хронической сердечной недостаточности: феномен ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа ..... 44

### Антитромботическая терапия

Сычев И.Н., Федина Л.В., Габриелян Д.А., Растворова Т.Д., Стригункова Е.В., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А.

Антикоагулянтная терапия прямыми пероральными антикоагулянтами в условиях полипрагмазии: курс на безопасность ..... 52

### Коморбидный пациент

Ринд А.Р., Есаян А.М., Зарайский М.И.

Влияние терапии фосфат-связывающими препаратами на уровень FGF-23 у диализных пациентов ..... 65

Стациенко М.Е., Туркина С.В., Лопушкова Ю.Е.

Возможности медикаментозной коррекции состояния магистральных артерий и микроциркуляции у больных хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких ..... 70

Ляскникова Е.А., Матвеев Г.А., Голикова Т.И., Деревицкий И.В., Федоров А.В., Васильева Е.Ю., Бабенко А.Ю.

Ассоциация между адипокинами и ремоделированием сердца у пациентов с ожирением на доклинических стадиях сердечной недостаточности ..... 80

Григорьева Н.Ю., Колосова К.С., Соловьева Д.В., Блохина Е.И.

Место дилтиазема в лечении больных стабильной стенокардией при сопутствующей бронхиальной астме ..... 92

Петров В.С., Зотова Л.А.

Синдром обструктивного апноэ сна у пациентов с ревматической болезнью сердца ..... 100

Прокофьева Т.В., Полунина О.С., Полунина Е.А., Севостьянова И.В., Воронина П.Н.

Оценка эндогенной интоксикации на основе изучения веществ средней и низкой молекулярной массы у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких ..... 106

Плотникова Е.Ю., Синьков М.А., Исаков Л.К., Синькова М.Н., Тарасова А.Ю., Золотухина В.Н.

Особенности лабораторных показателей при новой коронавирусной инфекции COVID-19 на фоне сахарного диабета и хронической сердечной недостаточности ..... 116

### Практика

Резник Е.В., Ясновская А.А., Ядров Е.М., Борисовская С.В.

Внезапная сердечная смерть на фоне осложненной перипартальной кардиомиопатии в сочетании с синдромом удлиненного интервала QT и мутацией в гене *FLNC* ..... 121

Баранов С.А., Нечаев В.М., Фадеева М.В.

Клинический случай некомпактного миокарда левого желудочка в сочетании с рестриктивной кардиомиопатией ..... 130

Леонова М.В.

Эффекты ноцефо и друцефо в определении статин-индуцированных мышечных симптомов ..... 136

Муллерова Т.А., Морозова Н.И., Цыганкова Д.П., Индукаева Е.В., Баздырев Е.Д., Нахратова О.В., Огарков М.Ю.

Роль клинических и генетических факторов в прогрессировании гипертрофии миокарда левого желудочка при артериальной гипертензии ..... 145

## Content

### News, discoveries and events ..... 8

#### Atherosclerosis

Kobzeva N.D., Terentev V.P., Oleynikova V.D.

Prediction of vascular events in individuals with atherosclerotic lesions of various vascular basins: results of a 3-year prospective follow-up ..... 13

#### Coronary heart disease

Gilyarov M.Yu., Bogdanova A.A., Anichkov D.A., Kanareikina E.V., Nesterov A.P., Konstantinova E.V.

Differential diagnosis of angina pectoris in the practice of the regional vascular center: a clinical observation ..... 20

Vasiliev A.P., Streltsova N.N.

Formation of antianginal pharmacotherapy in the historical aspect. From theoretical background to practical effect ..... 27

#### Chronic heart failure

Abrosimova N.V., Meshcherina N.S., Leonteva T.S., Stepchenko M.A.

Anemia, erythrocytosis and iron deficiency as prognostic markers of chronic heart failure development ..... 34

Kanorskiy S.G.

New principles for the treatment of chronic heart failure: the phenomenon of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors ..... 44

#### Antithrombotic therapy

Sychev I.N., Fedina L.V., Gabrielyan D.A., Rastvorova T.D., Strigunkova E.V., Mirzayev K.B., Sychev D.A.

Anticoagulant therapy with direct oral anticoagulants in the context of polypharmacy: a course to safety ..... 52

#### Comorbid patient

Rind A.R., Essaian A.M., Zaraiskii M.I.

Effect of phosphate binder therapy on FGF-23 levels in dialysis patients ..... 65

Statsenko M.E., Turkina S.V., Lopushkova Yu.E.

Possibilities of drug correction of the state of the main arteries and microcirculation in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease ..... 70

Lyasnikova E.A., Matveev G.A., Golikova T.I., Derevitskii I.V., Fedorov A.V., Vasilyeva E.Yu., Babenko A.Yu.

Association between adipokines and cardiac remodeling in obese patients in preclinical heart failure ..... 80

Grigorieva N.Yu., Kolosova K.S., Soloveva D.V., Blokhina Y.I.

The place of diltiazem in the treatment of patients with stable angina in concomitant bronchial asthma ..... 92

Petrov V.S., Zotova L.A.

Obstructive sleep apnea syndrome in patients with chronic rheumatic heart disease ..... 100

Prokofieva T.V., Polunina O.S., Polunina E.A., Sevostyanova I.V., Voronina P.N.

Assessment of endogenous intoxication based on the study of medium and low molecular weight substances in patients with myocardial infarction against chronic obstructive pulmonary disease ..... 106

Plotnikova E.Yu., Sinkov M.A., Isakov L.K., Sinkova M.N., Tarasova A.Yu., Zolotukhina V.N.

Features of laboratory parameters in the new coronavirus infection COVID-19 against the background of diabetes mellitus and chronic heart failure ..... 116

#### Practice

Reznik E.V., Yasnovskaya A.A., Yadrov E.M., Borisovskaya S.V.

Sudden cardiac death in a patient with complicated peripartum cardiomyopathy, long QT syndrome and mutation in *FLNC* gene ..... 121

Baranov S.A., Nechaev V.M., Fadeeva M.V.

The clinical case of non-compact left ventricular myocardium in combination with restrictive cardiomyopathy ..... 130

Leonova M.V.

Effects of placebo and drusebo in determining statin-induced muscle symptoms ..... 136

Mulerova T.A., Morozova N.I., Tsygankova D.P., Indukaeva E.V., Bazdyrev E.D., Nakhratova O.V., Ogarkov M.Yu.

The role of clinical and genetic factors in the progression of hypertrophy of the left ventricular myocardial in arterial hypertension ... 145

## ПОЗА ТЕЛА ЧЕЛОВЕКА МОЖЕТ ВЛИЯТЬ НА СКОРОСТЬ РАСТВОРЕНИЯ ТАБЛЕТОК

Американские ученые обнаружили, что скорость растворения лекарств в пищеварительной системе человека может повышаться или понижаться на 83% в зависимости от того, какую позу он примет после проглатывания таблеток. Работа опубликована в журнале *Physics of Fluids*. Об этом сообщила пресс-служба Американского физического института (AIP).

«Мы разработали первую в мире компьютерную систему, которая позволяет точно рассчитывать то, как протекает процесс растворения таблеток в пищеварительной системе», – заявил профессор университета Джона Гопкинса в Балтиморе (США) Раджат Миттал, чьи слова приводят пресс-служба вуза.

Профессор Миттал и его коллеги разработали компьютерную модель, которая позволяет очень точно просчитать, как будут высвобождаться различные лекарственные препараты по мере их движения через пищевод, желудок и кишечник. По словам ученых, этот алгоритм учитывает все возможные параметры, влияющие на растворение таблеток, в т. ч. характер движения жидкости через разные сегменты пищеварительной системы.

Последующие расчеты при помощи этой модели раскрыли закономерность. Оказалось, что на темпы растворения таблеток влияли не только скорость движения перевариваемой пищи через желудок и кишечник и другие внутренние особенности в работе пищеварительной системы, но и то, какую позу занимал человек после приема лекарства.

В частности, ученые выяснили, что наклонение тела вправо после приема лекарства ускоряло растворение таблеток и пилюль на первых этапах их движения через пищеварительную систему. С другой стороны, наклон влево резко замедлял процесс высвобождения молекул лекарства. Наклон тела назад на 45° ускорял процесс растворения лекарства, но это происходило не так быстро, как при наклоне вправо.

По данным исследования, поворот тела на левую или правую сторону замедлял или ускорял растворение таблеток и пилюль на 83%. Это важно учитывать при разработке лекарств, которые не выдерживают попадания в желудок или должны быть поглощены организмом в максимально короткие сроки, подытожили профессор Миттал и его коллеги.



## ЕВРОПЕЙСКИЙ ЦЕНТР ПРОФИЛАКТИКИ И КОНТРОЛЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ЕCDC) ОПУБЛИКОВАЛ ДОКЛАД К ВСЕМИРНОМУ ДНЮ БОРЬБЫ С ГЕПАТИТОМ

В Докладе сообщается, что в 2020 г. в 28 странах Европейского союза (ЕС) было зарегистрировано 13 914 новых случаев гепатита С. В 29 государствах ЕС выявлено 14 428 новых случаев заражения гепатитом В. Заболевания чаще регистрировались у мужчин, чем у женщин. Но это количество значительно ниже по сравнению с предыдущими годами. Исследователи предположили, что причина этого кроется в снижении количества обращений за медицинской помощью и уменьшении объема тестирования на гепатит ввиду пандемии COVID-19. В случае с гепатитом В на снижение числа выявленных случаев также, возможно, повлияло уменьшение сексуальных контактов, поясняется в докладе.

Всего в Европейской экономической зоне в 2020 г. было зарегистрировано 4,7 млн человек с хроническим вирусным гепатитом В и 3,9 млн с хроническим гепатитом С. Общее количество больных гепатитом С в России, согласно докладу, достигает 2,7 млн человек. Отмечено, что 46% стран заявили о сокращении лабораторного тестирования гепатитов.

## СОЗДАН КВАНТОВЫЙ ДАТЧИК С РЕКОРДНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ СЕРДЦА

Нарушения при прохождении электрического тока через сердце вызывают многие проблемы в организме и могут привести к смерти. Ученые разработали новый датчик для сверхчувствительного прибора, который неинвазивно измеряет даже самые слабые токи.

Большинство способов точного измерения электрических токов в сердце требует инвазивного вмешательства и воздействия радиации. Магнитокардиография (МКГ) – многообещающий альтернативный подход. В этой технике ученые измеряют слабые магнитные поля вблизи сердца. Процедура может проводиться бесконтактно, но для этого требуются чувствительные датчики.

Исследователи из Токийского технологического института разработали новую установку для выполнения МКГ с высоким разрешением. Для измерения они использовали квантовый датчик на основе азотно-замещенных вакансий в алмазе. Это один из возможных дефектов, который формируется при замене одного из атомов углерода на азот.

Такие вакансы действуют как специальные магнитные «центры», чувствительные к очень слабым магнитным полям, говорят авторы работы. Чтобы «снять показания» с устройства, ученые используют флуоресценцию. Квантовый датчик легко поглощает свет на определенных частотах, а затем переизлучает их на других частотах. При этом интенсивность света, исходящего от азотных вакансий, зависит от напряженности и направления внешнего магнитного поля.

В своей установке ученые использовали 532-нм (зеленый) лазер для возбуждения алмазного датчика и фотодиод для улавливания переизлучаемых фотонов. Испытания показали, что прибор для МКГ обеспечивает беспрецедентное разрешение 5,1 мм. С его помощью ученым удалось создать подробные двумерные карты сердечных токов у лабораторных крыс.

Ученые надеются, что новый прибор поможет раньше диагностировать, лучше изучать и лечить различные заболевания сердца и другие проблемы со здоровьем.



## ИССЛЕДОВАТЕЛИ ПОКАЗАЛИ СТРУКТУРУ АПФ

Ученые из Кейптаунского университета (ЮАР) впервые показали структуру ангиотензинпревращающего фермента – белка, регулирующего кровяное давление и являющегося мишенью для лечения гипертензии. Исследование опубликовано в журнале *The EMBO Journal*.

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) – это гормон олигопептидной структуры, который существует в двух формах – ангиотензин I (пептид из 10 аминокислот) и ангиотензин II (пептид из 8 аминокислот). АПФ переводит первую форму во вторую, отщепляя от полипептида две аминокислоты. Ангиотензин II участвует в сужении сосудов, вызывая повышение давления. Поэтому АПФ считается основной мишенью для регуляции активности этого гормона, что особенно важно при лечении гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний.

Теперь исследователи впервые смогли показать структуру АПФ, используя метод криоэлектронной микроскопии. Для этого белок замораживали при температуре -180 °C. Благодаря этому ученые показали, что мономерная форма АПФ состоит из двух доменов, которые схожи по структуре, но имеют различные функции. Эти домены связаны между собой. Кроме того, АПФ может существовать в димерной форме. В исследовании описан механизм димеризации, а также подробности о связи разных доменов фермента между собой.

Для лечения гипертензии используются препараты, ингибирующие активность АПФ. Их минусом является то, что они лишены селективности, поэтому у некоторых пациентов такие препараты вызывают побочные эффекты. Определение структуры АПФ позволяет определить участки фермента, которые могут стать мишенью новых лекарств направленного действия.



## СОЗДАН «ЭЛИКСИР СТАРОСТИ»: МОЛОДЫЕ МЫШИ СТАЛИ ВЗРОСЛЕЕ ПОСЛЕ ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ

Международная группа исследователей использовали переливание крови у мышей для изучения процессов старения. Исследование показало, что реципиенты, получившие кровь от старых особей, на время получали возрастные изменения в организме. Открытие доказывает, что старение – это неотъемлемое свойство клеток.

В процессе эксперимента исследователи переливали молодым самцам мышей в возрасте трех месяцев кровь от более взрослых особей в возрасте 22–24 мес. В качестве контрольной группы ученые использовали мышей, которым переливали кровь «ровесников». После этого исследователи протестировали испытуемых на мышечную силу и выносливость.

Исследование показало, что те мыши, которые получили «старую» кровь, становились слабее, у них снижался темп движений и выносливость. По сравнению с контрольной группой у этих животных мышцы сокращались хуже и медленнее расслаблялись. Кроме того, у них наблюдались признаки повреждения почек и старения печени. При этом при обработке крови сенолитиками (противовозрастными препаратами) перед переливанием все эффекты старения пропадали.

Авторы работы полагают, что клеточное старение является не просто реакцией на стресс и повреждения, которые усиливаются с возрастом, а хронологическим, присущим клеткам явлением. Именно поэтому оно может передаваться вместе с кровью. Стареющие клетки – старые клетки, которые перестали воспроизводиться, но не были выведены из организма, – воздействуют на молодой организм, вызывая нарушения в работе. Ученые полагают, что, изучая процессы старения, можно научиться его замедлять, например, удаляя стареющие клетки и омолаживая кровь.



## РАЗВИТИЕ ВОЗРАСТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЦА СВЯЗАЛИ С ПОЛИПЛОИДИЕЙ

Исследователи Института цитологии (ИНЦ) РАН доказали, что увеличение числа хромосом (полиплоидия) в детском возрасте в мышечных клетках сердца повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом возрасте. Работа опубликована в *International Journal of Molecular Sciences*.

Явление, когда в клетках растений и животных, например из-за стресса, кратно увеличивается количество хромосом, называют полиплоидией. Этот «прием» активно используют в сельском хозяйстве для повышения урожайности. Однако, как отмечают исследователи, это проявляется и в других сферах. Например, полиплоидия оказала влияние на происхождение и эволюцию позвоночных и высших растений, также она может стать фактором развития заболеваний.

«В нашей работе мы показали, что этот процесс запускает нарушения нормального деления клеток организма, начиная с его рождения. Изначально эти признаки могут вообще себя не проявлять. Однако с возрастом их количество накапливается и может приводить к серьезным заболеваниям, хотя во взрослом возрасте, казалось бы, для этого не было причины. Например, в нашем исследовании воспалительный стресс у животных в раннем возрасте послужил причиной для появления полиплоидии в клетках тканей сердца. И не сразу, а спустя много лет, уже во взрослом возрасте, этот процесс послужил одной из причин для кардиомиопатии (приводит к нарушению циркуляции крови в организме, может быть опасно для жизни)», – пояснили ученые ИНЦ РАН.

К таким выводам исследователи пришли во время экспериментов на животных. Стressовыми факторами, которые вызвали полиплоидизацию мышечных клеток сердца, оказались преждевременные роды и системный воспалительный стресс. В обоих случаях во взрослом возрасте это приводило к поражению органа, из-за чего нарушалась циркуляция крови по всему организму. Исследователи объясняют это тем, что в сердце почти не происходит обновление мышечных клеток, т. е. полиплоидия необратима.

«Изучение полиплоидии может быть важно для понимания онкологических заболеваний, метастазирования и устойчивости к терапии. Значительная роль полиплоидии в возникновении кардиомиопатий и нейродегенеративных расстройств», – добавили специалисты ИНЦ РАН.



## РАЗРАБОТАН НОВЫЙ МЕТОД РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ГИПЕРТОНИИ

Российские исследователи из НИТУ «МИСиС», МГУ имени М.В. Ломоносова и МФТИ совместно с коллегами из Копенгагенского университета (Дания) разработали новый метод ранней диагностики гипертонии, основанный на исследовании изменения молекулярных свойств эритроцитов в крови. В методе используются серебряные наноструктуры и спектроскопия. Работа опубликована в журнале *Biosensors*. Ученые предложили изучать образцы крови с помощью поверхностно-усиленной рамановской спектроскопии. В качестве подложки на предметное стекло, которое используется для исследования, наносили коллоидный раствор серебряных наноструктур. Это помогало повысить чувствительность спектроскопии. В эксперименте авторы изучили с помощью этого метода образцы крови от здоровых крыс и от крыс с повышенным давлением. Исследователи зафиксировали, что у крыс-гипертоников повышена вязкость мембранных эритроцитов, что связано с повышенным содержанием холестерина. На основе этих результатов ученые сделали вывод о том, что высокий уровень холестерина крови может приводить к росту вязкости мембранных эритроцитов. Это, в свою очередь, может влиять на их форму, объем, проницаемость мембранных. Кроме того, ученые обнаружили, что у крыс-гипертоников малоподвижен гемоглобин, что также связано с вязкостью мембранных эритроцитов. Из-за этого клетки хуже связывают кислород, что приводит к гипоксии.

Разработанный учеными метод отличается хорошей чувствительностью и высокой разрешающей способностью. Он может быть использован для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, в т. ч. гипертонии, причем на ранних стадиях развития.



## ПРОГУЛКИ НА СВЕЖЕМ ВОЗДУХЕ ПОМОГАЮТ ПРЕДОТВРАТИТЬ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Международный журнал эпидемиологии (*International Journal of Epidemiology*) опубликовал выводы ученых из Школы медицины Джонса Хопкинса, согласно которым люди, часто гуляющие на свежем воздухе, имеют хорошие шансы сохранить свое сердце здоровым. По мнению специалистов, прогулки на свежем воздухе помогают предотвратить болезни сердца благодаря получению достаточного количества витамина D от солнечного света. С действием данного витамина они связывают уменьшение воспаления – одного из факторов сердечно-сосудистых патологий.

«Воспаление может быть нормальной реакцией иммунной системы, но, будучи слишкоменным, оно способно повысить риск развития хронических заболеваний, включая болезни сердца. Люди с более высоким уровнем витамина D реже подвергаются сильному воспалению», – констатируют исследователи.

В пользу их мнения говорят данные анализа 294 970 человек, участников Британского биобанка. Исследователи убедились в том, что существует связь между витамином D и воспалением, которое считается движущей силой сердечных заболеваний. В частности, было обнаружено, что снижение уровня витамина D коррелирует с повышением уровня С-реактивного белка, маркера воспаления. В свою очередь, увеличение содержания витамина D в организме ассоциируется с более низкими показателями воспаления.

Ученые отметили, что одним из самых доступных способов получения витамина D – прогулки на свежем воздухе. Человеческое тело способно органически синтезировать витамин, просто находясь на открытом воздухе. В солнечную погоду для этого достаточно пробыть на улице до 20 мин. В малосолнечные месяцы, осенью и зимой также важно гулять на свежем воздухе, но обычно в это время года рекомендуется дополнительный прием добавок, поскольку солнечного света недостаточно и световой день сокращается. «Низкий уровень витамина D может быть связан с целым рядом хронических заболеваний, включая рак, рассеянный склероз, болезни сердца и системы кровообращения. При этом его дефицит нередко является результатом образа жизни людей, в частности, того, что они проводят много времени в закрытых помещениях», – высказались специалисты.



## ДЕЙСТВУЕТ БЕЗОТКАЗНО: УЧЕНЫЕ НАШЛИ ПРОСТОЙ СПОСОБ ПРЕДОТВРАТИТЬ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Сохранить жизни от 10 до 80 тыс. людей можно с помощью очень простого решения, сообщили ученые Университета Гриффита в Австралии и Оксфордского университета в Великобритании.

Как говорится в их совместном исследовании, опубликованном в *British Medical Journal Open*, сокращение употребления соли является лучшим способом профилактики высокого артериального давления и сердечно-сосудистых заболеваний.

Снизив количество соли, можно снизить и давление, что приведет к улучшению состояния сердца и сосудов. Такое простое решение поможет предотвратить десятки тысяч смертей, связанных с нарушением работы сердца и сосудов. Употребление слишком большого количества соли является одним из самых распространенных факторов риска, когда речь идет о высоком давлении.

«Соль заставляет тело удерживать воду, тогда как лишняя вода давит на стенки кровеносных сосудов, вызывая дополнительную нагрузку – констатируют исследователи. – Если у вас уже высокое артериальное давление, избыток соли еще больше повысит его. Сокращение потребления соли – один из простейших способов снизить давление, и он начнет действовать очень быстро, в течение нескольких недель».

Как отмечают ученые, практические каждый третий житель развитых стран страдает от сопутствующих болезней, вызванных чрезмерным потреблением соли.

Благодаря нормализации поступления соли в организм улучшается обмен веществ и работа внутренних органов. Выведение соли помогает избавиться от отеков.



## ИЗОБРЕТЕН «УМНЫЙ» УЗИ-ПЛАСТЫРЬ С ИСКУССТВЕННЫМ ИНТЕЛЛЕКТОМ

Американские ученые изобрели наклейку размером не более почтовой марки, которая может проводить ультразвуковые исследования в течение двух суток.

Основной задачей инновационного устройства является длительная визуализация – с ее помощью можно сократить количество посещений медучреждений. Вместо этого пациенту прикрепляют небольшой пластырь, который будет «сканировать внутренние органы» в течение 2 сут. подряд.

«Мы предполагаем, что несколько пластырей будут прикреплены к разным местам на теле, и патчи будут связываться с мобильным телефоном пациента, а алгоритмы искусственного интеллекта будут анализировать изображения по запросу. Мы считаем, что открыли новую эру носимых изображений», – рассказал один из создателей устройства Сюаньхэ Чжао.

По словам разработчиков, разрешение и продолжительность работы существующих ультразвуковых патчей относительно низкие, и они не могут «показывать» глубокие органы.

Для улучшения разрешения ученые соединили жесткие транзисторы с липким слоем, позволяющим зафиксировать наклейку на коже пользователя, – это предотвращает смещение транзисторов относительно друг друга, но сохраняет контакт с кожей. Слой гидрогеля в нижней части пластиря позволяет распространяться звуковым волнам и окружен слоем эластомера, который предотвращает высыхание геля.



## СЛИШКОМ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНЫЙ ДНЕВНОЙ СОН МОЖЕТ ДОВЕСТИ ДО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Некоторые исследования последних лет начали показывать, что дневной сон может увеличивать риск некоторых проблем со здоровьем, пишет Express Health. В частности, появляются свидетельства того, что дневной сон способен влиять на сердечно-сосудистую систему. Ученые из Японии, чья работа была опубликована в журнале Sleep, пришли к выводу, что «слишком продолжительный сон днем может увеличить риск сердечно-сосудистых заболеваний на 82%».

Выводы специалистов были сделаны после анализа 21 обсервационного исследования с участием 307 237 человек. Ученые заключили, что для сердечно-сосудистой системы небезопасен дневной сон, который длится дольше часа. Кроме того, их расчеты говорят о том, что неправильный дневной отдых, помимо проблем с сердцем, способствует развитию сахарного диабета. «Риск его развития возрастает на 46%, если дневной сон длится более часа», – отметили они.

По словам ученых, сон является важным компонентом образа жизни человека, и конкретно дневной сон может иметь как положительное, так и отрицательное влияние на общее состояние здоровья. Однако до сих пор остается не совсем понятным, с чем это связано.



## СКЛОНЫЕ К ДРЕМОТЕ ЛЮДИ НА 12% ЧАЩЕ СТРАДАЮТ ОТ ГИПЕРТОНИИ

Китайские кардиологи открыли свидетельства того, что склонность к дремоте примерно на 12% повышает вероятность развития гипертонии и на 24% – риск ишемических инсультов. Работа опубликована в журнале Hypertension.

Исследователи проанализировали медицинские данные, собранные при подготовке геномного банка UK Biobank. В проекте приняли участие 500 тыс. британцев: они согласились поделиться своей ДНК, пройти осмотр, рассказать о своих привычках и распорядке дня, а также наблюдать у врачей. Китайские кардиологи исключили информацию о 360 тыс. участниках, у которых уже выявили инсульт или высокое давление. Расчеты показали, что связь между склонностью к дневной дремоте и болезнями сердца и сосудов существует. В среднем участники Biobank, часто дремавшие днем, на 12% чаще страдали от гипертонии и на 24% чаще становились жертвами ишемических инсультов, чем другие добровольцы. Это было особенно характерно для людей моложе 60 лет: риск развития гипертонии для них повышался на 20%, тогда как для пожилых он вырастал только на 10%.

По мнению исследователей, в этом случае дремота не причина развития проблем с работой системы кровообращения, а один из индикаторов изначально плохого состояния здоровья. Как правило, ухудшение самочувствия часто приводит к развитию бессонницы и других нарушений сна, что способствует появлению склонности к дневной дремоте. Эту особенность поведения человека можно учитывать при диагностике болезней сердца, поды托или ученые.



## ПОЯВИЛИСЬ НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Ученые из Медицинской высшей школы Ганновера в экспериментах с мышами открыли новый подход к лечению диастолической сердечной недостаточности. Сердечная функция у животных улучшалась при ингибировании длинных некодирующих РНК (lncRNA). О результатах исследования сообщает журнал Circulation Research.

При диастолической сердечной недостаточности речь может идти о сниженной функции сердца, одышке или нарушениях ритма. При этом, в отличие от систолической недостаточности, мышечная сила сердца остается в норме, однако сердечная мышца сильно уплотнена. До последнего времени эффективного лечения против этой болезни не было.

Немецкие ученые исследовали соединительную ткань, которая делает сердце уплотненным и жестким. Оказалось, что в начале заболевания в этих клетках-фибробластах отмечается повышенная концентрация некодирующей РНК Meg3. Она регулирует содержание металлопротеаз – важных в процессе фибротизации ферментов. Ингибирование Meg3 снижало фибротизацию, что приводило к улучшению диастолической функции сердца.



# Прогнозирование сосудистых событий у лиц с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов: результаты 3-летнего проспективного наблюдения

Н.Д. Кобзева<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3390-2452>, kobzeva.nataliya1@gmail.com

В.П. Терентьев, <https://orcid.org/0000-0003-3607-5832>, vpterentev@mail.ru

В.Д. Олейникова, <https://orcid.org/0000-0002-1304-6046>, victoria-ol@mail.ru

Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29

## Резюме

**Введение.** Сегодня сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующие позиции в структуре смертности в России и во всем мире. Каждый год более 17 млн человек умирают от кардиальной патологии. По данным ВОЗ, в перспективе ожидается рост заболеваемости и смертности, что объясняется в первую очередь увеличением количества больных с сахарным диабетом и ожирением.

**Цель.** Разработать оптимальные подходы к прогнозированию сердечно-сосудистых событий и неблагоприятных исходов у больных с периферическим атеросклерозом в ходе 3-летнего проспективного наблюдения.

**Материалы и методы.** В исследование включено 519 пациентов с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов, из них 360 (69,4%) мужчин, 159 (30,6%) женщин. Средний возраст обследованных больных составил  $60,0 \pm 8,7$  года.

**Результаты.** В ходе проведенного анализа было отмечено, что такой фактор, как процент стенозирования ствола левой коронарной артерии ( $p = 0,013$ ), оказывал влияние на риск развития нефатальных случаев сердечной недостаточности у пациентов с периферическим атеросклерозом. В отношении конечной точки – фатальные случаи сердечной недостаточности – свою статистическую значимость продемонстрировали следующие факторы: возраст дебюта артериальной гипертензии, лет ( $p = 0,020$ ); наличие в анамнезе хронической сердечной недостаточности ( $p = 0,020$ ); размер левого предсердия, мм ( $p = 0,025$ ); степень стенозирования задней боковой ветви, % ( $p = 0,038$ ); наличие атеросклеротического поражения в области задней межжелудочковой ветви ( $p = 0,002$ ); количество пораженных сосудистых бассейнов ( $p = 0,044$ ).

**Выводы.** С помощью уравнений логистической регрессии разработаны оригинальные математические инструменты с целью оценки риска развития как фатальной, так и нефатальной сердечной недостаточности у больных с периферическим атеросклерозом.

**Ключевые слова:** инсульт, атеросклероз коронарных артерий, артерии нижних конечностей, сердечная недостаточность, фатальные исходы

**Для цитирования:** Кобзева Н.Д., Терентьев В.П., Олейникова В.Д. Прогнозирование сосудистых событий у лиц с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов: результаты 3-летнего проспективного наблюдения.

*Медицинский совет. 2022;16(17):13–19. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-13-19>.*

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Prediction of vascular events in individuals with atherosclerotic lesions of various vascular basins: results of a 3-year prospective follow-up

Nataliya D. Kobzeva<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3390-2452>, kobzeva.nataliya1@gmail.com

Vladimir P. Terentev, <https://orcid.org/0000-0003-3607-5832>, vpterentev@mail.ru

Victoria D. Oleynikova, <https://orcid.org/0000-0002-1304-6046>, victoria-ol@mail.ru

Rostov State Medical University; 29, Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia

## Abstract

**Introduction.** Today, cardiovascular diseases occupy a leading position in the structure of mortality, both in Russia and throughout the world. Every year more than 17 million people die from cardiac pathology, according to the World Health Organization, an increase in morbidity and mortality is expected in the future, which is explained, first of all, by an increase in the number of patients with diabetes and obesity.

**Aim.** Development of optimal approaches to predicting cardiovascular events and unfavorable outcomes in patients with peripheral atherosclerosis during a 3-year prospective follow-up.

**Materials and methods.** The study included 519 patients with atherosclerotic lesions of various vascular regions, of which 360 (69.4%) were men, 159 (30.6%) were women. The average age of the examined patients was  $60.0 \pm 8.7$  years.

**Results.** In the course of the analysis, it was noted that a factor such as the percentage of table stenosis of the left coronary artery ( $p = 0.013$ ) influenced the risk of developing non-fatal cases of heart failure in patients with peripheral atherosclerosis. With regard to the end point – fatal cases of heart failure, the following factors demonstrated their statistical significance: age of onset of arterial hypertension, years ( $p = 0.020$ ); history of chronic heart failure ( $p = 0.020$ ); left atrial size, mm ( $p = 0.025$ ); degree of stenosis of the posterior lateral branch, % ( $p = 0.038$ ); presence of atherosclerotic lesions in the region of the posterior interventricular branch ( $p = 0.002$ ); number of affected vascular beds ( $p = 0.044$ ).

**Conclusions.** Using logistic regression equations, original mathematical tools have been developed to assess the risk of developing both fatal and non-fatal heart failure in patients with peripheral atherosclerosis.

**Keywords:** stroke, atherosclerosis of the coronary arteries, arteries of the lower extremities, heart failure, fatal outcomes

**For citation:** Kobzeva N.D., Terentev V.P., Oleynikova V.D. Prediction of vascular events in individuals with atherosclerotic lesions of various vascular basins: results of a 3-year prospective follow-up. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(17):13–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-13-19>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующие позиции в структуре смертности как в России, так и во всем мире [1]. Каждый год более 17 млн человек умирают от кардиальной патологии. По данным ВОЗ, в перспективе ожидается рост заболеваемости и смертности, что объясняется в первую очередь увеличением количества больных с сахарным диабетом и ожирением<sup>1</sup>[2].

При этом ССЗ развиваются задолго до дебюта клинических симптомов, развитие которых напрямую связано с особенностями образа жизни, традиционными факторами риска, в комплексе оказывающих влияние на основную патологию [3, 4].

Следует отметить, что ишемическая болезнь сердца (ИБС), обусловленная атеросклерозом, занимает лидирующие позиции в структуре смертности от ССЗ. Вместе с тем иными клинически значимыми проявлениями атеросклероза могут являться поражения аорты и периферических артерий [5].

Не вызывает сомнения тот факт, что пациенты с периферическим атеросклерозом, с учетом клинических проявлений, характера и выраженности патологического процесса, – одна из самых тяжелых групп больных для куратории [6, 7].

Несомненно, одной из основных задач современной медицины является снижение показателя смертности в рамках первичной профилактики кардиальной патологии, в аспекте которой на первый план выходит оценка сердечно-сосудистого риска с дальнейшим определением адекватной тактики ведения пациента с учетом степени риска [8].

Правильное и своевременное прогнозирование отдаленных событий у лиц с патологией сердечно-сосудистой системы позволит повлиять на снижение частоты повторных госпитализаций, эффективно распределять ресурсы среди групп риска, заблаговременно выявлять предикторы развития неблагоприятных исходов.

<sup>1</sup> European Cardiovascular Disease Statistics. 2017. Available at: <http://www.ehn-heart.org/cvd-statistics>.

**Цель исследования** – разработать оптимальные подходы к прогнозированию сердечно-сосудистых событий и неблагоприятных исходов у больных с периферическим атеросклерозом в ходе 3-летнего проспективного наблюдения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 519 пациентов с поражением различных сосудистых бассейнов, находившихся на лечении в профильных отделениях ГБУ РО «РОКБ», из них 360 (69,4%) мужчин, 159 (30,6%) женщин. Средний возраст обследованных больных составил  $60,0 \pm 8,7$  года.

Всем пациентам были проведены стандартные биохимические исследования, включающие оценку показателей липидного обмена: общий холестерин (ХС); ХС липопротеидов высокой и низкой плотности – ЛПВП и ЛПНП; индекс атерогенности – ИА; триглицериды (ТГ), уровень креатинина, мочевины. СКФ рассчитывали по формулам MDRD и CKD-EPI. Комплекс инструментальных исследований включал регистрацию ЭКГ в покое, холтеровское мониторирование ЭКГ, УЗИ сердца, почек, сонных сосудов, коронароангиографию (КАГ) для оценки степени поражения коронарных сосудов, ангиографию почечных, сонных артерий и артерий нижних конечностей [9].

Второй этап работы включал в себя проспективное наблюдение за пациентами в течение трех лет с оценкой конечных точек.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью набора прикладных статистических программ Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft Corp., США) и «STATISTICA 10.0» (StatSoft Inc., США). С целью оценки типа распределения данных применяли анализ Колмогорова – Смирнова, при значениях  $p > 0,05$  распределение считали неотличающимся от нормального.

Описательную статистику проводили с определением следующих особенностей: данные представляли в виде  $M \pm SD$  ( $M$  – среднее арифметическое,  $SD$  – стандартное отклонение) при нормальном распределении и в виде  $Me$  [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ] ( $Me$  – медиана,  $Q_1$  и  $Q_3$  – первый и третий квартили) при ненормальном распределении. При нор-

мальном распределении выборки при сравнении двух независимых выборок использовали критерий Стьюдента, а при отличии от нормального – критерии Манна – Уитни и  $\chi^2$  или тест Левена с определением F. Также применялся логистический регрессионный анализ с расчетом относительных рисков (OR) и определением  $\chi^2$ , связь считалась статистически значимой при значении  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В процессе трехлетнего проспективного наблюдения проводилась оценка сосудистых событий и неблагоприятных исходов, в т. ч. фатальных и нефатальных эпизодов у пациентов с периферическим атеросклерозом.

Анализ полученного фактического материала позволил выявить, что сосудистые события и неблагоприятные исходы встречались у 123 (28,9 %) больных. Нами была проведена оценка встречаемости следующих конечных точек: острый инфаркт миокарда (ОИМ), транзиторная ишемическая атака, стенокардия, хроническая болезнь почек (ХБП), ампутация нижней конечности, инсульт, сердечная недостаточность (СН), которая была диагностирована у 14 (3,4%) пациентов, при этом СН нефатальная верифицирована у 11 лиц (2,7%), СН фатальная – у 3 больных (0,8%).

В ходе проведенного анализа было отмечено, что такой фактор, как процент стенозирования ствола левой коронарной артерии (ЛКА) ( $p = 0,013$ ), оказывал влияние на риск развития нефатальных случаев СН у пациентов с периферическим атеросклерозом (табл. 1).

С учетом полученных данных, с использованием оригинального математического аппарата нами была составлена прогнозная таблица, адаптированная для оценки представленного риска у лиц с поражением различных сосудистых бассейнов.

Особый интерес вызвали полученные результаты, которые наглядно продемонстрировали, что по мере увеличения процента стенозирования ствола ЛКА вероятность риска развития нефатальных случаев СН уменьшалась. Так, при условии атеросклеротического поражения сосуда 30%-ный обсуждаемый риск составил 10%,

в то время как при наличии стенозирования ствола ЛКА 60%-ный риск развития нефатальных случаев сердечной недостаточности был равен 1% (табл. 2). Данный факт можно объяснить тем, что с учетом тяжести процесса и наличия многососудистого поражения коронарного русла у данной группы больных были верифицированы как фатальные, так и нефатальные исходы вследствие других причин, например ОИМ.

В отношении конечной точки – фатальные случаи сердечной недостаточности – свою статистическую значимость продемонстрировали следующие факторы: возраст дебюта артериальной гипертензии (АГ), лет ( $p = 0,020$ ); наличие в анамнезе хронической сердечной недостаточности (ХСН) ( $p = 0,020$ ); размер левого предсердия (ЛП), мм ( $p = 0,025$ ); степень стенозирования задней боковой ветви (ЗБВ), % ( $p=0,038$ ); наличие атеросклеротического поражения в области задней межжелудочковой ветви (ЗЖКВ) ( $p = 0,002$ ); количество пораженных сосудистых бассейнов ( $p = 0,044$ ) (табл. 3).

С использованием номограммы было отмечено, что при наличии у пациента атеросклеротического процесса в области ЗЖКВ величина риска развития фатальных и нефатальных случаев СН составила 12%, при том что при условии отсутствия у больного патологического процесса в ЗЖКВ обсуждаемый риск был равен 1%. В случае наличия дебюта АГ в более молодом возрасте, например в 40 лет, возможный риск развития обсуждаемой конечной точки был выше, чем дебют патологии, диагностированный у больного в возрасте 60 лет (табл. 4).

Привлекли повышенное внимание данные в отношении признака «число пораженных сосудистых бассейнов». Так, из таблицы видно, что по мере увеличения числа пораженных сосудистых бассейнов риск развития фатальных случаев СН уменьшается. Полученные результаты трактуются с той позиции, что у группы пациентов с поражением нескольких сосудистых регионов были верифицированы иные сосудистые события и неблагоприятные исходы.

При этом в ходе следующего этапа работы был проведен двухфакторный логистический регрессионный ана-

● **Таблица 1.** Вероятность развития нефатальных случаев сердечной недостаточности (только статистически значимые значения при  $p < 0,05$ )

● **Table 1.** Probability of developing non-fatal cases of heart failure (statistically significant values at  $p < 0,05$  only)

Показатель	B0	Estimate	OR (ratio)	$\chi^2$	p
Ствол ЛКА, %	0,63	-0,09	0,0001	6,17	0,013

● **Таблица 2.** Номограмма оценки риска развития нефатальных случаев сердечной недостаточности в зависимости от разных факторов риска

● **Table 2.** A nomogram to estimate the risk of developing non-fatal cases of heart failure depending on various risk factors

Признак	Результат					
Ствол ЛКА, %	10	20	30	40	50	60
Риск развития, %	44	25	10	7	3	1

лиз, в процессе которого выявлен комплекс факторов, оказывающий влияние на риск развития нефатальных случаев СН. Так, свою статистическую значимость продемонстрировали следующие комбинации факторов: «ХСН + ЛП, мм» ( $p = 0,006$ ); «число пораженных сосудистых бассейнов + ЛП, мм» ( $p = 0,012$ ) (табл. 5).

При помощи уравнений логистической регрессии были составлены оригинальные номограммы с учетом проведенного двухфакторного регрессионного анализа с целью прогнозирования сосудистого риска в отдаленном периоде у пациентов с периферическим атеросклерозом (рис.).

Так, при наличии у пациента ХСН и размера ЛП 30 мм риск развития фатальных случаев сердечной недостаточ-

ности был равен 20%. Если у больного отсутствовала в анамнезе ХСН, но размер ЛП аналогичен, обсуждаемый риск составил 4% (табл. 6).

В отношении комбинации «число пораженных сосудистых бассейнов + ЛП, мм» отмечено, что в случае увеличения размера ЛП риск развития неблагоприятного исхода существенно возрастает. При этом при наличии у пациента размера ЛП, например 35 мм, и по мере увеличения количества пораженных сосудистых бассейнов риск развития фатальных случаев сердечной недостаточности уменьшался (табл. 7).

У представленной группы пациентов фиксировались следующие конечные точки: инфаркт миокарда фатальный и нефатальный, инсульт фатальный и нефатальный.

● **Таблица 3.** Вероятность развития фатальных случаев сердечной недостаточности (только статистически значимые значения при  $p < 0,05$ )

● **Table 3.** Probability of developing fatal cases of heart failure (statistically significant values at  $p < 0,05$  only)

Показатель	B0	Estimate	OR (ratio)	$\chi^2$	p
Возраст дебюта АГ, лет	-0,73	-0,09	0,001	5,41	0,020
ХСН	-3,98	-24,0	0,0001	5,37	0,020
ЛП, мм	-15,5	0,25	4012	5,00	0,025
ЗБВ, %	-715,2	7,1	1255	4,36	0,038
ЗМЖВ	-5,94	3,86	47,5	8,87	0,002
Количество пораженных сосудистых бассейнов	20,0	-24,6	0,0001	4,03	0,044

● **Таблица 4.** Номограмма оценки риска развития фатальных случаев сердечной недостаточности в зависимости от разных факторов риска

● **Table 4.** A nomogram to estimate the risk of developing fatal cases of heart failure depending on various risk factors

Признак	Результат					
	30	40	50	60		
Возраст дебюта АГ, лет						
Риск развития, %	7	5	3	1		
ХСН	нет	есть	-	-	-	-
Риск развития, %	1	4	-	-	-	-
ЛП, мм	30	35	40	45	50	55
Риск развития, %	1	2	4	6	8	18
ЗМЖВ	нет	есть	-	-	-	-
Риск развития, %	1	12	-	-	-	-
Число пораженных сосудистых бассейнов	0	1	2	3	4	-
Риск развития, %	80	5	3	2	1	-

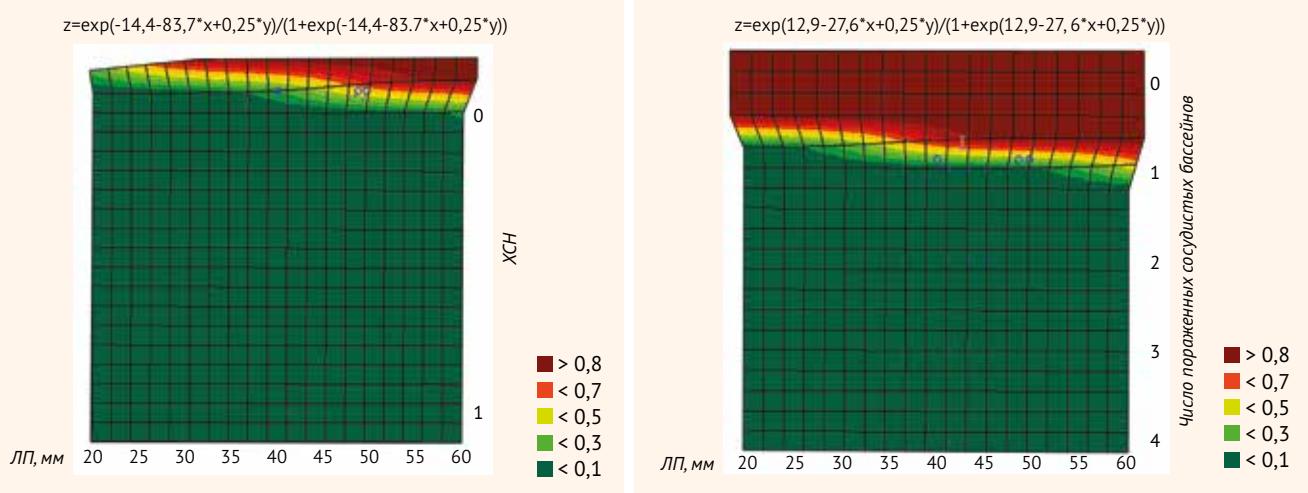
● **Таблица 5.** Вероятность развития фатальных случаев сердечной недостаточности в зависимости от комбинации факторов

● **Table 5.** Probability of developing fatal cases of heart failure depending on the combination of factors

Показатель	B0	Estimate	OR (ratio)	$\chi^2$	p
ХСН + ЛП, мм	-14,4	-83,7 / 0,25	0,00001 / 34,98	10,3	0,006
Число пораженных сосудистых бассейнов + ЛП, мм	12,9	-27,6 / 0,25	0,0001 / 39,02	8,8	0,012

● **Рисунок.** Оценка риска развития фатальных случаев сердечной недостаточности в зависимости от величины левого предсердия и наличия хронической сердечной недостаточности (а), числа пораженных сосудистых бассейнов и величины левого предсердия (б)

● **Figure.** Assessment of the risk of developing fatal cases of heart failure depending on the left atrial size and the presence of chronic heart failure (a), the number of affected vascular pools and the left atrial size (b)



● **Таблица 6.** Номограмма оценки риска развития фатальных случаев сердечной недостаточности в зависимости от величины левого предсердия и наличия хронической сердечной недостаточности

● **Table 6.** A nomogram to estimate the risk of developing fatal cases of heart failure depending on the left atrial size and the presence of chronic heart failure

Признак	Величина ЛП, мм							
	значение ЛП, мм	20	25	30	35	40	50	
наличие/отсутствие ХЧ	нет	2	3	4	5	6	7	
	есть	9	12	20	24	32	48	

● **Таблица 7.** Номограмма оценки риска развития фатальных случаев сердечной недостаточности в зависимости от величины левого предсердия и наличия хронической сердечной недостаточности

● **Table 7.** A nomogram to estimate the risk of developing fatal cases of heart failure depending on the left atrial size and the presence of chronic heart failure

Признак	Величина ЛП, мм						
	значение ЛП, мм	20	25	30	35	40	50
Число пораженных сосудистых бассейнов	0	60	62	64	67	68	70
	1	34	36	38	40	42	46
	2	27	28	29	30	31	32
	3	12	14	15	16	17	18
	4	2	4	5	6	7	9

## ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе представленного исследования проведена оценка частоты встречаемости фатальных и нефатальных конечных точек у больных с периферическим атеросклерозом в процессе трехлетнего периода наблюдения.

Проведенный однофакторный и двухфакторный логистический регрессионный анализ позволил выявить комплекс факторов, оказывающих влияние на обсуждаемую в исследовании конечную точку – сердечная недостаточность.

С целью оценки сердечно-сосудистого риска у лиц без клинических проявлений в клинической практике применяются шкалы, основанные на учете основных факторов риска, такие как Framingham, разработанная в США, Q-RICK – в Великобритании, SCORE – в европейских странах и РФ и др. [10].

Так, шкала SCORE проводит оценку сердечно-сосудистого риска на основании данных о 5 факторах риска: пол, возраст, факт курения, уровень систолического АД и значение ОХС. Представленная шкала, разработанная на основании результатов когортных исследований

в 12 европейских странах, включая Россию, оценивает риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений в течение ближайших 10 лет [11, 12]. К достоинствам системы SCORE относятся: простота и дешевизна применения, возможность оценки риска во всех странах Европы, учет многофакторной этиологии ССЗ [13]. В то же время у системы SCORE есть и существенные недостатки: она имеет ограниченный возрастной диапазон применения – только для лиц от 40 до 65 лет и включает пять факторов риска, при этом не учитывая другие, оказывающие влияние на отдаленный прогноз пациента [14]. Это может приводить к занижению оцениваемого риска у ряда категорий пациентов и, соответственно, к недостаточному применению мер профилактики и лечения данных категорий пациентов [15].

Не вызывает сомнения тот факт, что повышение АД – значимый фактор риска развития инсульта и ряда других цереброваскулярных заболеваний, ИБС, СН, ХБП, фибрillation предсердий и заболеваний периферических артерий [16]. Показатель систолического давления входит в системы стратификации риска ССЗ (SCORE, Framingham, Q-RICK и др.) [17]. Результаты многочисленных эпидемиологических исследований, клинических исследований с фармакологическим снижением АД и работы с менделевской рандомизацией подтверждают, что повышенное АД является независимым фактором риска ССЗ [18].

Следует отметить, что в процессе нашего исследования было доказано, что ключевую роль в отношении отдаленного прогноза у обсуждаемой группы пациентов оказывал такой фактор, как возраст дебюта АГ.

Также в работе было продемонстрировано, что такой фактор, как «наличие в анамнезе ХСН», оказывал свое влияние на риск развития фатальных случаев сердечной недостаточности у лиц с периферическим атеросклерозом.

Согласно данным литературы, при условии наличия ХСН в анамнезе довольно высок риск летальности: известно, что около половины пациентов умирают в течение ближайших четырех лет с момента постановки диагноза [19]. По данным статистики, до 30% больных с декомпенсацией СН после выписки из стационара умирают в течение года, а выживаемость пациентов в течение 5 лет при небольшой выраженности клинических симптомов составляет 50% [20].

За последнее время отмечена тенденция увеличения количества госпитализированных пациентов с сохраненной фракцией выброса в связи с декомпенсацией заболевания, опережая по этому показателю лиц с низкой фракцией выброса [21].

Большое количество масштабных исследований и метаанализов доказывают наличие связи между диагностированным атеросклеротическим процессом в сонных или бедренных сосудах и риском развития сердечно-сосудистых событий не только в диагностируемых сосудистых бассейнах, но и в других, в т. ч. в коронарных артериях. В исследовании MONICA продемонстрировано, что увеличение на одну атеросклеротическую бляшку в области сонных или бедренных сосудов достоверно влияет на риск развития инфаркта миокарда, сердечно-сосудистой смерти и смерти по другой причине на 20, 44 и 26% соответственно [22].

Согласно полученным нами данным, наличие атеросклеротической бляшки в области коронарных сосудов оказывало влияние на представленную в исследовании конечную точку, при этом в случае увеличения количества пораженных сосудистых бассейнов не отмечено статистического влияния на обсуждаемую конечную точку – сердечная недостаточность.

Согласно Европейским рекомендациям по профилактике ССЗ, в качестве предиктора неблагоприятного риска можно рассматривать наличие атеросклеротического процесса в сонных сосудах [23]. По данным российских рекомендаций «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза», наличие необструктивной атеросклеротической бляшки любой локализации – факт, свидетельствующий о значимом сердечно-сосудистом риске [24, 25].

## ВЫВОДЫ

Выявлено, что у пациентов с периферическим атеросклерозом в 28,9% случаев отмечались неблагоприятные сердечно-сосудистые события и исходы, причем у 3,4% пациентов была верифицирована сердечная недостаточность.

Проведена оценка особенностей развития фатальных и нефатальных случаев сердечной недостаточности, отмечены факторы, оказывающие влияние на обсуждаемую конечную точку у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска.

С помощью уравнений логистической регрессии разработаны оригинальные математические инструменты с целью оценки риска развития как фатальной, так и нефатальной сердечной недостаточности у больных с периферическим атеросклерозом.

Поступила / Received 24.01.2022  
Поступила после рецензирования / Revised 28.02.2022  
Принята в печать / Accepted 03.03.2022



## Список литературы / References

- Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2020;(1):4–9. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.01.000510>.  
Boytsov S.A., Shalnova S.A., Deev A.D. The epidemiological situation as a factor determining the strategy for reducing mortality in the Russian Federation. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2020;(1):4–9. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.01.000510>.
- Neumann F.-J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87–165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>.
- Duceppe E., Parlow J., MacDonald P., Lyons K., McMullen M., Srinathan S. et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Noncardiac Surgery. *Can J Cardiol*. 2017;33(1):17–32. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.09.008>.

4. Jousilahti P, Laatikainen T, Peltonen M, Borodulin K, Männistö S, Jula A. et al. Primary prevention and risk factor reduction in coronary heart disease mortality among working aged men and women in eastern Finland over 40 years: population based observational study. *BMJ*. 2016;352:i721. <https://doi.org/10.1136/bmj.i721>.
5. De Hert S, Staender S, Fritsch G, Hinkelbein J, Afshari A, Bettelli G. et al. Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: Updated guideline from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2018;35(6):407–465. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000817>.
6. Ruettzler K., Khanna A.K., Sessler D.I. Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: Preoperative, Intraoperative, and Postoperative Aspects, Implications, and Directions. *Anesth Analg*. 2020;131(1):173–186. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004567>.
7. Gallino A., Aboyans V., Diehm C., Cosentino F., Stricker H., Falk E. et al. Non-coronary atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2014;35(17):1112–1129. <https://doi.org/10.1093/euroheartj/ehu071>.
8. Durko A.P., Osnabrugge R.L., Van Mieghem N.M., Milojevic M., Mylotte T.D., Nkomo V.T., Pieter Kapteein A. Annual number of candidates for transcatheter aortic valve implantation per country: current estimates and future projections. *Eur Heart J*. 2018;39(28):2635–2642. <https://doi.org/10.1093/euroheartj/ehy107>.
9. Kobzeva Н.Д., Терентьев В.П., Батюшин М.М., Гасанов М.З. Влияние стеноза почечных артерий на риск развития сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом. *Клиническая нефрология*. 2018;(1):26–30. <https://doi.org/10.18565/nephrology.2018.1.26-30>. Kobzeva N.D., Terent'ev V.P., Batyushin M.M., Gasanov M.Z. The effect of renal artery stenosis on the risk of vascular events in patients with acute coronary syndrome. *Clinical Nephrology*. 2018;(1):26–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/nephrology.2018.1.26-30>.
10. Kobzeva N., Terentev V., Zolotuhina I. The use of statistical analysis methods in assessing long-term prognoses in patients with acute coronary syndrome and contrast-induced nephropathy. In: *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering, Vol. 680, XV International Scientific-Technical Conference "Dynamics of Technical Systems"*. Rostov-on-Don, 11–13 September 2019. Rostov-on-Don: Don State Technical University; 2019. Available at: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1757-899X/680/1/012011>.
11. Filipovic M., Kindler C.H., Walder B. Anästhesiologie und Reanimation: Perioperative kardiale Abklärung und Therapie im Vorfeld nicht – Herzchirurgischer Eingriffe. *Swiss Med Forum*. 2018;18:1078–1080. Available at: <https://medicalforum.ch/de/detail/doi/smf.2018.03440>.
12. Fernández-Friera L., Fuster V., López-Melgar B., Oliva B., García-Ruiz J.M., Mendiguren J. et al. Normal LDL – cholesterol levels are associated with subclinical atherosclerosis in the absence of risk factors. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(26):2979–2991. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.024>.
13. Kobzeva Н.Д. Особенности влияния атеросклеротического поражения различных сосудистых бассейнов на риск развития фатальных и нефатальных событий в отдаленном периоде. *Terapia*. 2021;(8):70–75. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/40997>. Kobzeva N.D. Features of the influence of atherosclerotic lesions of various vascular basins on the risk of fatal and non-fatal events in the long-term period. *Therapy*. 2021;(8):70–75. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/40997>.
14. Turagam M.K., Mirza M., Werner P.H., Sra J., Kress D.C., Tajik A.J., Jahangir A. Circulating Biomarkers Predictive of Postoperative Atrial Fibrillation. *Cardiol Rev*. 2016;24(2):76–87. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000559>.
15. Rodseth R.N., Biccadi B.M., Chu R., Lurati Buse G.A., Thabane L., Bakhai A. et al. Postoperative B-type natriuretic peptide for prediction of major cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: Systematic review and individual patient metaanalysis. *Anesthesiology*. 2013;119(2):270–283. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31829083f1>.
16. Cardinale D., Sandri M.T., Colombo A., Salvatici M., Tedeschi I., Bacchiani G. et al. Prevention of Atrial Fibrillation in High-risk Patients Undergoing Lung Cancer Surgery: The PRESAGE Trial. *Ann Surg*. 2016;264(2):244–251. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001626>.
17. Cai G.L., Chen J., Hu C.B., Yan M.L., Xu Q.H., Yan J. Value of plasma brain natriuretic peptide levels for predicting postoperative atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *World J Surg*. 2014;38(1):51–59. <https://doi.org/10.1007/s00268-013-2284-2>.
18. Бойцов С.А., Драпкина О.М. Современное содержание и совершенствование стратегии высокого сердечно-сосудистого риска в снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапевтический архив*. 2021;(1):4–6. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.01.200543>. Boytsov S.A., Drapkina O.M. Modern content and improvement of high cardiovascular risk strategy in reducing mortality from cardiovascular diseases. *Terapevicheskii Arkhiv*. 2021;(1):4–6. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.01.200543>.
19. Вернер В.А., Мельник М.В., Князева С.А. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс в диагностике, определении степени тяжести и риска поражения магистральных сосудов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом 2-го типа. *Терапевтический архив*. 2021;(1):87–93. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.01.200599>. Verner V.A., Mel'nik M.V., Knjazeva S.A. Cardio-ankle vascular index (CAVI) in diagnostics, risk and severity evaluation of magistral vessels lesion in patients with cardio-vascular diseases and type 2 diabetes. *Terapevicheskii Arkhiv*. 2021;(1):87–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.01.200599>.
20. Kusunose K., Torii Y., Yamada H., Nishio S., Hirata Y., Sajio Y. et al. Association of Echocardiography Before Major Elective Non-Cardiac Surgery With Improved Postoperative Outcomes – Possible Implications for Patient Care. *Circ J*. 2019;83(12):2512–2519. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-19-0663>.
21. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., Byrd B.F. 3rd, Dokainish H., Edvardsen T. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(12):1321–1360. <https://doi.org/10.1093/ejhci/jew082>.
22. Morris D.A., Ma X.X., Belyavskiy E., Aravind Kumar R., Kropf M., Kraft R. et al. Left ventricular longitudinal systolic function analysed by 2D speckle-tracking echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. *Open Heart*. 2017;4(2):e000630. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2017-000630>.
23. Pieske B., Tschöpe C., de Boer R.A., Fraser A.G., Anker S.D., Donal E. et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019;40(40):3297–3317. <https://doi.org/10.1093/euroheartj/ehz641>.
24. von Bibra H., Paulus W.J., St John Sutton M., Leclerque C., Schuster T., Schumm-Draeger P.M. Quantification of diastolic dysfunction via the age dependence of diastolic function – impact of insulin resistance with and without type 2 diabetes. *Int J Cardiol*. 2015;182:368–374. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.12.005>.
25. Zhao Y., Evans M.A., Allison M.A., Bertoni A.G., Budoff M.J., Criqui M.H. et al. Multisite atherosclerosis in subjects with metabolic syndrome and diabetes and relation to cardiovascular events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2019;282:202–209. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.005>.

#### Информация об авторах:

**Кобзева Наталия Дмитриевна**, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1, Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29; kobzeva.nataliya1@gmail.com

**Терентьев Владимир Петрович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней №1, Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29; vpterentev@mail.ru

**Олейникова Виктория Дмитриевна**, студент, Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29; victoria-ol@mail.ru

#### Information about the authors:

**Nataliya D. Kobzeva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine No. 1, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia; kobzeva.nataliya1@gmail.com

**Vladimir P. Terentev**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Medicine No. 1, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia; vpterentev@mail.ru

**Victoria D. Oleynikova**, Student, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia; victoria-ol@mail.ru

# Дифференциальный диагноз стенокардии в практике регионального сосудистого центра: клиническое наблюдение

**М.Ю. Гиляров<sup>1,2</sup>, А.А. Богданова<sup>1,2</sup>, Д.А. Аничков<sup>2</sup>, Е.В. Канарейкина<sup>3</sup>, А.П. Нестеров<sup>1,2</sup>, Е.В. Константинова<sup>1,2✉</sup>,**  
katekons@mail.ru

<sup>1</sup> Городская клиническая больница №1 имени Н.И. Пирогова; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

<sup>3</sup> Городская клиническая больница №68 имени В.П. Демихова; 109263, Россия, Москва, ул. Шкулевая, д. 4

## Резюме

При сочетании у пациента с ишемической болезнью сердца атеросклероза коронарных артерий и спазма коронарной артерии верификация этиологии ишемии миокарда часто затруднена, но важна для оптимального выбора тактики ведения пациента, приоритетности назначения бета-блокаторов или антагонистов кальция, необходимости проведения чрескожного коронарного вмешательства со стентированием пораженной артерии. В статье представлено клиническое наблюдение пациента, 56 лет, поступившего с направительным диагнозом «Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST», I классом по Killip и низким баллом GRACE, у которого при выполнении стресс-эхокардиографии определялись трансмуральная ишемия миокарда, подъем сегмента ST, полиморфная желудочковая тахикардия на электрокардиограмме, появление участков нарушения локальной сократимости на эхокардиографии, расцененная как возникновение вазоспазма в коронарной артерии. При проведении коронароангиографии у пациента выявлен однососудистый пограничный стеноз в коронарной артерии без динамики выраженности в сравнении с данными выполненной ранее коронароангиографии. Состояние расценено как вариантная стенокардия – присоединение вазоспастического компонента к имеющемуся атеросклеротическому поражению передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии. В статье обсуждаются трудности диагностики вазоспастической стенокардии, особенно при наличии пограничного стеноза в коронарной артерии. Проведено клинико-инструментальное сопоставление с аналогичными случаями, описанными в зарубежной литературе. Обсуждаются вопросы, связанные с проведением провокационных тестов для верификации вазоспазма в реальной российской клинической практике. Затрагиваются вопросы медикаментозного лечения пациентов с вазоспастической стенокардией при наличии пограничного стеноза в коронарной артерии. Обосновывается целесообразность демонстрации, обсуждения и анализа случаев пациентов с сочетанным механизмом ишемии миокарда для дальнейшего совершенствования их диагностики и лечения.

**Ключевые слова:** механизмы ишемии миокарда, стресс-эхокардиография, вариантная стенокардия, пограничный стеноз в коронарных артериях, диагностика коронарного вазоспазма, провокационные пробы, блокаторы кальциевых каналов

**Для цитирования:** Гиляров М.Ю., Богданова А.А., Аничков Д.А., Канарейкина Е.В., Нестеров А.П., Константинова Е.В. Дифференциальный диагноз стенокардии в практике регионального сосудистого центра: клиническое наблюдение. Медицинский совет. 2022;16(17):20–26. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-20-26>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Differential diagnosis of angina pectoris in the practice of the regional vascular center: a clinical observation

**Mikhail Yu. Gilyarov<sup>1,2</sup>, Alexandra A. Bogdanova<sup>1,2</sup>, Dmitrii A. Anichkov<sup>2</sup>, Elizaveta V. Kanareikina<sup>3</sup>, Alexey P. Nesterov<sup>1,2</sup>, Ekaterina V. Konstantinova<sup>1,2✉</sup>,**  
katekons@mail.ru

<sup>1</sup> Pirogov City Clinical Hospital No. 1; 8, Leninsky Ave., Moscow, 119049, Russia

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

<sup>3</sup> Demikhov City Clinical Hospital No. 68; 4, Shkulev St., Moscow, 109263, Russia

## Abstract

The leading cause of myocardial ischemia in case of coronary atherosclerosis and coronary vasospasm combination in one patient is difficult to establish. However, it is important to know for optimal treatment strategy: choosing between beta-blockers and calcium channel blockers as a preferred treatment, need for percutaneous coronary intervention. We present a case of a 56-year-old patient who was admitted with acute coronary syndrome without ST-segment elevation, low Killip class, and low GRACE score. Stress echocardiography revealed inducible transmural myocardial ischemia (regional wall motion abnormalities and ST segment elevation on the ECG) accompanied by polymorphic ventricular tachycardia. The coronary angiography showed single-vessel moderate stenosis in the left anterior descending artery. There were no changes in comparison with previous angiography. The patient was considered to have vasospastic angina. A probable mechanism is coronary artery spasm at the site of the atheroscle-

rotic plaque. The article is discussed the difficulties in diagnosing vasospastic angina, especially in the presence of borderline stenosis in the coronary artery. We reviewed similar cases and discussed the difficulties of a vasospastic angina diagnosis especially in the presence of moderate coronary artery stenosis, the role of the provocative tests, and the pharmacological management. Demonstrating, discussing and analyzing cases of patients with a combined mechanism of myocardial ischemia is substantiated for further improving their diagnosis and treatment.

**Keywords:** mechanism of myocardial ischemia, stress echocardiography, vasospastic angina, moderate coronary artery stenosis, coronary vasospasm diagnosis, provocative tests, calcium channel blockers

**For citation:** Gilyarov M.Yu., Bogdanova A.A., Anichkov D.A., Kanareikina E.V., Nesterov A.P., Konstantinova E.V. Differential diagnosis of angina pectoris in the practice of the regional vascular center: a clinical observation. *Meditinskij Sovet*. 2022;16(17):20–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-20-26>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Дифференциальная диагностика стенокардии напряжения и вазоспастической стенокардии в повседневной клинической практике может быть непростой задачей, так как различные механизмы ишемии миокарда могут наблюдаться у одного и того же пациента [1]. При сочетании у пациента с ишемической болезнью сердца (ИБС) атеросклероза коронарных артерий и спазма коронарной артерии верификация этиологии ишемии миокарда часто затруднена, но важна для оптимального выбора тактики ведения пациента, приоритетности назначения бета-блокаторов или антагонистов кальция, необходимости проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) со стентированием пораженной артерии.

Российские и зарубежные эксперты рекомендуют непосредственную визуализацию вазоспазма путем выполнения провокационных проб с ацетилхолином и эргоновином при проведении коронароангиографии (КАГ) и уточнение значимости стеноза в коронарной артерии путем измерения фракционного резерва кровотока [2, 3]. Однако оба метода пока не вошли в рутинную практику большинства сосудистых центров. Кроме того, выполнение провокационных проб на вазоспазм коронарной артерии сопряжено с рисками для пациента.

**Цель** данной статьи – обсудить трудности дифференциальной диагностики стенокардии напряжения и вазоспастической стенокардии у пациента с ИБС в сочетании с различными механизмами развития ишемии миокарда в повседневной работе регионального сосудистого центра.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Д., 56 лет, был доставлен скорой медицинской помощью в Городскую клиническую больницу (ГКБ) №1 имени Н.И. Пирогова 25 августа 2020 г. с направительным диагнозом «Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST». На момент осмотра при поступлении жалоб не предъявлял. Из анамнеза известно, что пациент страдает гипертонической болезнью с максимальным повышением артериального давления до 160/100 мм рт.ст., при хорошем самочувствии – 120/80 мм рт. ст., гипотензивную терапию регулярно не принимал.

С июля 2020 г. стал отмечать боли в левой половине грудной клетки давящего характера, возникающие при физической и эмоциональной нагрузке. Проходил обследование в ГКБ имени С.С. Юдина, где 1 августа 2020 г. выполнена КАГ, выявлен стеноз передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) 45–50%, остальные коронарные артерии без особенностей, ЧКВ не проводилось. После выписки из стационара принимал ацетилсалicyловую кислоту 100 мг, аторвастатин 20 мг, бисопролол 5 мг, лозартан 50 мг, индапамид 2,5 мг, омепразол 20 мг, при приступах болей в грудной клетке был рекомендован прием короткодействующих нитратов.

25 августа 2020 г. дома в ранние утренние часы без видимых причин появились боли в левой половине грудной клетки давящего жгущего характера с иррадиацией в левую руку в покое, купированные после приема нитроспрея. С интервалом 15–20 мин боли повторились еще два раза также с купирующим эффектом от нитроспрея. Сразу же после возникновения первого приступа пациент вызвал скорую медицинскую помощь и был госпитализирован в ГКБ №1 имени Н.И. Пирогова.

При поступлении состояние средней тяжести. При аусcultации над легкими определялось везикулярное дыхание, частота дыхательных движений 18 в мин,  $\text{SpO}_2$  98%. Тоны сердца ясные, ритм правильный с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 75 в мин. Артериальное давление на левой и правой руке 120/80 мм рт. ст.

При проведении лабораторных исследований: уровень сердечного тропонина Т дважды (с интервалом 12 ч) после поступления 0,010 мг/моль (N 0,000–0,030 мг/моль), общий холестерин 4,27 ммоль/л, липопroteины низкой плотности 2,29 ммоль/л. Клинический анализ крови, коагулограмма без клинически значимых отклонений.

При проведении эхокардиографии (ЭхоКГ) нарушений локальной сократимости не выявлено. Фракция выброса левого желудочка 59%.

Суждение о диагнозе в первые сутки госпитализации: ИБС – нестабильная стенокардия; I класс по Killip; GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events – глобальный регистр острых коронарных событий) 74 балла; артериальная гипертензия III ст., риск очень высокий.

Таким образом, у пациента отсутствовали нарушения гемодинамики, ишемические изменения на ЭКГ, нарушения локальной и глобальной сократимости левого

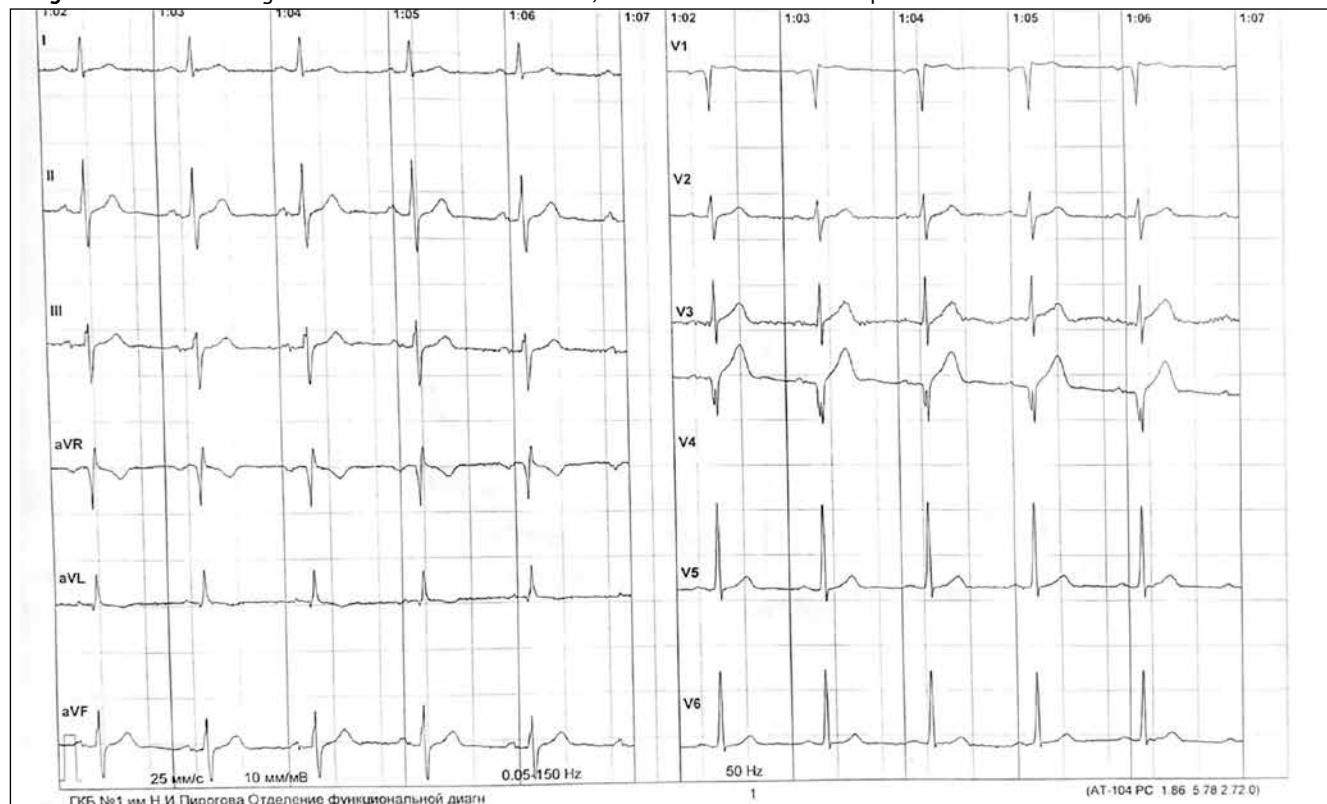
желудочка по данным ЭхоКГ, повышение кардиоспецифических ферментов. Наблюдались низкий класс по Killip и низкий риск по GRACE (ожидаемая смертность в течение 6 мес. по шкале GRACE составляет 1–2,9%).

Выбрана тактика первоочередного выполнения нагрузочного теста с дальнейшим принятием решения о проведении КАГ с возможностью проведения ЧКВ. На вторые сутки госпитализации выполнена стресс-эхоКГ с физической нагрузкой на лежачем велоэргометре (рис. 1, 2). На 2-й ступени теста (75 Ватт) пациент предъявлял жалобы на дискомфорт в левой половине грудной клетки и в левой верхней конечности, на ЭКГ отмечался подъем сегмента ST в V<sub>3</sub> – V<sub>4</sub>, максимально до 1 мВ (рис. 3), регистрировались желудочковые нарушения ритма. По ЭхоКГ при этом отмечался гипоакинез верхушечного переднего сегмента. Тест остановлен досрочно, использован нитроспрей, боли купировались, отмечалось снижение сегмента ST, нарушения ритма не регистрировалось.

В связи с верифицированной ишемией миокарда, ангинозными болями в грудной клетке, желудочковыми нарушениями ритма пациенту в экстренном порядке была выполнена КАГ, визуализировано однососудистое поражение ПМЖА – стеноз выраженностю 50% (рис. 4). ЧКВ не выполнялось.

Суждение о диагнозе по результатам дополнительного обследования: ИБС – нестабильная (вазоспастическая) стенокардия; КАГ от 01.08.2020 (стеноз 50% в проксимальной трети ПМЖВ), КАГ от 26.08.2020 (стеноз 50% в проксимальной трети ПМЖВ); артериальная гипертензия III ст., риск очень высокий.

- **Рисунок 1.** Электрокардиограмма при нагрузке 25 Ватт, частоте сердечных сокращений 58 в мин
- **Figure 1.** Electrocardiogram under the load of 25 watts, the heart rate of 58 beats per minute



К терапии добавлен блокатор медленных кальциевых каналов и длительно действующие нитраты. Назначения при выписке: ацетилсалicyловая кислота 100 мг/сут, аторвастатин 40 мг/сут, периндоприл А 5 мг, амлодипин 10 мг/сут, изосорбид-5-мононитрат 40 мг/сут. На фоне терапии пациент оставался гемодинамически стабильным, боли не рецидивировали, в динамике выполнено мониторирование ЭКГ по Холтеру, при котором за время мониторирования динамики сегмента ST не отмечалось, жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости сердца не выявлены. Пациент был выписан под наблюдение врачей в поликлинике по месту жительства. Спустя 6 мес. при опросе по телефону жалоб не предъявлял.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный случай демонстрирует развитие трансмуральной ишемии миокарда с эпизодом полиморфной желудочковой тахикардии на ЭКГ, появлением участков нарушения локальной сократимости при проведении стресс-эхоКГ у пациента с пограничным стенозом в коронарной артерии.

Одним из очевидных вопросов при анализе клинической ситуации является необходимость выполнения ЧКВ со стентированием коронарной артерии. Пациенту Д. была проведена КАГ с визуализацией 45–50%-го стеноза коронарной артерии за 25 дней до настоящей госпитализации и выполнена повторная КАГ (сразу после появления при стресс-эхоКГ болевого приступа с подъемом ST и появлением зон локального гипокинеза),

Рисунок 2. Стress-эхокардиография: начало нагрузки 50 Ватт, частота сердечных сокращений 81 в мин  
 Figure 2. Stress echocardiography: the initial workload begins at 50 watts, the heart rate of 81 beats per minute



Рисунок 3. Стress-эхокардиография: нагрузка 75 Ватт, частота сердечных сокращений 102 в мин  
 Figure 3. Stress echocardiography: the load of 75 watts, the heart rate of 102 beats per minute

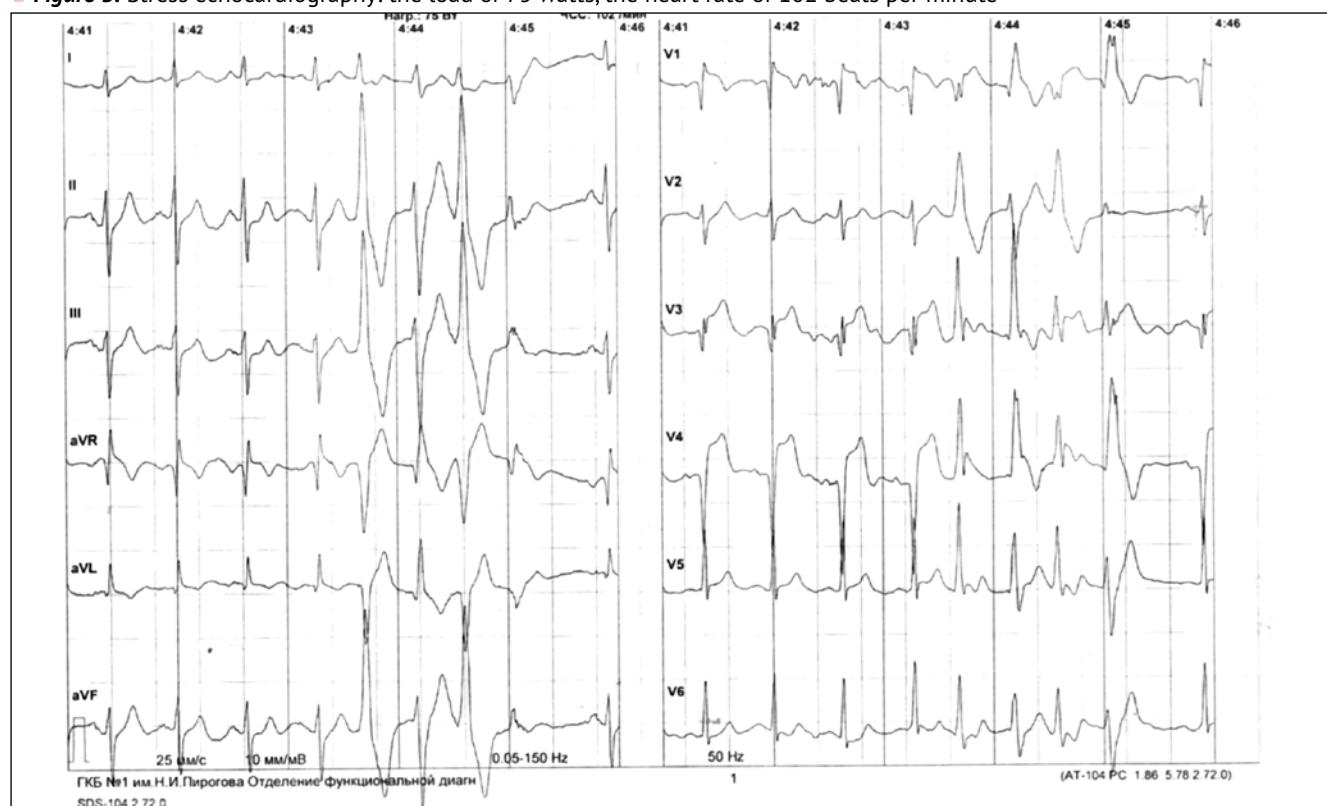
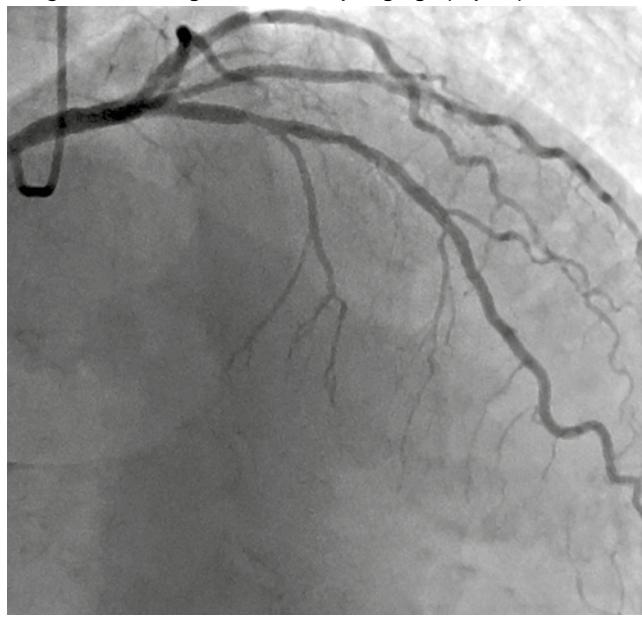


Рисунок 4. Результаты коронароангиографии пациента Д.  
Figure 4. Findings of a coronary angiography of patient D.



выявившая прежнюю степень стенозирования и отсутствие признаков тромбоза. Можно привлечь внимание к тому факту, что КАГ выполнялась в разных стационарах разными бригадами специалистов, и в обоих случаях врачи не сочли необходимым выполнение ЧКВ со стентированием стенозированного участка.

Значимым стенозом, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, считается 50%-е стенозирование просвета сосуда, согласно американским рекомендациям – 70%-е [4, 5].

В настоящее время для определения функциональной значимости стеноза применяется метод фракционного резерва кровотока, при котором измеряется давление выше и ниже стеноза в условиях проведения КАГ при расширении артерии за счет введения вазодилататора. Данный метод включен в отечественные и зарубежные рекомендации [2, 3], но пока не используется в реальной клинической практике регионального сосудистого центра.

Нагрузочное тестирование многие годы являлось и является ключевым методом диагностики ишемии миокарда у пациентов с ИБС, во время которого при возникновении приступа классической стенокардии на ЭКГ возникает депрессия сегмента ST. Элевация сегмента ST, отражающая трансмуральную ишемию миокарда и возникающая в момент болевого приступа, характерна для приступа вазоспастической стенокардии [6].

В редких случаях элевация сегмента ST возникает при нагрузочном тестировании при наличии пограничных стенозов в коронарных артериях. Так, например, M. Muraishi et al. в 2017 г. и G. Speccia et al. в 1979 г. описали случаи возникновения трансмуральной ишемии миокарда с элевацией сегмента ST при выполнении теста с физической нагрузкой у пациентов с незначимым или пограничным стенозом в коронарной артерии и клиникой вариантной стенокардии [7, 8]. В одном из четырех представленных

случаев G. Speccia et al. выполнили провокационную пробу с интракоронарным введением эргоновина и документировали вазоспазм в месте незначимого атеросклеротического поражения у 51-летнего пациента [8]. В отличие от других трех случаев, описанных G. Speccia et al., как и от представленного нами случая пациента Д., M. Muraishi et al. также документировали возникновение вазоспазма в коронарной артерии у пациентки 77 лет с 50%-м стенозом в правой коронарной артерии при проведении фармакологической провокационной пробы с интракоронарным введением эргоновина [7]. В отличие от работы M. Muraishi et al., у авторов не было возможности выполнения внутрисосудистого ультразвука для подтверждения вазоспазма в месте пограничного стеноза. Однако эта работа, как и работа G. Specchia et al., несмотря на давность публикации, позволяет, на наш взгляд, обсуждать возможность аналогичного механизма развития трансмуральной ишемии у пациента Д.

Верификация вазоспазма коронарной артерии в реальной клинической практике регионального сосудистого центра трудна. Осложняют диагностику быстротечность приступа и низкая чувствительность и специфичность предложенных ранее неинвазивных методов исследования: ЭКГ в 12 отведениях во время приступа, холтеровское мониторирование ЭКГ, холодовая провокация [9]. Ряд авторов продемонстрировали возможности стресс-эхоКГ с применением добутамина или эргоновина для выявления вазоспазма [10–12], но золотым стандартом его диагностики в настоящее время является интракоронарное введение ацетилхолина или эргоновина для провокации вазоспазма при проведении КАГ [13].

К сожалению, возможности выполнения провокационных проб с ацетилхолином и эргоновином в повседневной клинической практике ограничены не только частым отсутствием необходимых форм данных препаратов для выполнения пробы в сосудистом центре, но и высоким риском для пациента. Кроме того, в литературе описаны случаи, в частности, врачами из Кореи, о неполной информативности провокационного теста вазоспазма при вариантной стенокардии [14].

Бета-блокаторы – одни из самых часто назначаемых препаратов при различных формах ИБС. Однако установлена возможность усиления вазоспастических реакций при их применении. В представленном случае пациент по результатам обследования, предшествовавшего данной госпитализации, находился на терапии, включавшей бета-блокатор, что могло способствовать возникновению клинической картины прогрессирующей стенокардии.

Важно отметить, что в представленном случае перед проведением нагрузочного теста бета-блокаторы были отменены и не были связаны с возникновением вазоспазма при его проведении. В уже процитированных публикациях M. Muraishi et al. [7] и G. Specchia et al. [8] при введении эргоновина спазм коронарной артерии наблюдался и был документирован именно в месте атеросклеротического поражения артерии.

В представленном нами случае пациента Д. 50%-й стеноз был диагностирован при КАГ в ПМЖВ, и при проведении

нагрузочного теста отмечались элевация ST в отведениях V<sub>3</sub> – V<sub>4</sub> и появление гипоакинеза верхушечного переднего сегмента по данным ЭхоКГ, что позволяет предполагать аналогичное развитие спазма также в месте атеромы. Причины повышения чувствительности локальных участков, пораженных атеросклерозом коронарной артерии, к вазоконстрикторным стимулам при нагрузочном teste с физической нагрузкой во всех этих случаях не ясны. Можно предполагать, что, помимо повышения активности циркулирующих медиаторов нейрогуморальных систем при проведении нагрузочного тестирования, возможен вклад индивидуальной выраженности дисфункции эндотелия, в том числе возникающей вследствие поражения сосудистой стенки артерии в процессе формирования атеромы даже при отсутствии ее гемодинамической значимости [15].

Необходимо отметить, что во время проведения нагрузочной пробы у пациента Д. возникли желудочковые нарушения ритма сердца, что, вероятно, свидетельствует о прогностической опасности наличия у пациента соче-

танных механизмов ишемического повреждения миокарда с выраженным вазоспастическим компонентом. По-видимому, потенциальная прогностическая опасность и объективные трудности диагностики являются причинами редкого описания подобных случаев в литературе.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует сложности диагностики ишемии миокарда в сочетании с различными механизмами ее развития в повседневной работе регионального сосудистого центра. Демонстрация таких случаев, их обсуждение и анализ могут способствовать совершенствованию оказания медицинской помощи пациентам с сочетанным механизмом ишемии миокарда, особенно в тех случаях, когда спазм коронарной артерии может возникать при воздействии физической нагрузки. МО

Поступила / Received 04.07.2022

Поступила после рецензирования / Revised 17.08.2022

Принята в печать / Accepted 19.08.2022

## Список литературы / References

- Suda A., Takahashi J., Hao K., Kikuchi Y., Shindo T., Ikeda S. et al. Coronary Functional Abnormalities in Patients With Angina and Nonobstructive Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(19):2350–2360. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1056>.
- Барбараши О.Л., Карпов Ю.А., Кашталаپ В.В., Бощенко А.А., Руда М.М., Акчурин Р.С. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4076. <https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4076>. Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Kashtalap V.V., Boschenko A.A., Ruda M.M., Akchurin R.S. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4076. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4076>.
- Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407–477. <https://doi.org/10.1093/euroheartj/ehz425>.
- Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U. et al. 2018 ESC/ECTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87–165. <https://doi.org/10.1093/euroheartj/ehy394>.
- Stirrup J., Velasco A., Hage F.G., Reyes E. Comparison of ESC and ACC/AHA guidelines for myocardial revascularization. *J Nucl Cardiol.* 2017;24(3):1046–1053. <https://doi.org/10.1007/s12350-017-0811-5>.
- Купешов Э.В., Панов А.В. Хроническая ишемическая болезнь сердца. В: Шляхто Е.В. (ред.). *Кардиология: национальное руководство.* 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. С. 415–431.
- Kuleshov E.V., Panov A.V. Chronic ischemic heart disease. In: Shlyakhto E.V. (ed.). *Cardiology: a national guide.* 2<sup>nd</sup> ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2021, pp. 415–431. (In Russ.)
- Muraishi M., Shibayama K., Noguchi M., Watanabe H., Obunai K. Significance of intravascular ultrasound and exercise stress echocardiography in diagnosis of exercise-induced vasospastic angina at the site of moderate stenosis. *J Med Ultrason (2001).* 2018;45(2):315–317. <https://doi.org/10.1007/s10396-017-0815-4>.
- Specchia G., de Servi S., Falcone C., Bramucci E., Angoli L., Mussini A. et al. Coronary arterial spasm as a cause of exercise-induced ST-segment elevation in patients with variant angina. *Circulation.* 1979;59(5):948–954. <https://doi.org/10.1161/01.cir.59.5.948>.
- Обединский А.А., Бугуров С.В., Крестьянинов О.В., Кретов Е.И., Нарышкин И.А., Зубарев Д.Д. и др. Современные возможности диагностики вазоспастической стенокардии: провокационное интракоронарное тестирование. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2017;21(1):98–103. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2017-1-98-103>. Obedinsky A.A., Bugurov S.V., Krestyaninov O.V., Kretov E.I., Naryshkin I.A., Zubarev D.D. et al. Modern diagnostic capabilities for vasospastic angina diagnostics (intracoronary provocative testing). *Patologiya Krovoobrazheniya i Kardiokhirurgiya.* 2017;21(1):98–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2017-1-98-103>.
- Wardęga T., Rzeźnicki J., Dziedzic J., Wierzbowska-Drabik K. Ostry zespół wieńcowy w postaci przemijającego uniesienia odcinka ST w trakcie wykonywania echokardiograficznej dobutaminowej próby obciążeniowej. *Kardiol Pol.* 2008;66(3):313–315. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18393117/>.
- Judenherr Haouzi A., Schwartz S., Liszka E. Coronary artery spasm following dobutamine stress echocardiogram. *BMJ Case Rep.* 2020;13(8):e235206. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-235206>.
- Song Y.J., Ha S.J., Lee D.S., Bang W.D., Shin D.G., Woo Y. et al. Ergonovine Stress Echocardiography for the Diagnosis of Vasospastic Angina and Its Prognostic Implications in 3,094 Consecutive Patients. *Korean Circ J.* 2018;48(10):906–916. <https://doi.org/10.4070/kcj.2017.0395>.
- Beltrame J.F., Crea F., Kaski J.C., Ogawa H., Ong P., Sechtem U. et al. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J.* 2017;38(33):2565–2568. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv351>.
- Kim Y.G., Kim H.J., Choi W.S., Im M.S., Yoon C.H., Suh J.W., Choi D.J. Does a negative ergonovine provocation test truly predict freedom from variant angina? *Korean Circ J.* 2013;43(3):199–203. <https://doi.org/10.4070/kcj.2013.43.3.199>.
- Ford T.J., Corcoran D., Berry C. Stable coronary syndromes: pathophysiology, diagnostic advances and therapeutic need. *Heart.* 2018;104(4):284–292. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311446>.

## Вклад авторов:

Концепция статьи – Богданова А.А., Константинова Е.В.

Написание текста – Канарайкина Е.В., Аничков Д.А., Константинова Е.В.

Обзор литературы – Канарайкина Е.В., Аничков Д.А., Константинова Е.В.

Редактирование – Аничков Д.А., Богданова А.А., Нестеров А.П.

Утверждение окончательного варианта статьи – Гиляров М.Ю., Нестеров А.П.

**Contribution of authors:**

*Concept of the article – Aleksandra A. Bogdanova, Ekaterina V. Konstantinova*

*Text development – Elizaveta V. Kanareikina, Dmitrii A. Anichkov, Ekaterina V. Konstantinova*

*Literature review – Elizaveta V. Kanareikina, Dmitrii A. Anichkov, Ekaterina V. Konstantinova*

*Editing – Dmitrii A. Anichkov, Aleksandra A. Bogdanova, Alexey P. Nesterov*

*Approval of the final version of the article – Mikhail Yu. Gilyarov, Alexey P. Nesterov*

**Информация об авторах:**

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

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

**Аничков Дмитрий Александрович**, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии имени академика А.И. Нестерова лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-5610-4819>; d.anichkov@gmail.com

**Канарейкина Елизавета Вячеславовна**, врач-кардиолог, Городская клиническая больница №68 имени В.П. Демихова; 109263, Россия, Москва, ул. Шкулевая, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-5846-8712>; liza.kanareikina@mail.ru

**Нестеров Алексей Петрович**, к.м.н., руководитель регионального сосудистого центра, Городская клиническая больница №1 имени Н.И. Пирогова; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8; доцент кафедры интервенционной кардиологии и кардиореабилитации факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-9981-5952>; drcor@mail.ru

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

**Information about the authors:**

**Mikhail Yu. Gilyarov**, Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Therapeutic Care, Pirogov City Clinical Hospital No. 1; 8, Leninsky Ave., Moscow, 119049, Russia; Head of the Department of Interventional Cardiology and Cardiorehabilitation, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2870-3301>; gilarov@gmail.com

**Alexandra A. Bogdanova**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Functional Diagnostics, Pirogov City Clinical Hospital No. 1; 8, Leninsky Ave., Moscow, 119049, Russia; Associate Professor, Department of Interventional Cardiology and Cardiorehabilitation, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5509-8023>; doc.aabogdanova@gmail.com

**Dmitrii A. Anichkov**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy named after Academician A.I. Nesterov, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5610-4819>; d.anichkov@gmail.com

**Elizaveta V. Kanareikina**, Cardiologist, Demikhov City Clinical Hospital No. 68; 4, Shkulev St., Moscow, 109263, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5846-8712>; liza.kanareikina@mail.ru

**Alexey P. Nesterov**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Regional Vascular Center, Pirogov City Clinical Hospital No. 1; 8, Leninsky Ave., Moscow, 119049, Russia; Associate Professor, Department of Interventional Cardiology and Cardiorehabilitation, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9981-5952>; drcor@mail.ru

**Ekaterina V. Konstantinova**, Dr. Sci. (Med.), Cardiologist of the Consultative Department, Pirogov City Clinical Hospital No. 1; 8, Leninsky Ave., Moscow, 119049, Russia; Associate Professor of the Department of Faculty Therapy named after Academician A.I. Nesterov, Faculty of Medicine, Professor of the Department of Interventional Cardiology and Cardiorehabilitation of the Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4918-3795>,

# Формирование антиангинальной фармакотерапии в историческом аспекте. От теоретических предпосылок к практическому эффекту

А.П. Васильев, <https://orcid.org/0000-0002-4931-5383>, vasiljev@infarkta.net

Н.Н. Стрельцова<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8675-9103>, sss@infarkta.net

Тюменский кардиологический научный центр; 625026, Россия, Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111

## Резюме

Стенокардия – наиболее часто встречающаяся форма хронической коронарной недостаточности, лечение которой заключается в уменьшении числа, продолжительности и тяжести приступов ангинозных болей, а также улучшении прогноза: предупреждение развития таких сердечно-сосудистых осложнений, как острый инфаркт миокарда, жизнеугрожающие нарушения ритма и хроническая сердечная недостаточность. Лечение ИБС в последнее время претерпело существенные изменения. Это связано, прежде всего, с широким внедрением в клиническую практику хирургических и эндоваскулярных методов восстановления кровотока в миокарде, которые отодвинули использование фармакологических антиангинальных средств на второй план. Несмотря на это, клиника продолжает испытывать потребность в лекарственных препаратах с антиишемическими свойствами. Это обусловлено тем, что существует группа пациентов, которым по разным причинам невозможно провести реваскуляризацию сердца. К их числу относятся лица с морфологическими особенностями венечного русла, с техническими препятствиями к проведению операции, все возрастающее число случаев диабетической микроangiопатии как причины возникновения ишемии миокарда, нередкие рецидивы стенокардии после коронарной ангиопластики. Наконец, сегодня мы еще не можем удовлетворить все потребности в реваскуляризации миокарда. Таким образом, клинический интерес к антиангинальной терапии сохраняется. В настоящем обзоре представлен анализ использования лекарственных средств с различными фармакологическими свойствами у пациентов, страдающих стенокардией, в историческом аспекте, начиная со 2-й половины IX в., показана эволюция представлений исследователей о механизме антиангинального действия, объем применяемых медикаментозных средств. Данна краткая характеристика современных антиангинальных препаратов, представленных в рекомендациях Европейского кардиологического общества последнего пересмотра за 2019 г.

**Ключевые слова:** стенокардия, медикаментозная терапия, антиангинальные лекарственные препараты, история развития, механизм действия

**Для цитирования:** Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. Формирование антиангинальной фармакотерапии в историческом аспекте. От теоретических предпосылок к практическому эффекту. *Медицинский совет*. 2022;16(17):27–33. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-27-33>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Formation of antianginal pharmacotherapy in the historical aspect. From theoretical background to practical effect

Alexander P. Vasiliev, <https://orcid.org/0000-0002-4931-5383>, vasiljev@infarkta.net

Nina N. Streletsova<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8675-9103>, sss@infarkta.net

Tyumen Cardiology Research Center; 111, Melnikaite St., Tyumen, 625026, Russia

## Abstract

Angina pectoris is the most common form of chronic coronary insufficiency, treatment of which consists in reducing the number, duration and severity of anginal pains, as well as improving the prognosis: preventing the development of cardiovascular complications such as acute myocardial infarction, life-threatening rhythm disturbances and congestive heart failure. The treatment of coronary artery disease (CAD) has recently undergone significant changes. This is primarily due to the wide introduction into clinical practice of surgical and endovascular methods of myocardial blood flow restoration, which have moved the use of pharmacological of antianginal agents to the background. Despite this, the clinic continues to feel the need for drugs with anti-ischemic properties. This is due to the fact that there is a group of patients who, for various reasons, cannot undergo revascularization of the heart. This is due to the fact that there is a group of patients who, for various reasons, cannot undergo cardiac revascularization. These include individuals with morphological features of the coronary bed, technical obstacles to surgery, increasing number of cases of diabetic microangiopathy as a cause of myocardial ischemia, frequent recurrence of angina after coronary angioplasty. Finally, today we are not yet able to meet all the needs for myocardial revascularization. Thus, the clinical interest

in antianginal therapy remains. The present review shows analysis of usage medications with various pharmacological properties in patients with angina in the historical aspect since the second half of the IX century, evolution of the researchers' ideas about the mechanism of antianginal action, the amount of drugs used. A brief characteristic of modern antianginal drugs presented in the recommendations of the European Society of Cardiologists last revision (2019) is given.

**Keywords:** angina pectoris, drug therapy, antianginal drugs, history of development, mechanism of action

**For citation:** Vasiliev A.P., Streletsova N.N. Formation of antianginal pharmacotherapy in the historical aspect. From theoretical background to practical effect. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(17):27–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-27-33>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Впечатляющие успехи лечения ИБС в последнее время, обусловленные, прежде всего, широким внедрением в клиническую практику хирургических и эндоваскулярных методов восстановления кровоснабжения сердца, отодвинули использование фармакологической антиангиальной терапии на второй план. Тем не менее клиника продолжает испытывать потребность в лекарственных средствах с антиишемическими свойствами. В основном это относится к группе больных стенокардией, которым по разным причинам, в т. ч. и техническим, невозможно провести реваскуляризацию миокарда. В этой связи следует отметить все увеличивающееся число пациентов с сахарным диабетом [1], стенокардия у которых, помимо атеросклеротического поражения эпикардиальных артерий, может быть обусловлена наличием диабетической микроангиопатии миокарда. Следует также подчеркнуть, что более чем у 25% больных после успешной ангиопластики коронарных артерий в течение 5 лет вновь появляются приступы ангинозных болей в грудной клетке [2]. Кроме того, сегодня мы еще не можем полностью удовлетворить все потребности в реваскуляризации миокарда. Таким образом, клинический интерес к антиангиальной медикаментозной терапии сохраняется. В определенной мере это подтверждается тем вниманием к данному разделу, которое удалено в последних рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома [3]. Изменения, произошедшие за последние десятилетия в понимании патогенетических особенностей некоторых заболеваний, использование методов объективной оценки эффективности лекарственных препаратов, внедрение в клиническую практику принципов доказательной медицины оказали существенное влияние на лечебную тактику в кардиологии, в т. ч. и фармакотерапии хронического коронарного синдрома. Лечение стенокардии предполагает сокращение числа, продолжительности и тяжести приступов ангинозных болей в грудной клетке и улучшение прогноза – предупреждение сердечно-сосудистых осложнений. Не останавливаясь на вопросах вторичной профилактики ИБС, в настоящем обзоре мы сосредоточили внимание на медикаментозной терапии преходящей ишемии миокарда, направленной на облегчение состояния больных. В этой связи определенный интерес представляет анализ формирования наших представлений о механиз-

мах действия лекарственных препаратов, обуславливающих антиишемический эффект у больных стенокардией, что позволит установить основные тенденции в развитии фармакологии сердечно-сосудистой патологии.

## РАЗВИТИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ АНТИАНГИНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ. ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Как пытались лечить грудную жабу во времена У. Гебердена, впервые давшего ее клиническое описание и выделившего в отдельную нозологию, мы не знаем. Можем лишь предполагать, что сколько-нибудь эффективных средств терапии коронарной недостаточности в то время не было. Первый препарат, оказавший подлинное антиангинальное действие, вошел в медицину эмпирически. Им оказался нитроглицерин. Несмотря на то что нитроглицерин был открыт Асканию Собреро в 1847 г., как лекарственное средство от грудной жабы он стал использоваться лишь с 1876 г. благодаря исследованиям У. Мюррелла. Антиангинальный эффект нитроглицерина связывали с его способностью расширять сосуды, однако только в 1977 г. Ф. Мурад установил, что механизм сосудорасширяющего действия этого химического соединения связан с высвобождением оксида азота (NO), оказывающего релаксирующее влияние на гладкие мышцы сосудистой стенки. Безусловный антиангинальный эффект данного химического соединения побудил исследователей к созданию пролонгированных его форм, пригодных не только для купирования, но и для профилактики приступов стенокардии. Так появились эринит, нитросорбид, а в дальнейшем сустак, нитронг.

Поиск новых антиангинальных лекарственных средств шел в направлении разработки препаратов, усиливающих коронарный кровоток. Следуя этой тенденции, в 70-х годах прошлого века для лечения коронарной недостаточности были предложены и широко использовались препараты с сосудорасширяющими свойствами. Большую популярность среди клиницистов снискал карбокромен (интенсан, интенкордин), который, кроме способности усиливать коронарный кровоток, по мнению исследователей, оказывал стимулирующий эффект на коллатеральное кровообращение и препятствовал агрегации тромбоцитов [4, 5]. Не меньшее распространение получил препарат дипиридамол (курантил, персантин, антистенокардин). Помимо сосудорасширяющего действия, у него были обнаружены

также антитромботические свойства [6]. Однако по мере накопления клинического опыта стали появляться разноречивые данные. Так, отмечено появление приступов стенокардии при его быстром внутривенном введении, что трактовалось как развитие синдрома «обкрадывания» ишемизированной зоны миокарда. Данное обстоятельство исключало применение дипиридамола в качестве антиангинального средства. Зато появилась возможность использовать его в диагностических целях – в т. н. «курантиловый пробе» для выявления ишемии миокарда. К числу весьма популярных лекарственных веществ 2-й половины прошлого столетия можно отнести дифрил (коронтин, фаликор). Однако клинические исследования Л.А. Мясникова с соавт. поставили под сомнение его эффективность у больных стенокардией [7]. В эту же фармакологическую группу входили такие препараты, как лидофлазин, дитринмин, производное фенотиазина – хлорацизин, близкий к синестролу диэтифен [4, 8]. Из сосудорасширяющих средств использовались производные пурина – эуфиллин, теофиллин. Следует, однако, отметить, что применение эуфиллина было сопряжено с рядом серьезных побочных эффектов, обусловленных его способностью вызывать тахикардию, увеличивать работу сердца и повышать потребление миокардом кислорода. Описаны случаи смерти после внутривенного введения препарата при остром инфаркте миокарда [4]. В 70-е годы XX в. не потеряли своего значения как антиангинальные средства производные изохинолина – папаверин, но-шпа, которые применялись в плановом порядке *per os* для предупреждения ангинозных приступов и парентерально для купирования приступов стенокардии. Антиангинальные свойства приписывали амиодарону [9]. Весьма скромные, если не сказать сомнительные, антиишемические свойства, но безусловный антиаритмический эффект послужил основанием перевести амиодарон в группу антиаритмических средств, где он находится в настоящее время. В описываемый период времени делались попытки применения стимуляторов бета-адреноструктур с целью увеличения коронарного кровотока. К такого рода веществам относились оксифедрин (ильдамен) и обладающий лучшей переносимостью нонахлазин, применение которых рекомендовалось для лечения тяжелых форм ишемической болезни сердца [10]. В рекомендациях по лечению ИБС 70-х годов можно найти упоминание холинолитика платифиллина и ганглиоблокатора кватерона [11]. В числе медикаментов, которым приписывались антиангинальные свойства, мы находим ингибиторыmonoаминоксидазы, воздействующие на адренергическую иннервацию сердца, – ипразид, ниаламид, антидепрессантное действие которых сочетается с дилатацией коронарных сосудов [4]. С 60-х годов прошлого века в арсенал антиангинальных средств входят антагонисты кальция. Первым представителем этой группы стал верапамил (изоптин), обладающий не только коронарорасширяющим, но и антиаритмическим действием.

Анализируя медикаментозные средства, используемые для лечения хронической коронарной недостаточности во 2-й половине прошлого века, обращает внимание большое число препаратов растительного происхож-

дения: сальсолин – алкалоид, выделенный из среднеазиатской солянки, келлин – экстрагированный из семян амми зубной, пастицин – содержащийся в семенах пастернака, орангелин – полученный из корней горичника горного, димидин, выделенный из корней вздутоплодника сибирского, даукарин – препарат из семян моркови, анетин – из укропа пахучего [11]. Все они в той или иной степени обладают спазмолитическим действием и умеренно расширяют коронарные артерии. Однако не было найдено объективного подтверждения их способности вызывать антиишемический эффект у больных ИБС.

Атеросклеротическое сужение венечных артерий ограничивает возможности роста коронарного кровотока. Вместе с тем известно, что при возникновении ишемии миокарда в результате несоответствия между метаболическими запросами миокарда и его кровоснабжением немедленно включаются мощные механизмы саморегуляции, направленные на увеличение кровотока. В этих условиях роль фармацевтических препаратов, оказывающих сосудорасширяющее действие, минимальна, по крайней мере, в тех случаях, когда в патогенезе ишемии миокарда не доминирует вазоспазм. Понимание этого привело к пересмотру традиционного представления о том, что коронарорасширяющие лекарственные средства должны составлять основу терапии хронической коронарной недостаточности и изменило направление фармакологического воздействия. Внимание исследователей сфокусировалось на миокарде: изменении его метаболизма, кардиодинамики, сопровождающимися более экономным потреблением кислорода.

Несмотря на некоторые негативные стороны фармакодинамики (уменьшение коронарного кровотока, снижение инотропной функции миокарда, ограничение сердечного выброса, развитие брадикардии и т. д.), все более широкое распространение стали получать бета-адреноблокаторы (пропранолол), не занимая, однако, передовых позиций в лечении стенокардии. Широкий спектр фармакологического действия, включающий влияние на систему гемостаза, дезагрегантный, фибринолитический, антисклеротический и антиангинальный эффекты антибрадикининового средства – ангинина, способствовал его популярности при лечении стенокардии напряжения, особенно в сочетании с облитерирующими атеросклерозом периферических артерий [12, 13]. С целью воздействия на метаболизм миокарда рекомендовалось применение анаболических стероидов – метандростенолона, ретаболила. Считалось, что анаболические препараты препятствуют развитию гиперхолестеринемии, улучшают баланс калия в организме, увеличивают содержание в нем гликогена, АТФ, креатинина [4, 7]. В практических рекомендациях того времени можно найти упоминания о лекарственных средствах, способных в результате воздействия на обменные процессы сердечной мышцы оптимизировать ее энергетический баланс и, по крайней мере теоретически, снизить частоту приступов болей в грудной клетке у больных стенокардий. К препаратом с указанным действием относился активатор анаэробного гликолиза пиридоксинол-глиоксилат, более известный под названием глиосиз [7].

Вышеизложенное приводит к выводу о том, что в числе характерных особенностей консервативной терапии хронической коронарной недостаточности 2-й половины прошлого века можно выделить значительное количество используемых лекарственных средств, большей частью со спазмолитическими, коронаорасширяющими свойствами, из разных фармакологических групп, имеющих различное химическое строение и отличающихся по механизму действия. В этой связи невольно приходит на ум высказывание А.П. Чехова: «Если против какой-нибудь болезни предполагается очень много средств, то, значит, болезнь неизлечима».

С внедрением в клиническую практику методов объективной оценки эффективности лекарственных препаратов, значительное число их, продемонстрировав свою неэффективность, было исключено из клинического применения. К методам объективной оценки эффективности медикаментозного лечения больных стенокардией относятся: парные велоэргометрические пробы, повторное холтеровское мониторирование ЭКГ, изотопные исследования перфузии миокарда, стресс-эхокардиография. Кроме того, на сокращение арсенала антиишемических препаратов, по-видимому, оказало влияние переориентация стратегии терапии стенокардии – распространение методов реваскуляризации миокарда, непосредственно восстанавливающих коронарный кровоток. В итоге к настоящему времени в нашем распоряжении имеется сравнительно ограниченное количество лекарственных средств с доказанным противоишемическим действием.

## ОСНОВНЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ АНТИАНГИНАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ (КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА)

Одной из самых «старых» антиангинальных фармакологических групп, ведущих свое начало с XIX в., является группа органических нитратов. Она представлена препаратом короткого действия нитроглицерином в виде сублингвальных таблеток и аэрозоля для купирования приступов стенокардии и пролонгированными формами (изосорбид-динитрат, изосорбид-5-мононитрат и др.), используемыми для предупреждения стенокардии. Способствуя образованию NO, они снижают тонус коронарных артерий, периферических сосудов (преимущественно вен), вызывают уменьшение пред- и постнагрузки, что облегчает работу сердца и ограничивает потребность миокарда в кислороде. Несмотря на отчетливый коронаорасширяющий эффект, который, кстати, уступает по выраженности папаверину, хлорализину, эуфиллину, но-шпе, коронтину [8], вышедших сегодня из клинического применения, в механизме антиишемического действия нитратов первостепенное значение принадлежит их влиянию на периферическую гемодинамику. Подтверждением этому может служить тот факт, что внутрикоронарное введение нитроглицерина не обеспечивает купирования стенокардии, вызванной стимуляцией предсердий, в отличие от сублингвального его применения [14]. При регулярном приеме у 60–75% больных развивается толе-

рантность. Наиболее распространными побочными эффектами нитратов являются гипотония, головная боль и тахикардия. Описан синдром отмены [15]. Молсидомин синтезирован в ФРГ в 70-х годах прошлого века. По химической структуре отличается от нитратов, однако очень близок к ним по механизму действия, но уступает по антиишемической эффективности. С современной точки зрения представители пролонгированных форм нитратов следует рассматривать как средства терапии стенокардии второй линии, когда по каким-либо причинам нельзя использовать бета-адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов [3].

В качестве препаратов первой линии в лечении хронической коронарной недостаточности рекомендуется использовать бета-адреноблокаторы или блокаторы кальциевых каналов. Первый блокатор бета-адренорецепторов – пропранолол применяется для лечения стенокардии с 1964 г. Противоишемический эффект бета-адреноблокаторов объясняют комбинацией следующих основных механизмов [14]: уменьшением потребности в кислороде за счет снижения частоты сердечных сокращений, артериального давления и сократимости миокарда, увеличением коронарного кровотока благодаря увеличению времени диастолической перфузии при снижении частоты сердечных сокращений, улучшением коронарного коллатерального кровотока, уменьшением микрососудистых повреждений миокарда, стабилизацией клеточных и лизосомальных мембранных, сдвигом кривой диссоциации оксигемоглобина вправо и увеличением экстракции кислорода в капиллярах, торможением агрегации тромбоцитов. Сегодня наиболее популярны препараты 2-го (метопролол, атенолол, бисопролол) и 3-го (карведилол, небивалол) поколения, которые отличаются высокой кардиоселективностью (за исключением карведилола), более продолжительным периодом полувыведения, вазодилатирующими свойствами. Среди неоспоримых достоинств бета-адреноблокаторов, помимо антиишемического действия, является их антигипертензивный и антиаритмический эффект. Прием представителей этой фармакологической группы ассоциируется со снижением смертности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда [16]. Основными побочными эффектами бета-адреноблокаторов являются усталость, депрессия, брадикардия, возможность развития атриовентрикулярной блокады, бронхоспазм, периферическая вазоконстрикция, постуральная гипотензия, импотенция. К противопоказаниям относятся: выраженная брадикардия, синоаурикулярная и атриовентрикулярная блокады II–III ст., бронхиальная астма.

Блокаторы кальциевых каналов (антагонисты кальция), как и бета-адреноблокаторы, причислены к первой линии терапии пациентов ИБС со стенокардией. Первый представитель антагонистов кальция – верапамил был синтезирован в 1961 г. Через 5 лет, в 1966 г., был получен нифедипин, а в 1971 г. – дилтиазем. Все антагонисты кальция подразделяются на 2 группы. Первая группа – недигидропиридиновые – верапамил, дилтиазем действуют преимущественно на сердце. Для них характерно угнете-

ние автоматизма синусового узла, замедление атриовентрикулярной проводимости, снижение сократимости миокарда, частоты сердечных сокращений, антиаритмические свойства. Вторая группа – производные дигидропиридинов – нифедипины, действуют главным образом на тонус резистивных сосудов и являются эффективными антигипертензивными средствами. Как показали исследования Furberg, короткодействующие представители этой группы повышают риск развития инфаркта миокарда и летальности. Использующиеся в настоящее время препараты 2-го и 3-го поколения – амлодипин и леркадипин, лишены этих недостатков. Антиангинальное действие антиагонистов кальция обусловлено следующими механизмами: уменьшением постнагрузки на сердце вследствие их периферического вазодилатирующего эффекта и снижением сопротивления системных сосудов, а также благодаря прямому отрицательному действию на инотропную функцию миокарда (верапамил и дилтиазем) и улучшению перфузии миокарда при ишемии вследствие купирования и/или предупреждения спазма коронарных артерий. Для лечения стенокардии антиагонисты кальция назначают в тех случаях, когда невозможно использовать бета-адреноблокаторы.

Ивабрадин – синтезирован в 1980 г. и включен в Европейские рекомендации по лечению стенокардии в 2006 г. В основе антиишемического действия препарата лежит изолированная блокада If-рецепторов синусового узла, что приводит к снижению частоты сердечных сокращений. При этом не наблюдается снижения сократительной функции миокарда. По некоторым данным [17, 18], ивабрадин не уступает атенололу и амлодипину при лечении стенокардии. Однако терапия ивабрадином требует тщательного контроля для снижения риска выраженной брадикардии. По существующим рекомендациям может использоваться в качестве лекарственного препарата второй линии у пациентов с хроническим коронарным синдромом при невозможности приема бета-адреноблокаторов. Допускается его сочетание с бета-адреноблокаторами при недостаточном пульсурежающем эффекте последних.

В качестве дополнительной терапии или терапии второй линии у больных стенокардией推薦ован активатор АТФ-зависимых калиевых каналов – никорандил. Препарат был синтезирован и запатентован в 1976 г. в Японии; в Европе используется как антиангинальное средство с 1994 г. Открытие калиевых каналов в конечном итоге приводит к вазодилатации артерий и вен, т. е. сопровождается снижением пред- и постнагрузки. Являясь нитратным производным никотинамида, имеет сходство антиангинального действия с таковым у нитратов [19]. В ряде исследований показано его антиаритмическое, дезагрегационное действие [20], способность стабилизировать коронарную бляшку [21]. Никорандил может служить альтернативой нитратам при развитии к ним толерантности. У него отсутствует синдром отмены, не развивается толерантность при длительном приеме, он не влияет на частоту сердечных сокращений, незначительно снижает артериальное давление. В настоящее время

никорандил рекомендуется при непереносимости бетаадреноблокаторов и антагонистов кальция или при их недостаточной эффективности.

Имеется большое число клинических исследований, в которых продемонстрирована антиангинальная эффективность ингибитора поздних натриевых каналов ранолазина. Этот препарат запатентован в 1986 г. и с 2006 г. применяется в США для лечения больных стабильной стенокардией. Предотвращая перегрузку внутриклеточным кальцием, ранолазин снижает сократимость миокарда и его жесткость, улучшая гемоперfusion сердца. В исследовании M.F. Rousseau et al. [22] продемонстрирована эквивалентная антиангинальная эффективность ранолазина и атенолола. Клиническая эффективность подтверждена в ряде других исследований [23, 24]. Наиболее частые побочные эффекты – головокружение, головная боль, тошнота, астения. Поскольку ранолазин удлиняет интервал QT, это необходимо принимать во внимание и проводить регулярный ЭКГ-контроль.

Несмотря на то что триметазидин был впервые одобрен в качестве сердечно-сосудистого лекарственного средства в 1965 г., попытка воздействия с его помощью на внутриклеточный метаболизм сердца с целью оптимизации энергопродукции и уменьшения последствий гипоксии – сравнительно новое направление в лечении стенокардии. Триметазидин – единственный препарат из этой группы с доказанным клиническим эффектом. Он ингибирует бета-окисление жирных кислот за счет блокады фермента 3-кетоацил-КоА-тиолазы. В результате активируется гликолиз и увеличивается синтез АТФ в кардиомиоцитах. Переключение энергетического метаболизма с окисления жирных кислот на окисление глюкозы лежит в основе фармакологических (антиангинальных) свойств триметазидина. Его антиишемический эффект при лечении пациентов со стенокардией продемонстрирован в многочисленных исследованиях<sup>1</sup> [25]. Являясь гемодинамически нейтральным, триметазидин может применяться совместно со всеми антиангинальными препаратами. Противопоказан при болезни Паркинсона, двигательных расстройствах, ригидности мышц. Рекомендован в качестве лекарственного препарата второй линии у пациентов с хроническим коронарным синдромом.

## ОСОБЕННОСТИ СОВРЕМЕННОЙ АНТИАНГИНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Важной особенностью современной антиангинальной фармакотерапии является отказ от значительного числа неэффективных лекарственных средств, освобождение от «балластных» медикаментов, характеризующихся низкой противоишемической активностью и нередко большим количеством побочных явлений.

Уточнение некоторых механизмов антиангинального действия лекарственных препаратов привело к смещению акцента с попыток увеличения коронарного кровотока, используя сосудорасширяющие препараты [8],

<sup>1</sup> Assessment Report for trimetazidine containing medicinal products. Procedure number: EMEA/H/A-31/1305.3 September 2012. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/trimetazidine-article-31-referral-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/trimetazidine-article-31-referral-assessment-report_en.pdf).

на преимущественно экстракардиальные факторы, направленные на активацию различных звеньев кислороднотранспортной системы организма. Подобные воздействия ведут к функциональной разгрузке сердца и ограничению его энергозатрат, в результате чего обеспечивается возможность доставки дополнительного количества кислорода работающим органам [26, 27]. Это находит подтверждение в последних рекомендациях ESC [3], в которых первую линию в терапии стенокардии занимают бета-адреноблокаторы. Обращает на себя внимание тот факт, что все вышеназванные препараты, в т. ч. и те, которые вошли в клиническую практику сравнительно недавно, были синтезированы и запатентованы в качестве антиангинальных еще в прошлом веке, и лишь спустя несколько десятилетий их эффективность была подтверждена и применение одобрено Европейским обществом кардиологов. Анализ особенностей медикаментозного лечения хронической коронарной недостаточности с приступами стенокардии дает основание также говорить о том, что развитие фармакологии в данном разделе кардиологии идет не по пути создания принципиально новых групп препаратов, а в направлении совершенствования, прежде всего, в фармакокинетическом аспекте уже известных лекарственных средств. Так, лекарственные препараты последних поколений отличаются большей продолжительностью действия, меньшим числом побочных эффектов, лучшей переносимостью, ограниченным влиянием на функцию почек, большей селективностью к органам и сосудистым регионам и нередко сочетанием дополнительных положительных свойств – антигипертензивных, антиаритмических.

Анализируя особенности современной фармакологии хронического коронарного синдрома, нельзя обойти тот факт, что параллельно с сокращением количества групп антиангинальных средств прогрессивно увеличивается число генерических форм в каждой группе, достигающее по некоторым препаратам нескольких десятков. Высокая стоимость оригинальных препаратов компенсируется

созданием более доступных генериков – копий оригинальных препаратов. И это, безусловно, перспективный факт при условии сохранения ими основных свойств оригинального препарата. Но возникает вопрос: зачем их так много? Понятно, что это обстоятельство имеет минимальное отношение к запросам медицины и характеризуется прежде всего коммерческими интересами.

Еще одной характерной чертой современной фармакологии является использование комбинированных форм, в состав которых входят лекарственные средства, сочетающие антигипертензивное и антиишемическое действие и/или оказывающие положительное влияние на эндотелий сосудов: престанс (периндоприл + амлодипин), экватор (лизиноприл + амлодипин), логимакс (метопролол + фелодипин), престиол (бисопролол + периндоприл) и др.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, становление антиангинальной фармакотерапии прошло длительный путь, характеризующийся поиском основных факторов эффективной фармакодинамики. К числу особенностей современной антиангинальной фармакотерапии можно отнести следующее:

- сокращение количества фармакологических групп за счет исключения препаратов с недоказанным или низким эффектом;
- улучшение фармакологических свойств известных лекарственных средств;
- пересмотр антиангинальной значимости и клинической ценности используемых препаратов;
- существенное увеличение генерических форм;
- широкое применение комбинированных лекарственных форм, сочетающих несколько лекарственных средств с различным механизмом действия.

Поступила / Received 25.10.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 06.12.2021  
Принята в печать / Accepted 07.12.2021

## Список литературы / References

1. 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;(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*. 2019;(10):4–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000364>.
2. Berger P. Ranolazine and Other Antianginal Therapies in the Era of the Drug-Eluting Stent. *JAMA*. 2004;291(3):365–367. <https://doi.org/10.1001/jama.291.3.365>.
3. Knuuti J. 2019 Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома. *Российский кардиологический журнал*. 2020;(2):119–182. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-2-3757>. Knuuti J. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Russian Journal of Cardiology*. 2020;(2):119–182. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-2-3757>.
4. Грицюк А.И. (ред.). *Лекарственные средства в клинической кардиологии*. Киев: Здоровье; 1977. 296 с. Gritsyuk A.I. (ed.). *Drugs in clinical cardiology*. Kiev: Health; 1977. 296 p. (In Russ.)
5. Метелица В.И. Профилактика ишемической болезни сердца. *Терапевтический архив*. 1974;(1):14–18. Metelitsa V.I. Prevention of coronary artery disease. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1974;(1):14–18. (In Russ.)
6. Глезер Г.А. *Справочник по фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний*. М.; 1974. 216 с. Glezer G.A. *Handbook of pharmacotherapy for cardiovascular diseases*. Moscow; 1974. 216 p. (In Russ.)
7. Мясников Л.А., Метелица В.И. *Дифференцированное лечение хронической ишемической болезни сердца*. М.; 1974. 120 с. Myasnikov L.A., Metelica V.I. *Differential treatment of chronic coronary artery disease*. Moscow; 1974. 120 p. (In Russ.)
8. Вотчал Б.Е. *Очерки клинической фармакологии*. М.; 2007. 462 с. Votchal B.E. *Essays on clinical pharmacology*. Moscow; 2007. 462 p. (In Russ.)
9. Metelitsa V.I., Matveeva L.S. Cordarone and nonachlazinum in the treatment of patients with congestive heart failure. *Kardiologiya*. 1975;15(7):48–51. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1570/>.
10. Kaverina N.V., Markova G.A., Chichkanov G.G., Chumburidze V.B., Basaeva A.I. Nonachlasine – a new drug for treatment of ischemic heart disease. *Kardiologiya*. 1975;15(7):43–48. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1569/>.

11. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. М.; 1977. 1184 с.  
Mashkovskij M.D. *Medicinal products*. Moscow; 1977. 1184 p. (In Russ.)
12. Yanushevichus Z.I., Bluzhas I.N., Misunene N. Some clinical and biochemical results of 2,6 pyridinedimethanol bis (N methylcarbamate) (pyridinolcarbamate) treatment of patients with ischemic heart disease. Some clinical and biochemical results of pyridinol carbamate treatment of patients with coronary artery disease. *Kardiologija*. 1973;13(9):20–25. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4775807/>.
13. Lyusov V.A., Belousov Yu.B. Treatment with anginine (pyridinol carbamate) for coronary atherosclerosis and obliterating atherosclerosis of lower limb arteries. *Kardiologija*. 1972;12(11):40–45. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4655879/>.
14. Метелица В.И. *Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств*. М.; 2002. 926 с.  
Metelitsa V.I. *Handbook on clinical pharmacology of cardiovascular drugs*. Moscow; 2002. 926 p. (In Russ.)
15. Ferratini M. Risk of rebound phenomenon during nitrate withdrawal. *Int J Cardiol*. 1994;45(2):89–96. [https://doi.org/10.1016/0167-5273\(94\)90262-3](https://doi.org/10.1016/0167-5273(94)90262-3).
16. Hwang D., Lee J.M., Kim H.K., Choi K.H., Rhee T.M., Park J. et al. Prognostic Impact of β-Blocker Dose After Acute Myocardial Infarction. *Circ J*. 2019;83(2):410–417. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-18-0662>.
17. Tardif J.C., Ford I., Tendera M., Bourassa M.G., Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J*. 2005;26(23):2529–2536. <https://doi.org/10.1093/euroheartj/ehi586>.
18. Ruzyllo W., Tendera M., Ford I., Fox K.M. Antianginal Efficacy and Safety of Ivabradine Compared with Amlodipine in Patients with Stable Effort Angina Pectoris. A 3-Month Randomised, Double-Blind, Multicentre, Noninferiority Trial. *Drugs*. 2007;67(3):393–405. <https://doi.org/10.2165/00003495-200767030-00005>.
19. Jiang J., Li Y., Zhou Y., Li X., Li H., Tang B. et al. Oral nicorandil reduces ischemic attacks in patients with stable angina: A prospective, multicenter, open-label, randomized, controlled study. *Int J Cardiol*. 2016;224(183):183–187. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.08.305>.
20. Sakamoto T., Kaikita K., Miyamoto S., Kojima S., Sugiyama S., Yoshimura M., Ogawa H. Effects of Nicorandil on Endogenous Fibrinolytic Capacity in Patients With Coronary Artery Disease. *Circ J*. 2004;68(3):232–236. <https://doi.org/10.1253/circj.68.232>.
21. Izumiya Y., Kojima S., Kojima S., Araki S., Usuku H., Matsubara J. et al. Long-term use of oral nicorandil stabilizes coronary plaque in patients with stable angina pectoris. *Atherosclerosis*. 2011;2014(2):415–421. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.11.032>.
22. Rousseau M.F., Pouleur H., Cocco G., Wolff A.F. Comparative efficacy of ranolazine versus atenolol for chronic angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2005;95(3):311–316. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.09.025>.
23. Лупанов В.П. Ранолазин при ишемической болезни сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012;(1):103–109. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2012-8-1-103-109>. Lupanov V.P. Ranolazine in ischemic heart disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012;(1):103–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2012-8-1-103-109>.
24. Kosiborod M., Arnold S.V., Spertus J.A., McGuire D.K., Li Y., Yue P. et al. Evaluation of Ranolazine in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Stable Angina. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(20):2038–2045. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.011>.
25. Peng S., Zhao M., Wan J., Fang Q., Fang D., Li K. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol*. 2014;177(3):780–785. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.10.149>.
26. Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. Влияние пропранолола на аэробно-гемодинамическое обеспечение физической нагрузки у больных стенокардией напряжения с положительным антиангинальным действием препарата и отсутствием клинического эффекта после его приема. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2019;(1):118–123. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-1-118-123>. Vasilyev A.P., Streltsova N.N. Effect of Propranolol on Aerobic-Hemodynamic Support of Physical Activity in Patients with Effort Angina, Positive Antianginal Action and the Absence of Clinical Effect after Propranolol-Based Treatment. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2019;(1):118–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-1-118-123>.
27. Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. Аэробно-гемодинамические механизмы увеличения переносимости физических нагрузок у больных стенокардией под влиянием антиангинальных препаратов. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(12):55–61. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-55-61>. Vasiliev A.P., Streltsova N.N. Hemodynamic aerobic mechanisms of exercise tolerance increase in stable angina patients on antianginal treatment. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(12):55–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-55-61>.

**Вклад авторов:**Концепция статьи – **Васильев А.П.**Написание текста – **Васильев А.П.**Сбор и обработка материала – **Васильев А.П., Стрельцова Н.Н.**Обзор литературы – **Васильев А.П., Стрельцова Н.Н.**Редактирование – **Васильев А.П., Стрельцова Н.Н.****Contribution of authors:**Concept of the article – **Alexander P. Vasiliev**Text development – **Alexander P. Vasiliev**Collection and processing of material – **Alexander P. Vasiliev, Nina N. Streltsova**Literature review – **Alexander P. Vasiliev, Nina N. Streltsova**Editing – **Alexander P. Vasiliev, Nina N. Streltsova****Информация об авторах:**

**Васильев Александр Петрович**, д.м.н., главный научный сотрудник отделения артериальной гипертонии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр; 625026, Россия, Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111; vasiljev@infarkta.net

**Стрельцова Нина Николаевна**, научный сотрудник отделения артериальной гипертонии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр; 625026, Россия, Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111; sss@infarkta.net

**Information about the authors:**

**Alexander P. Vasiliev**, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher of the Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency of the Scientific Department of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center; 111, Melnikaite St., Tyumen, 625026, Russia; vasiljev@infarkta.net

**Nina N. Streltsova**, Researcher of the Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency of the Scientific Department of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center; 111, Melnikaite St., Tyumen, 625026, Russia; sss@infarkta.net

# Анемия, эритроцитоз и дефицит железа как прогностические маркеры течения хронической сердечной недостаточности

Н.В. Абросимова<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7446-5404>, novikovanataliya2010@yandex.ru

Н.С. Мещерина, <https://orcid.org/0000-0002-9292-3093>, n.mescherina@yandex.ru

Т.С. Леонтьева, <https://orcid.org/0000-0003-2699-7235>, s-tayana@mail.ru

М.А. Степченко, <https://orcid.org/0000-0002-7105-7501>, stepchenkoma@kursksmu.net

Курский государственный медицинский университет; 305041, Курск, ул. Карла Маркса, д. 3

## Резюме

В рекомендациях European Society of Cardiology (ESC) по диагностике и лечению хронической и острой сердечной недостаточности 2021 г. подчеркивается необходимость регулярного обследования всех пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на наличие анемии и дефицита железа. Распространенность анемии у больных с ХСН значительно варьирует в зависимости от клинических характеристик исследуемой популяции и критериев диагностики анемии от 4 до 75%. Частота железодефицитных состояний без анемии, по данным различных исследований, достигает 55% случаев. В литературе все чаще появляются данные о том, что даже незначительная анемия и железодефицит ассоциированы с ухудшением симптомов, снижением толерантности к физической нагрузке, увеличением числа госпитализаций пациентов с ХСН, снижением качества их жизни и выживаемости. В настоящей работе проанализирован целый ряд факторов, определяющих дефицит железа у пациентов с ХСН. Также в работе проведена оценка современного состояния вопроса зависимости наличия анемического синдрома и половозрастными характеристиками пациентов с ХСН, наблюдаемая в ряде исследований, которая до настоящего времени остается довольно противоречивой. Представлены результаты исследования механизмов развития вторичного эритроцитоза и течения ХСН на фоне анемического синдрома, железодефицитных состояний, относительного эритроцитоза, отражены перспективные направления медикаментозной коррекции. Приведены данные рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) о возможностях использования препаратов железа в рамках ведения пациентов с ХСН на фоне железодефицитных состояний. Отмечено, что использование инъекционной формы карбоксимальтозата железа у пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса способствует улучшению функционального класса ХСН по NYHA, повышению качества жизни, толерантности к физической нагрузке, а также способствует увеличению фракции выброса левого желудочка и его конечно-систолического объема.

**Ключевые слова:** анемия, дефицит железа, хроническая сердечная недостаточность, эритроцитоз, коэффициент вариации эритроцитов, карбоксимальтозат железа, гендерные особенности

**Для цитирования:** Абросимова Н.В., Мещерина Н.С., Леонтьева Т.С., Степченко М.А. Анемия, эритроцитоз и дефицит железа как прогностические маркеры течения хронической сердечной недостаточности. *Медицинский совет*. 2022;16(17):34–43. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-34-43>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Anemia, erythrocytosis and iron deficiency as prognostic markers of chronic heart failure development

Nataliya V. Abrosimova<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7446-5404>, novikovanataliya2010@yandex.ru

Nataliya S. Meshcherina, <https://orcid.org/0000-0002-9292-3093>, n.mescherina@yandex.ru

Tatyana S. Leonteva, <https://orcid.org/0000-0003-2699-7235>, s-tayana@mail.ru

Marina A. Stepchenko, <https://orcid.org/0000-0002-7105-7501>, stepchenkoma@kursksmu.net

Kursk State Medical University, 3, Karl Marks St., Kursk, 305041, Russia

## Abstract

In guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) for the diagnosis and treatment of chronic and acute heart failure 2021 authors have written necessity of regular checkup of all patients with chronic heart failure (CHF) to identify anemia or iron deficiency. The prevalence of anemia in patients with CHF varies significantly depending on the clinical characteristics of the studied population and the criteria for the diagnosis of anemia from 4 to 75%. Frequency of iron deficiency without anemia, according to various studies, achieve 55% of cases. In the literature, data are increasingly appearing that even mild anemia and iron deficiency are associated with worsening symptoms, decreased exercise tolerance. They can provoke increasing of numbers of hospitalizations of patients with CHF, and decreasing of their quality of life and increasing rate of mortality. In this paper

a number of factors determining iron deficiency in patients with CHF are analyzed. The article also assesses the current state of the problem of the dependence of the presence of anemic syndrome and the gender-age characteristics of patients with CHF, observed in a number of studies, which remains quite contradictory to date. The results of the study of the mechanisms of development of secondary erythrocytosis and the course of CHF against the background of anemic syndrome, iron deficiency conditions, relative erythrocytosis are presented, promising directions of drug correction are reflected. Data from randomized controlled trials (RCTs) on the possibility of using iron supplementation as part of the management of patients with CHF and iron deficiency status are presented. It was noted that using of an injectable form of iron carboxymaltosate in patients with CHF and low EF improves the functional class of CHF according to NYHA, quality of life, tolerance to physical activity, as well as contributes to an increase in the left ventricular ejection fraction and its final systolic volume.

**Keywords:** anemia, iron deficiency, chronic heart failure, erythrocytosis, variation of erythrocytes, ferric carboxymaltose, gender characteristics

**For citation:** Abrosimova N.V., Meshcherina N.S., Leonteva T.S., Stepchenko M.A. Anemia, erythrocytosis and iron deficiency as prognostic markers of chronic heart failure development. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(17):34–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-34-43>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) занимает значимую долю в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости и представляется специалистами как одна из неинфекционных эпидемий XXI в., занимающая одно из лидирующих положений в структуре смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы [1, 2]. Это обусловлено тем, что ХСН – полиэтиологическое заболевание, финальная стадия (исход, осложнение) многих болезней, при которых нарушается способность желудочка наполняться кровью или изгонять ее, что определяет как широкую распространенность ХСН, так и постоянное возрастание заболеваемости и неблагоприятный прогноз ее развития [3, 4].

ХСН страдает как минимум 23 млн человек в мире, и заболеваемость ежегодно растет [5]. При этом парадокс роста количества пациентов с ХСН при очевидных успехах лечения ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ), являющихся основными причинами этой патологии, объясняется большей выживаемостью пациентов, способных «дождаться» развития ХСН в более позднем периоде основного заболевания [6]. Ранняя диагностика и лечение ХСН являются важнейшим направлением в работе врачей первичного звена здравоохранения [7].

В настоящее время в реальной клинической практике врачи у больных ХСН прежде всего акцентируют внимание на изменениях показателей центральной гемодинамики, лежащих в основе клинических проявлений (одышка, ограничения объема физических нагрузок), и исследованиях азотовыделительной функции почек и нейрогуморальных систем (ренин-ангиотензин-альдостероновая система). В амбулаторной практике, как правило, недостаточно внимания уделяется анализу показателей красной крови и уровня железа в организме, которые в той или иной степени могут оказывать отрицательное влияние на тяжесть недостаточности кровообращения и течение заболевания [8].

В рекомендациях European Society of Cardiology (ESC) по диагностике и лечению хронической и острой сердеч-

ной недостаточности 2021 г. подчеркивается необходимость регулярного обследования всех пациентов с СН на наличие анемии и дефицита железа в рамках оценки результатов общего анализа крови, концентрации ферритина и трансферрина [9]. В литературе все чаще появляются данные о том, что даже незначительная анемия ассоциирована с ухудшением симптомов, увеличением функционального класса (ФК) по New York Heart Association (NYHA), снижением толерантности к физической нагрузке, увеличением числа госпитализаций с СН, а также снижением качества жизни и выживаемости пациентов с ХСН [10, 11]. Более того, работы некоторых авторов свидетельствуют о прогностической ценности для пациентов с ХСН не только уровня гемоглобина и эритроцитов, но и показателей гематокрита и даже размеров эритроцитов [12].

В настоящей работе освещены и проанализированы результаты исследований, посвященных изучению течения ХСН на фоне анемического синдрома, железодефицитных состояний, относительного эритроцитоза, а также отражены патогенетические механизмы их развития. Поиск публикаций был произведен с использованием отечественных (РИНЦ) и зарубежных (PubMed) баз данных.

Для создания данного литературного обзора не были использованы результаты исследований, опубликованные ранее 2000 г., т. к. этот год был ознаменован открытием гепсидина, основного железорегуляторного белка, что в последующем спровоцировало развитие глобальных изменений в понимании механизмов регуляции метаболизма железа [13]. В этой связи использование результатов более ранних работ считаем нецелесообразным для понимания патогенетического механизма развития ХСН на фоне железодефицита.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ АНЕМИИ И ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ХСН

Распространенность анемии у больных с ХСН значительно варьирует в зависимости от клинических характеристик исследуемой популяции и критериев диагностики анемии – от 4 до 75% [8, 12, 14].

Железодефицитное состояние без анемии, по данным различных исследований, достигает 55% случаев [15, 16].

Результаты канадского исследования, посвященного эпидемиологии анемического синдрома при ХСН, при участии 12 065 пациентов, свидетельствуют, что в 58% случаев выявляется анемия хронических заболеваний (АХЗ), у 21% имеет место дефицит железа, а у 8% – анемия обусловлена дефицитом других гемопоэтических факторов (включая витамин В12 и фолиевую кислоту), 13% – с другими уточненными причинами анемии (в т. ч. хронической почечной недостаточностью (ХПН)) [17].

Кроме того, опубликованы данные обследования 2 357 пациентов с ХСН из Нидерландов, демонстрирующие, по мнению авторов, независимые факторы риска дефицита железа у пациентов с ХСН: женский пол, более низкое предполагаемое потребление белка, более высокая частота сердечных сокращений, наличие периферических отеков и ортопноэ, хроническая болезнь почек, более низкий уровень гемоглобина, более высокий уровень С-реактивного белка и более низкий уровень сывороточного альбумина, а также использование ингибиторов Р2Y12 [18]. Распространенность анемии увеличивается с возрастанием ФК ХСН по NYHA: от 8–33% при I-II ФК до 19–68% при III-IV ФК, причем при IV ФК частота анемии может достигать 80% [13].

Однако, несмотря на выделение женского пола как независимого фактора риска развития железодефицитного состояния на основании крупного эпидемиологического исследования, зависимость между наличием анемического синдрома и половозрастными характеристиками пациентов с ХСН, наблюдаемая в ряде исследований, остается довольно противоречивой. По данным одних авторов, у лиц старше 65 лет анемический синдром встречается чаще у мужчин (90 мужчин и 69 женщин на 1000 населения), в то время как в молодом возрасте анемия существенно чаще наблюдается у женщин [8]. Но другие исследования в той же возрастной группе (65–80 лет) свидетельствуют о значительном преобладании частоты встречаемости анемического синдрома у женщин, чем у мужчин (43,5 и 26,5% соответственно) [19]. В возрасте старше 85 лет гендерные особенности наличия анемии у пациентов с ХСН выявить довольно сложно (27–40% мужчин и 16–21% женщин) [8]. В большинстве проанализированных публикаций основной целью не являлось определение особенностей распространения анемии в мужской и женской популяции пациентов с ХСН, представленные данные были вторичными, что, возможно, и способствовало возникновению противоречий и обуславливает актуальность проведения дальнейших исследований.

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА И АНЕМИИ ПРИ ХСН

Наиболее часто при ХСН встречается дефицит железа с развитием анемии и без нее, а также АХЗ [13]. Известно, что дефицит железа (сидеропения) – полиэтиологическое состояние, связанное с абсолютным дефицитом этого эле-

мента в организме, крайней стадией которого является железодефицитная анемия (ЖДА), т. е. нарушение образования гемоглобина с развитием анемии из-за отсутствия в организме нужного количества микрозлемента [20].

Согласно критериям Всемирной организации здравоохранения, анемия определяется как концентрация гемоглобина <12 г/дл у женщин и <13 г/дл у мужчин [9]. У пациентов с СН дефицит железа определяется либо как концентрация ферритина в сыворотке <100 нг/мл, либо как 100–299 нг/мл с насыщением трансферрина <20% [9].

Дефицит железа у пациентов с СН может быть абсолютным (снижение общего количества железа в организме) или функциональным (нормальное или повышенное общее количество железа в организме, но недостаточное для удовлетворения потребностей тканей-мишеней из-за секвестрации в пульсе хранения), при этом выраженный абсолютный железодефицит является основным патогенетическим компонентом развития ЖДА, относительный – АХЗ [21].

Предполагается, что абсолютный железодефицит у пациентов с ХСН развивается из-за серьезных гемодинамических сдвигов, значительно нарушающих всасывание пищевых веществ (белков, жиров, углеводов) и железа в кишечнике, результатом чего является отрицательный энергетический и азотистый баланс и существенное снижение (на 40% и более) биодоступности пищевых калорий [12, 22]. Другими факторами, приводящими к развитию железодефицита и ЖДА у больных с ХСН, могут быть мальабсорбция, сердечная кахексия, связанная с неполноточенным питанием, а также профилактическое применение аспирина, который нередко вызывает образование язвенных дефектов слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и кровотечения из них [23, 24].

В основе патогенеза функционального железодефицита и АХЗ лежит комбинация различных факторов: несколько сниженный срок жизни эритроцитов, появление секвестрации железа в клетках ретикулоэндотелиальной системы, которое не может быть эффективно утилизировано организмом, и низкий уровень эндогенного эритропоэтина, а также активация продукции гепсидина, который стимулируется интерлейкином-6, за счет повышения экспрессии провоспалительных цитокинов [22, 25]. Хроническое воспаление, лежащее в основе патогенеза СН, индуцирует выброс цитокинов и главного регулятора гомеостаза железа, гепсидина, блокирует всасывание железа в кишечнике и вызывает задержку железа в ретикулоэндотелиальных клетках, что приводит к ограниченному железом эритропоэзу [26, 27]. Кроме того, укороченный период полуыведения эритроцитов, подавленный ответ эритропоэтина на анемию и ингибирование дифференцировки эритроидных клеток медиаторами воспаления дополнительно способствуют развитию анемии в специфической для заболевания структуре [27]. Таким образом, измененный воспалительный статус является существенным компонентом при развитии АХЗ на фоне ХСН. Следует отметить, что патогенез СН остается до конца не изученным, множество биологически активных молекул регулируют активность хронического воспаления, наиболее специфичные и чувствитель-

ные из них: фактор дифференцировки роста 15 (GDF-15), пентраксин-3, цитоплазматические протеины, связывающие жирные кислоты (FABP), инсулиноподобный фактор роста-связывающие белки (IGFBP), что определяет исследовательский интерес в плане дальнейшего изучения данных маркеров у пациентов с ХСН и анемией [28].

Другой механизм развития анемии при ХСН обусловлен тем, что ингибиторы аngiotensin-превращающего фермента (иАПФ) и антагонисты рецепторов аngiotензина II (АРА), являющиеся основой лечения ХСН, снижают секрецию эритропоэтина и, в дополнение к этому, способны увеличивать уровень естественного ингибитора гемопоэза, AsSDKP. Таким образом, базисная терапия ХСН значительно повышает вероятность развития анемических состояний [22].

Кроме вышеперечисленных причин развития истинной анемии, гемодилюция при ХСН может способствовать развитию относительной анемии [22]. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, возникающая при ХСН, приводит к гиперпродукции альдостерона, увеличению реабсорбции натрия и воды в дистальных канальцах почек, объема циркулирующей плазмы, снижению гематокрита и появлению клинических и лабораторных признаков гемодилюции [24].

Существенный вклад в развитие анемии при ХСН также оказывает коморбидная патология. Доказано, что нарушенная функция почек и сопутствующий сахарный диабет (СД) являются факторами, не только усугубляющими течение СН, но и увеличивающими вероятность развития анемии [13, 23].

Наиболее обсуждаемой причиной развития анемии у пациентов с ХСН является хроническая болезнь почек (ХБП). Сочетание ХСН, ХБП и анемии является довольно часто встречающимся в медицине событием и описывается в литературе как синдром кардиоренальной анемии, который привлекает в последние годы большое внимание медицинского сообщества [13, 29]. Анемия любой этиологии способна вызвать застойную ХСН и ассоциируется со снижением сократительной способности ЛЖ и функции почек, в то же время сама по себе анемия, как описано выше, является патологическим явлением, развивающимся на фоне ХСН и ХБП [30]. При этом каждое из состояний ухудшает течение другого, создавая таким образом порочный круг прогрессирования [29, 31]. В 2008 г. C. Ronco et al. представили новую классификацию этого синдрома, разделив его на 5 типов в зависимости от первичного поражения (сердце, почки, системное заболевание с одновременным поражением обоих органов) и скорости прогрессирования процесса [32]. Данная концепция способствовала дальнейшему изучению патогенеза и разработки дифференцированной профилактики и лечения различных вариантов кардиоренального синдрома [33].

Представленные данные о патогенетических механизмах развития анемии у пациентов с ХСН находят отражение и в результатах эпидемиологического исследования. А именно продемонстрирован достоверное увеличение риска развития анемии в 5,8 раза для паци-

ентов с фракцией выброса (ФВ) менее 35% по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,028$ ) на фоне статистически отчетливой тенденции к увеличению относительного риска развития анемии для всех пациентов с ХСН в целом [12].

## ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ АНЕМИИ И ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА НА ТЕЧЕНИЕ ХСН

В настоящее время установлено, что анемия любой этиологии может являться причиной развития ХСН [13]. Для дальнейшего восприятия железодефицита как прогностического маркера течения ХСН необходимо рассмотреть механизм развития ХСН на фоне анемии.

Железо играет важную роль в транспорте кислорода в качестве компонента гемоглобина (резервуар кислорода) и как компонент миоглобина, а также в формировании энергии как составная часть ферментов дыхательной цепи. Таким образом, очевидно, что дефицит железа может привести к анемии, изменениям когнитивных функций, поведения, эмоций, снижению физической работоспособности и, главное, структурно-функциональным изменениям миокарда [34].

Помимо синтеза гемоглобина в эритроцитах и миоглобина в мышцах железо также необходимо для функционирования специальных белков цитохромов, находящихся в митохондриях всех клеток организма. Многие реакции с участием железа так или иначе связаны с транспортом и хранением кислорода, выработкой энергии, что делает особо чувствительными к его недостатку все активно метаболизирующие и пролиферирующие ткани, в том числе миокард [13]. В эксперименте на животных показано, что дефицит железа вызывает диастолическую дисфункцию, дилатацию, гипертрофию и фиброз миокарда [35]. Исследований с участием пациентов без сердечно-сосудистой патологии с целью определения влияния железодефицита без анемии на структуру, диастолическую и систолическую функции сердца в рамках данной работы обнаружено не было.

Кроме того, необходимо упомянуть о патогенетическом влиянии непосредственно анемии на сердечно-сосудистую систему. Компенсация гипоксии тканей организма, обусловленной анемией, осуществляется при помощи гемодинамических и негемодинамических механизмов [36].

К негемодинамическим механизмам при анемии можно отнести повышение продукции эритропоэтина и увеличение экстракции кислорода из гемоглобина [36].

Главным гемодинамическим фактором компенсации при анемии является увеличение сердечного выброса вследствие снижения постнагрузки (из-за снижения системного сосудистого сопротивления), прироста преднагрузки (как результат увеличения венозного возврата к сердцу) и влияния положительных инотропных и хронотропных эффектов [37, 38].

Снижение сосудистого сопротивления и как следствие постнагрузки является результатом уменьшения вязкости крови (из-за низкого гематокрита) и вазодилатаци-

ции [24, 38]. Расширение сосудов сопровождается ангиогенезом, стимуляция которого является компенсаторным механизмом в ответ на развивающуюся гипоксию на фоне сниженной доставки кислорода тканям при анемии [24, 37]. Кроме этого, увеличенный поток крови, регистрируемый при анемии, способствует активации эндотелиальных клеток и продукции вазодилатирующих веществ, в том числе оксида азота, что также способствует дилатации артерий и снижению сосудистого сопротивления [38, 39].

Вследствие низкой вязкости крови и сопротивления сосудов увеличивается венозный возврат к сердцу (увеличение преднагрузки), заполнение камер сердца, их конечно-диастолический объем, что, естественно, приводит к перегрузке сердца объемом и по закону Франка – Старлинга к увеличению силы сердечных сокращений [24, 37, 38].

Положительные инотропный и хронотропный эффекты сердца при анемии реализуются за счет повышения тонуса симпатической нервной системы и увеличения концентрации катехоламинов в ответ на тканевую гипоксию при анемии [24, 33]. В ответ на развитие тканевой гипоксии и кислотной гиперкапнии клетки рецептора каротидного гломуса, расположенного в месте бифуркации общей сонной артерии, деполяризуются и высвобождают нейротрансмиттеры, которые стимулируют прикрепленные хемоафферентные нервные волокна, центральные проекции которых в свою очередь активируют кардиореспираторные центры в стволе головного мозга, что приводит к увеличению вентиляции и симпатического возбуждения и помогает восстановить парциальное давление кислорода крови, защищая жизненно важные органы от гипоксии [40]. При срыве компенсации избыточная активность симпатической нервной системы превосходит активность локальных систем, стимулирующих вазодилатацию, вызывая вазоконстикцию и увеличивая преднагрузку, и может сопровождаться снижением вариабельности ритма сердца [24, 41]. Каротидные тела способствуют поддержанию гомеостаза кислорода, углекислого газа и глюкозы, чем вызывают большой клинический интерес, поскольку гиперактивность в них связана не только с анемией, но и другими патофизиологическими состояниями, включая синдром обструктивного апноэ сна, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), СН, АГ и СД [40].

В долгосрочной перспективе гемодинамические изменения, развившиеся на фоне анемии, ведут к постепенному развитию гипертрофии миокарда, нарастающей дилатации камер сердца, прежде всего левого желудочка (ЛЖ), и формированию относительной недостаточности клапанного аппарата [13, 37]. Таким образом, анемия является не только фактором развития ХСН, но и фактором, усугубляющим ее течение.

Представленные механизмы патогенетического влияния анемии на сердечно-сосудистую систему нашли отражение в исследованиях. Так, корейские ученые в исследовании с участием 34 пациентов с железодефицитной анемией ( $35 \pm 11$  лет, 32 женщины) без традиционных сердечно-сосудистых факторов риска или сердечно-сосудистых заболеваний подтвердили влияние анемии

на увеличение конечного систолического диаметра ЛЖ ( $p < 0,001$ ), массы миокарда ЛЖ ( $p < 0,001$ ), давления наполнения ( $p < 0,001$ ) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) ( $p < 0,001$ ) [42]. При этом ясно, что анемия влияет на прогноз госпитализации пациента в связи с декомпенсацией ХСН ( $p = 0,002$ ), но выживаемость больных пожилого возраста с ХСН не зависит от наличия или отсутствия анемии ( $p = 0,549$ ), однако, при ее наличии выживаемость достоверно ниже среди мужчин, чем у женщин ( $p = 0,005$ ). Данную закономерность авторы объясняют тем, что у мужчин на момент их включения в исследование было зафиксировано более тяжелое течение заболевания, чем у женщин [19]. Особенности влияния анемии на прогноз течения ХСН у мужчин и женщин в сравнительном аспекте требуют дальнейшего изучения с созданием равнозначных групп по тяжести ХСН.

В то же время ряд исследований демонстрирует, что снижение толерантности к физической нагрузке, снижение качества жизни, увеличение смертности пациентов с ХСН связано, в первую очередь, не со снижением уровня гемоглобина, а именно с дефицитом железа [43–46]. Кроме этого, установлено, что дефицит железа встречается примерно у 45% неанемичных пациентов с систолической ХСН, что подчеркивает необходимость мониторинга не только общего анализа крови, но и показателей обмена железа у больных ХСН [47].

## ЭРИТРОЦИТОЗ И КОЭФФИЦЕНТЫ ВАРИАЦИИ ЭРИТРОЦИТОВ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ТЕЧЕНИЯ ХСН

Прогностическому, патогенетическому и клиническому взаимодействию анемии, железодефицита и ХСН посвящено большое количество публикаций как в отечественной, так и в зарубежной печати, также имеется отражение данного аспекта в клинических рекомендациях по ведению пациентов с ХСН, но все еще сохраняются неизученные и дискуссионные вопросы. В противовес этому в литературе появляются единичные результаты небольших исследований по увеличению количества пациентов с эритроцитозом на фоне ХСН. Так, А.А. Зарудским и соавт. [12] установлено, что относительный риск развития эритроцитоза у пациентов с фракцией выброса ЛЖ менее 35% в 3,16 раза выше, чем у пациентов без ХСН.

Явление эритроцитоза у пациентов с ХСН может быть вторичным как компенсаторный механизм повышения уровня гемоглобина в ответ на хроническую гипоксию органов и тканей из-за неадекватной насосной функции сердца [12]. Кроме того, проводимая терапия диуретическими препаратами у пациентов с ХСН может провоцировать сгущение крови. И в том, и в другом случае наличие эритроцитоза может быть потенциально опасно в отношении тромботических и эмболических осложнений у пациентов с фибрillationей/трепетанием предсердий, дилатацией камер сердца [12]. Однако эпидемиологических работ и экспериментальных исследований, посвященных прогностической ценности эритроцитоза у паци-

ентов с ХСН, в ходе настоящей работы выявить не удалось, что определяет актуальность проведения исследований в данном научном направлении.

Кроме этого, предполагается, что коэффициенты вариации эритроцитов также могут предсказывать клинические результаты у пациентов с острой и хронической СН [48]. Ширина распределения эритроцитов RDW у пациентов с ХСН ассоциирована с более высокой смертностью от всех причин и госпитализацией по поводу СН в течение 1 года (ОР: 1,142,  $p = 0,033$ , 95% ДИ 1,011–1,291) [49]. Несмотря на то что остается неясным, является ли (RDW) реальным фактором риска или эпифеноменом при декомпенсации СН, имеющиеся результаты свидетельствуют о том, что пациентам с декомпенсацией СН с нарастающим анизоцитозом в первые дни госпитализации может быть рекомендовано более агрессивное лечение [48].

Коэффициент анизотропии эритроцитов (RDW-SD) у больных с острой декомпенсацией ХСН является существенным, значения которого положительно коррелируют с уровнем гемоглобина ( $r = 0,53$ ,  $p < 0,05$ ), креатинина ( $r = 0,55$ ,  $p < 0,05$ ), а также имеют отрицательную связь с фракцией выброса ЛЖ ( $r = -0,54$ ,  $p < 0,05$ ) [50]. Показатель RDW-SD, превышающий 46,5 фл, вне зависимости от других факторов достоверно прогнозирует увеличение летальности у пациентов, перенесших острую декомпенсацию ХСН ( $t = 6,9$ ;  $p = 0,0001$ ) [50].

Данный факт представляет несомненный научно-практический интерес изучения прогностической ценности определения вариации эритроцитов у пациентов с ХСН, прежде всего в амбулаторно-поликлинических условиях в течение длительного периода наблюдения.

## ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА ПРИ ХСН

Клиническая и прогностическая значимость дефицита железа при СН, признанная в настоящее время рядом ученых, послужила предпосылкой к проведению исследований по изучению применения препаратов железа для снижения числа госпитализаций и смертности пациентов с ХСН.

На настоящий момент завершено 9 контролируемых рандомизированных клинических исследований (РКИ), посвященных изучению влияния карбоксимальтозата железа на течение СН. Следует отметить 3 исследования, проведенных в первичном звене здравоохранения, имеющих похожий дизайн (FAIR-HF, CONFERM-HF и EFFECT-HF) и включавших пациентов с дефицитом железа (ферритин  $<100$  нг/мл или 100–300 нг/мл при насыщении трансферрином  $<20\%$ ) и ХСН с ФВ ЛЖ  $\leq 45\%$ , II–III ФК по NYHA. В исследовании FAIR-HF 2009 г. [51] приняли участие 456 человек в возрасте  $67,8 \pm 10,3$  года. Следует отметить качество подбора пациентов в группы с учетом гендерных особенностей: мужчины и женщины были представлены в равной степени (48 и 52% соответственно). Пациенты основной группы (304 человека) получали карбоксимальтозат железа внутривенно в дозе 200 мг. Первичная конечная точка исследования – оценка ФК СН по NYHA и самооценка пациентами своего состояния с использованием шкалы Physician Global Assessment (PGA)

через 24 нед. после начала терапии. Было выявлено, что 50% пациентов основной группы и 28% группы плацебо отметили выраженное или умеренное улучшение общего состояния (ОШ 2,51; 95% ДИ: 1,75–3,61), при этом 47% пациентов основной группы и 30% в группе плацебо имели положительные изменения в динамике ФК (NYHA) (ОШ 2,40; 95% ДИ: 1,55–3,71) [51]. Таким образом, внутривенное введение карбоксимальтозата железа в дозе 200 мг может снизить ФК ХСН по классификации NYHA и улучшить общее состояние пациентов с СН.

CONFIRM-HF 2015 г. [52] было проведено с включением в исследование 304 амбулаторных пациентов (45% женщин)  $68,8 \pm 9,5$  года с целью оценки влияния большей дозировки карбоксимальтозата железа (500–1000 мг в зависимости от исходного уровня гемоглобина и веса тела пациента) на результаты теста с 6-минутной ходьбой через 24 нед. от рандомизации и изменения в ФК NYHA, баллах по шкалам PGA и качества жизни (QoL) и утомляемости, а также частоте госпитализаций по поводу СН в течение 52 нед. Использование карбоксимальтозата железа значительно увеличило результат теста с 6-минутной ходьбой ( $33 \pm 11$  м,  $p = 0,002$ ). На протяжении всего исследования было обнаружено улучшение показателей класса NYHA, PGA, QoL и оценки утомляемости у пациентов основной группы со статистической значимостью, наблюдаемой начиная с 24-й нед., также отмечено достоверное снижение числа госпитализаций (ОШ 0,39; 95% ДИ: 0,19–0,82,  $p = 0,009$ ) [52]. Данное исследование продемонстрировало возможность использования карбоксимальтозата железа в дозе 500–1000 мг с целью снижения числа госпитализаций, улучшения качества жизни и толерантности к физическим нагрузкам СН у амбулаторных пациентов.

В 2017 г. было завершено исследование EFFECT-HF [53] с участием 172 пациентов, преимущественно мужчин (75%), средний возраст которых составил  $64 \pm 10$  лет. Основная группа пациентов (86 человек) получала карбоксимальтозат железа в дозе 1000 мг с последующей оценкой максимального потребления кислорода по данным спирровелоэргометрии (VO<sub>2</sub>) через 24 нед. от рандомизации. В исследовании был выявлен положительный эффект железа карбоксимальтозата на максимальное потребление кислорода в группе лечения по сравнению с контролем ( $p = 0,02$ ), а также более выраженное улучшение состояния по оценке пациентов и по ФК NYHA, которые изучались в рамках исследования дополнительно [53].

Крупнейшее на сегодняшний день исследование, AFFIRM-AHF [54], представленное на Американской ассоциации сердца 2020 г., не достигло своей основной конечной точки (общее число госпитализаций и сердечно-сосудистой смерти), но в течение 52 нед. продемонстрировало значительное снижение на 26% общего числа госпитализаций пациентов с ХСН, получающих карбоксимальтозат железа внутривенно в дозировке 500–1000 мг, рассчитанной с учетом исходного уровня гемоглобина и веса тела. В исследование были включены 1058 пациентов с железодефицитом (сывороточный ферритин  $<100$  нг/мл или сывороточный ферритин  $\leq 299$  нг/мл, если насыщение

трансферрина <20%), госпитализированные в связи с острой СН с ФВ <50%, средний возраст пациентов основной группы составил  $71,0 \pm 10,85$  года, следует отметить, что мужчины и женщины в исследовании представлены в равной степени (56 и 44% соответственно) [54].

Особого внимания заслуживает небольшое исследование IRON-CRT [55]. В исследование были включены 75 пациентов с дефицитом железа и ХСН с низкой фракцией выброса спустя минимум 6 мес. после имплантации аппарата для ресинхронизационной терапии. Одна группа пациентов в дополнение к медикаментозному лечению получала карбоксимальтозат железа в дозе 500–2000 мг, подобранный индивидуально с учетом исходного уровня гемоглобина и веса пациента, другая – плацебо. Через 3 мес. терапии в 1-й группе был отмечен более выраженный значимый прирост фракции выброса ЛЖ (основной конечной точки) и конечного систолического объема ЛЖ (+4,22% vs +3,05%,  $p < 0,001$ ), но не конечно-диастолического объема ЛЖ [55]. Данное исследование демонстрирует возможности железнозаместительной терапии для ремоделирования сердца у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса.

Таким образом, результаты стали основанием для ESC рассмотреть применение карбоксимальтозата железа у симптоматических пациентов с фракцией выброса ЛЖ менее 45% и дефицитом железа, определяемым как сывороточный ферритин менее 100 нг/мл или сывороточный ферритин 100–299 нг/мл с трансферрином менее 20%, для облегчения симптомов СН, повышения физической работоспособности и качества жизни и снижения уровня госпитализаций [9].

Следует отметить, что на настоящий момент проводится РКИ FAIR-HFpEF по использованию карбоксимальтозата железа у пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса ЛЖ, однако их результаты научной общественности пока не представлены [56]. Также отсутствуют результаты РКИ с участием релевантного количества пациентов при адекватном размере выборки, в которых бы была доказана положительная корреляция между добавлением железа и достижением конечных точек смертности и заболеваемости как при хронической, так и острой сердечной недостаточности, а также с учетом особенностей пациентов, коморбидности и половозрастных характеристик.

При этом необходимо подчеркнуть, что использование пероральных препаратов железа не показало своей эффективности в улучшении прогноза течения и исхода ХСН. РКИ IRONOUT HF [57], в рамках которого пациенты основной группы получали 150 мг перорального полисахарида железа 2 раза в день в течение 16 нед., продемонстрировало отсутствие влияния данного лечения на запасы железа и показатели теста 6-минутной ходьбы (-13 м; 95% ДИ, от -32 до 6 м,  $p > 0,05$ ), уровень

N-терминального промозгового натрийуретического пептида (159; 95% ДИ, от -280 до 599 пг/мл,  $p > 0,05$ ), результаты опросника по качеству жизни Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) у пациентов с анемией (1; 95% ДИ, от -2,4 до 4,4,  $p > 0,05$ ).

Лечение анемии с помощью эритропоэтина или стимуляторов эритропоэза также не приводило к достижению прогностической пользы при ХСН. В рамках РКИ RED-HF [58] было обследовано 2278 пациентов (41% женщин, средний возраст пациентов 72 года) с систолической СН III–IV ФК по NYHA и анемией легкой и средней степени тяжести, средняя расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) составила 45,7 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Основная группа пациентов получали дарбэпостин альфа в начальной дозе 0,75 мкг/кг 1 раз в 2 нед. до достижения уровня гемоглобина 13,0 г/дл с последующей титрацией дозы под контролем гемоглобина (13–14,5 г/дл), при снижении насыщения трансферрином менее 20% пациенты получали препараты железа парентерально или перорально. Средний срок наблюдения составил 28 мес. Коррекция анемии с использованием дарбэпостина альфа не снизила частоту смерти (ОР 1,04; 95% ДИ 0,92–1,19;  $p = 0,51$ ) или госпитализации ( $p = 0,06$ ) среди пациентов с систолической СН. Кроме того, наблюдалось значительное увеличение риска тромбоэмбологических событий среди пациентов, получавших дарбэпостин альфа ( $p = 0,01$ ) [58]. Вопросы терапии анемии при ХСН в сочетании с ХБП остаются дискутабельными, так, стабилизаторы фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа, являются новым вариантом лечения анемии при ХБП. И в настоящее время является перспективным изучение безопасности, эффективности и прогностической ценностью использование данных препаратов у пациентов с ХСН [59].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в статье результаты публикаций демонстрируют, что снижение толерантности к физической нагрузке, снижение качества жизни, увеличение смертности пациентов с ХСН связано в первую очередь не с наличием анемии, а именно с железодефицитным состоянием. Использование инъекционной формы карбоксимальтозата железа у пациентов с ХСН с низкой ФВ способствует улучшению ФК ХСН по NYHA, повышению качества жизни и результатов теста с 6-минутной ходьбой, а также увеличению ФВ ЛЖ и конечно-систолического объема ЛЖ. Влияние данного препарата на улучшение прогноза у пациентов с сохраненной фракцией выброса на настоящий момент требует изучения.

Поступила / Received 07.04.2022  
Поступила после рецензирования / Revised 20.05.2022  
Принята в печать / Accepted 24.05.2022

## Список литературы / References

- Каменев В.Ф., Овчинников Ю.В., Палченкова М.В., Беляев И.А., Оболонкова Н.И., Черякова Ю.Б., Колевлев А.А. Прогностическое значение кардиопульмонального нагрузочного тестирования больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (обзор)

литературы). Актуальные проблемы медицины. 2019;42(2):194–207. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/prognosticheskoe-znachenie-kardiopulmonalnogo-nagruzochnogo-testirovaniya-bolnyh-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnostyu-s>.

- Kamenev V.F., Ovchinnikov Ju.V., Palchenkova M.V., Belyaev I.A., Obolonkova N.I., Chervyakova Ju.B., Kopelov A.A. Predictive value of cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction (review of literature). *Challenges in Modern Medicine.* 2019;42(2):194–207. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/prognosticheskoe-znachenie-kardiopulmonalnogo-nagruzochnogo-testirovaniya-bolnyh-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnosti-u-s>.
2. Поветкин С.В. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет 2 типа: перспективы оптимизации фармакотерапии коморбидной патологии. *Человек и его здоровье.* 2021;24(1):19–29. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2021-1/03>. Povetkin S.V. Chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus: prospects for optimizing pharmacotherapy of comorbid pathology. *Humans and their Health.* 2021;24(1):19–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.21626/vestnik/2021-1/03>.
3. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Черногорюк Г.Э., Калюжина Е.В., Беспалова И.Д., Терентьева Н.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность: синдром или заболевание? *Бюллетень сибирской медицины.* 2020;19(1):134–139. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-1-134-139>. Kaljuzhin V.V., Teplyakov A.T., Chernogoryuk G.E., Kalyuzhina E.V., Bespalova I.D., Terentyeva N.N. et al. Chronic heart failure: syndrome or disease? *Bulleten' Sibirskoj Mediciny.* 2020;19(1):134–139. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-1-134-139>.
4. Мышляева Т.О., Постникова С.Л., Кисляк О.А. Хроническая сердечная недостаточность у женщин. *Лечебное дело.* 2018;(2):59–64. <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2018-12003>. Myshlyaeva T.O., Postnikova S.L., Kislyak O.A. Chronic Heart Failure in Women. *Lechebnoe Delo.* 2018;(2):59–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2018-12003>.
5. Ruppert T.M., Cooper P.S., Johnson E.D., Riegel B. Self-care interventions for adults with heart failure: A systematic review and meta-analysis protocol. *J Adv Nurs.* 2019;75(3):676–682. <https://doi.org/10.1111/jan.13903>.
6. Crespo-Leiro M.G., Metra M., Lund L.H., Milicic D., Costanzo M.R., Filippatos G. et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(11):1505–1535. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1236>.
7. Астраханцева Ю.С., Красникова Н.В. Выполнение национальных рекомендаций ОССН, РКО и РХМОТ по диагностике и лечению ХСН (4-й пересмотр), соответствие статистических данных национальных рекомендаций по этиологии, течению, стадийности реальной клинической практике на примере амбулаторных больных. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2016;12(2):220. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vypolnenie-natsionalnyh-rekomendatsiy-ossn-rko-i-rnmot-po-diagnostike-i-lecheniyu-hsn-4-y-peresmotr-sootvetstvie-statisticheskikh-dannyyih>. Astrahanceva Ju.S., Krasnikova N.V. Implementation of the national recommendations of the SHFS, RSC and RSMSIM on the diagnosis and treatment of CHF (4<sup>th</sup> revision), compliance of statistical data of the national recommendations on the etiology, course, stage of real clinical practice on the example of outpatient patients. *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2016;12(2):220. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vypolnenie-natsionalnyh-rekomendatsiy-ossn-rko-i-rnmot-po-diagnostike-i-lecheniyu-hsn-4-y-peresmotr-sootvetstvie-statisticheskikh-dannyyih>.
8. Шилов А.М. Хроническая сердечная недостаточность и железодефицитная анемия в практике врача участкового терапевта. *Лечебное дело.* 2013;(3):8–16. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/chronicheskaya-serdechnaya-nedostatochnost-i-zhelezodefitsitnaya-anemiya-v-praktike-vracha-pervichnogo-zvena-zdravoozoraneniya>. Shilov A.M. Chronic Heart Failure and Iron-Deficiency Anemia in General Practice. *Lechebnoe Delo.* 2013;(3):8–16. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/chronicheskaya-serdechnaya-nedostatochnost-i-zhelezodefitsitnaya-anemiya-v-praktike-vracha-pervichnogo-zvena-zdravoozoraneniya>.
9. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M. et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
10. Anand I.S., Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation.* 2018;138(1):80–98. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099>.
11. Iorio A., Senni M., Barbati G., Greene S.J., Poli S., Zambon E. et al. Prevalence and prognostic impact of non-cardiac co-morbidities in heart failure outpatients with preserved and reduced ejection fraction: a community-based study. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(9):1257–1266. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1202>.
12. Зарудский А.А., Шкильева И.Ю., Шелякина Е.В., Перуцкий Д.Н., Перуцкая Е.А. Изменение уровня гемоглобина у больных с системической хронической сердечной недостаточностью. *Здоровье и образование в XXI веке.* 2018;20(1):165–169. <https://doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-1-165-169>. Zarudsky A.A., Shkileva I.U., Sheljakina E.V., Peruckij D.N., Peruckaja E.A. Hemoglobin changes in patients with systolic chronic heart failure. *Health and Education Millennium.* 2018;20(1):165–169. (In Russ.) <https://doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-1-165-169>.
13. Стуклов Н.И. Дефицит железа и анемия у больных хронической сердечной недостаточностью. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2017;13(5):651–660. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-5-651-660>. Stuklov N.I. Iron Deficiency and Anemia in Patients with Chronic Heart Failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(5):651–660. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-5-651-660>.
14. McDonagh T., Damy T., Doehner W., Lam C.S.P., Sindone A., Meer P. et al. Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(12):1664–1672. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1305>.
15. Rocha B.M.L., Cunha G.J.L., Falcao L.F.M. The burden of iron deficiency in heart failure: therapeutic approach. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(7):782–793. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.12.027>.
16. Jankowska E.A., Rozentryt P., Witkowska A., Nowak J., Hartmann O., Ponikowska B. et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2010;31(15):1872–1880. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq158>.
17. Ezekowitz J.A., McAlister F.A., Armstrong P.W. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12,065 patients with new-onset heart failure. *Circulation.* 2003;107(2):223–225. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000052622.51963.f.c>.
18. Wal H.H., Grote Beverborg N.G., Dickstein K., Anker S.D., Lang C.C., Ng L.L. et al. Iron deficiency in worsening heart failure is associated with reduced estimated protein intake, fluid retention, inflammation, and antiplatelet use. *Eur Heart J.* 2019;40(44):3616–3625. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz680>.
19. Ларина В.Н., Барт Б.Я. Клинические проявления анемического синдрома и его значение в течении хронической сердечной недостаточности у больных пожилого возраста. *Терапевтический архив.* 2014;86(3):53–58. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/3/030040-3660201439>. Larina V.N., Bart B.Ja. Clinical manifestations of anemia syndrome and its significance in the course of chronic heart failure in elderly patients. *Terapevticheskij Arkhiv.* 2014;86(3):53–58. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/3/030040-3660201439>.
20. Струтынский А.В. Железодефицитные анемии. Диагностика и лечение. *Трудный пациент.* 2013;11(12):33–42. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/zhelezodefitsitnye-anemii-diagnostika-i-lechenie>. Strutynskij A.V. Iron deficiency anemia. Diagnosis and treatment. *Trudnyj Pacient.* 2013;11(12):33–42. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/zhelezodefitsitnye-anemii-diagnostika-i-lechenie>.
21. Anand I.S., Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation.* 2018;138(1):80–98. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099>.
22. Казанцева Т.А., Раджан Р., Ефременцева М.А., Александрия Л.Г., Кобалава Ж.Д., Моисеев В.С. Анемия и хроническая сердечная недостаточность. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2010;9(4):116–123. Режим доступа: <https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/view/2113/1765>. Kazanceva T.A., Radzhan R., Efremenцева М.А., Aleksandrija L.G., Kobalava Zh.D., Moiseev V.S. Anemia and chronic heart failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation).* 2010;9(4):116–123. (In Russ.) Available at: <https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/view/2113/1765>.
23. Смирнова М.А., Чижков П.А., Баранов А.А. С-реактивный белок, показатели обмена железа и эритроцитарные индексы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Современные проблемы науки и образования.* 2018;(5). <https://doi.org/10.17513/spno.28102>. Smirnova M.A., Chizhov P.A., Baranov A.A. C-reactive protein, iron metabolism and erythrocyte indices in patients with chronic heart failure. *Modern Problems of Science and Education.* 2018;(5). (In Russ.) <https://doi.org/10.17513/spno.28102>.
24. Провоторов В.М., Авдеева С.А. Анемия у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Клиническая медицина.* 2012;(3):55–59. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/anemiya-u-bolnyh-s-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnostyu>. Provotorov V.M., Avdeeva S.A. Anemia in patients with chronic heart failure. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2012;(3):55–59. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/anemiya-u-bolnyh-s-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnostyu>.
25. Вёрткин А.Л., Ховасова Н.О., Лариушкина Е.Д., Шамаева К.И. Пациент с анемией из амбулаторного приёма. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2014;13(3):67–77. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-3-67-77>. Vjortkin A.L., Hovasova N.O., Larushkina E.D., Shamaeva K.I. Patient with anemia at outpatient appointment. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation).* 2014;13(3):67–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-3-67-77>.

26. Michels da Silva D., Langer H., Graf T. Inflammatory and Molecular Pathways in Heart Failure-Ischemia, HFpEF and Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(9):2322. <https://doi.org/10.3390/ijms20092322>.
27. Weiss G., Ganz T., Goodnough L.T. Anemia of inflammation. *Blood.* 2019;133(1):40–50. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-856500>.
28. Сережина Е.К., Обрезан А.Г. Новые биомаркеры повреждения, воспаления и ремоделирования в дифференциальной диагностике типов сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(1):3914. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-3914>. Serezheina E.K., Obrezan A.G. New biomarkers of injury, inflammation and remodeling in the differential diagnosis of heart failure types. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(1):3914. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-3914>.
29. Nakazone M.A., Machado M.N., Otaviano A.P., Rodrigues A.M.S., Cardinalli-Neto A., Bestetti R.B. Prognostic Significance of Chronic Kidney Disease (CKD-EPI Equation) and Anemia in Patients with Chronic Heart Failure Secondary to Chagas Cardiomyopathy. *Cardiol Res Pract.* 2020;(2020):6417874. <https://doi.org/10.1155/2020/6417874>.
30. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M., Iaina A. The cardio renal anemia syndrome: correcting anemia in patients with resistant congestive heart failure can improve both cardiac and renal function and reduce hospitalizations. *Clin Nephrol.* 2003;60:93–102. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12940539/>.
31. Прибылов С.А., Яковлева М.В., Прибылова Н.Н. Прогностическое значение оценки коронароangiографии, жесткости сосудистой стенки и диастолической дисфункции левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической болезнью почек. *Человек и его здоровье.* 2018;(4):27–30. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2018-4/04>.
- Pribylov S.A., Jakovleva M.V., Pribylova N.N. Predictive value of coronary angiography assessment, vascular wall rigidity and diastolic dysfunction of left ventricle in patients with coronary heart disease in combination with chronic kidney disease. *Humans and their Health.* 2018;(4):27–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.21626/vestnik/2018-4/04>.
32. Ronco C., Haapio M., House A.A., Anavekar N., Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(19):1527–1539. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.051>.
33. Богданов А.Н., Щербак С.Г., Павлович Д., Ломоносова Е.В. Обмен железа, железодефицитная анемия и кардиоренальный анемический синдром у больных пожилого и старческого возраста. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова.* 2017;9(4):46–52. <https://doi.org/10.17816/mechnikov20179446-52>. Bogdanov A.N., Shherbak S.G., Pavlovich D., Lomonosova E.V. Iron metabolism, iron deficiency anemia and cardiorenal anemia syndrome in elderly and old patients. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I. I. Mekhnikova.* 2017;9(4):46–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/mechnikov20179446-52>.
34. Fava C., Piepoli M., Villani G.Q. Heart failure and iron deficiency. *G Ital Cardiol.* 2019;20(3):126–135. <https://doi.org/10.1714/3108.30962>.
35. Naito Y., Tsujino T., Matsuoto M., Sakoda T., Ohyanagi M., Masuyama T. Adaptive response of the heart to long-term anemia induced by iron deficiency. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009;296(3):585–593. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00463.2008>.
36. Калюта Т.Ю., Суворова С.А., Шварц Ю.Г. Анемический синдром у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2011;7(4):831–837. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/anemicheskiy-sindrom-u-patsientov-s-hroniceskoy-serdechnoy-nedostatochnostyu-i-ishemicheskoy-boleznyu-serdtsa-obzor>. Kaljuta T.Ju., Suvorova S.A., Shvarc Ju.G. Anemic syndrome in patients with ischemic heart disease and chronic heart failure (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2011;7(4):831–837. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/anemicheskiy-sindrom-u-patsientov-s-hroniceskoy-serdechnoy-nedostatochnostyu-i-ishemicheskoy-boleznyu-serdtsa-obzor>.
- Kaljuta T.Ju., Suvorova S.A., Shvarc Ju.G. Anemic syndrome in patients with ischemic heart disease and chronic heart failure (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2011;7(4):831–837. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/anemicheskiy-sindrom-u-patsientov-s-hroniceskoy-serdechnoy-nedostatochnostyu-i-ishemicheskoy-boleznyu-serdtsa-obzor>.
37. Lüscher T.F. Optimizing heart failure management: anticoagulation, diuretic withdrawal, iron substitution, and novel inotropes. *Eur Heart J.* 2019;40(44):3579–3582. <https://doi.org/10.1093/euroheartj/ehz847>.
38. Metivier F., Marchais S.J., Guerin A.P., Pannier B., London G.M. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(3):14–18. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.ndt.a027970>.
39. Daiber A., Münnel T. Interplay of the red blood cell and vascular endothelial nitric oxide synthase system to combat cardiac complications of anemia. *Basic Res Cardiol.* 2020;115(4):44. <https://doi.org/10.1007/s00395-020-0801-7>.
40. Leonard E.M., Salman S., Nurse C.A. Sensory Processing and Integration at the Carotid Body Tripartite Synapse: Neurotransmitter Functions and Effects of Chronic Hypoxia. *Front Physiol.* 2018;16(9):225. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00225>.
41. Устин М.А., Зорькина А. В., Хоронеко С.Е. Влияние железодефицитной анемии на вариабельность сердечного ритма. *Российский кардиологический журнал.* 2020;(2):15–16. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-zhelezodefitsitnoy-anemii-na-variabelnost-serdechnogo ritma>. Ustin M.A., Zor'kina A.V., Horoneko S.E. Effect of iron deficiency anemia on heart rate variability. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;(2):15–16. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-zhelezodefitsitnoy-anemii-na-variabelnost-serdechnogo ritma>.
42. Cho I.J., Mun Y.C., Kwon K.H., Shin G.J. Effect of anemia correction on left ventricular structure and filling pressure in anemic patients without overt heart disease. *Korean J Intern Med.* 2014;29(4):445–453. <https://doi.org/10.3904/kjim.2014.29.4.445>.
43. Okono D.O., Grzeslo A., Witkowski T., Mandal A.K., Slater R.M., Roughton M. et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(2):103–112. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.09.036>.
44. Смирнова М.П., Чижов П.А., Баранов А.А. Анемия и дефицит железа у больных с сердечной недостаточностью. *Вестник Ивановской медицинской академии.* 2018;(1):12–16. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/anemiya-i-defitsit-zheleza-u-bolnyh-s-serdechnoy-nedostatochnostyu>. Smirnova M.P., Chizhov P.A., Baranov A.A. Anemia and iron deficiency in patients with heart failure. *Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii.* 2018;(1):12–16. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/anemiya-i-defitsit-zheleza-u-bolnyh-s-serdechnoy-nedostatochnostyu>.
45. Anker S.D., Kirwan B.A., van Veldhuisen DJ., Filippatos G., Comin-Colet J., Ruschitzka F. et al. Effect of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(1):125–133. <https://doi.org/10.1002/ejhf.823>.
46. Loncar G., Obradovic D., Thiele H., von Haehling S., Lainscak M. Iron deficiency in heart failure. *ESC Heart Fail.* 2021;8(4):2368–2379. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13265>.
47. Lacour P., Dang P.L., Morris D.A., Parwani A.S., Doehner W., Schuessler F. et al. The effect of iron deficiency on cardiac resynchronization therapy: results from the RIDE-CRT Study. *ESC Heart Fail.* 2020;7(3):1072–1084. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12675>.
48. Turcato G., Zorzi E., Prati D., Ricci G., Bonora A., Zannoni M. et al. Early in-hospital variation of red blood cell distribution width predicts mortality in patients with acute heart failure. *Int J Cardiol.* 2017;243:306–310. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.05.023>.
49. Xanthopoulos A., Giamouzis G., Melidonis A., Kitai T., Paraskevopoulou E., Paraskevopoulou P. et al. Red blood cell distribution width as a prognostic marker in patients with heart failure and diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):81. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0563-1>.
50. Костенко В.А., Ситникова М.Ю., Скородумова Е.А., Скородумова Е.Г., Федоров А.Н. Прогностическое значение коэффициента анизотропии эритроцитов у пациентов, госпитализированных по поводу острой декомпенсированной хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал.* 2017;12(152):26–30. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-26-30>. Kostenko V.A., Sitnikova M.Yu., Skorodumova E.A., Skorodumova E.G., Fedorov A.N. Prognostic value of erythrocyte anisotropy coefficient in patients hospitalized for acutely decompensated chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;12(152):26–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-26-30>.
51. Anker S.D., Colet J.C., Filippatos G., Willenheimer R., Dickstein K., Drexler H. et al. Rationale and design of Ferinjet assessment in patients with IRon deficiency and chronic Heart Failure (FAIR-HF) study: a randomized, placebo-controlled study of intravenous iron supplementation in patients with and without anemia. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(11):1084–1091. <https://doi.org/10.1093/euroheartj/hfp140>.
52. Ponikowski P., Veldhuisen DJ., Comin-Colet J., Ertl G., Komajda M., Mareev V. et al. CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J.* 2015;36(11):657–668. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu385>.
53. Veldhuisen DJ., Ponikowski P., Meer P., Metra M., Böhm M., Doletsky A. et al. EFFECT-HF Investigators. Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. *Circulation.* 2017;136(15):1374–1383. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117027497>.
54. Pankowska E.A., Kirwan B.A., Kosiborod M., Butler J., Anker S.D., McDonagh T. et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in iron-deficient patients with acute heart failure: the results of the AFFIRM-AHF study. *Eur Heart J.* 2021;42(31):3011–3020. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab234>.
55. Martens P., Dupont M., Dauw J., Somers F., Herbots L., Timmermans P. et al. Rationale and design of the IRON-CRT trial: effect of intravenous ferric carboxymaltose on reverse remodelling following cardiac resynchronization therapy. *ESC Heart Fail.* 2019;6(6):1208–1215. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12503>.

56. Haehling S., Ebner N., Evertz R., Ponikowski P., Anker S.D. Iron deficiency in heart failure: an overview. *JACC Heart Fail.* 2019;7(1):36–46. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.07.015>.
57. Lewis G.D., Malhotra R., Hernandez A.F. et al. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;317(19):1958–1966. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.5427>.
58. Swedberg K., Young J.B., Anand I.S., Cheng S., Desai A.S., Diaz R. et al. RED-HF Investigators. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2013;368(13):1210–1219. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214865>.
59. Emrich I.E., Böhm M., Heine G.H. Anemia and iron deficiency – treatment options in chronic kidney disease and in chronic heart failure. *Dtsch Med Wochenschr.* 2020;145(24):1775–1780. <https://doi.org/10.1055/a-1133-7849>.

**Вклад авторов:** Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

**Contribution of authors:** All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

#### Информация об авторах:

**Абросимова Наталья Владимировна**, ассистент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, Курский государственный медицинский университет; 305041, Курск, ул. Карла Маркса, д. 3; novikovanataliya2010@yandex.ru

**Мещерина Наталья Сергеевна**, д.м.н., доцент, проректор по медицинской деятельности и непрерывному образованию, директор института непрерывного образования, заведующий кафедрой внутренних болезней №1, Курский государственный медицинский университет; 305041, Курск, ул. Карла Маркса, д. 3; n.mescherina@yandex.ru

**Леонтьева Татьяна Сергеевна**, ассистент кафедры внутренних болезней №1, Курский государственный медицинский университет; 305041, Курск, ул. Карла Маркса, д. 3; s-tayana@mail.ru

**Степченко Марина Александровна**, д.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней №1, Курский государственный медицинский университет; 305041, Курск, ул. Карла Маркса, д. 3; stepchenkoma@kursksmu.net

#### Information about the authors:

**Nataliya V. Abrosimova**, Assistant of the Department of Polyclinic Therapy and General Medical Practice, Kursk State Medical University; 3, Karl Marks St., Kursk, 305041, Russia; novikovanataliya2010@yandex.ru

**Nataliya S. Meshcherina**, Dr. Sci (Med.), Associate Professor, Vice-Rector for Medical Activities and Continuing Education-Director of the Institute of Continuing Education, Head of the Department of Internal Diseases No. 1, Kursk State Medical University; 3, Karl Marks St., Kursk, 305041, Russia; n.mescherina@yandex.ru

**Tatyana S. Leonteva**, Assistant of the Department of Internal Diseases No. 1, Kursk State Medical University; 3, Karl Marks St., Kursk, 305041, Russia; s-tayana@mail.ru

**Marina A. Stepchenko**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Internal Diseases No. 1, Kursk State Medical University; 3, Karl Marks St., Kursk, 305041, Russia; stepchenkoma@kursksmu.net

# Новые принципы лечения хронической сердечной недостаточности: феномен ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

С.Г. Канорский, <https://orcid.org/0000-0003-1510-9204>, kanorskysg@mail.ru

Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

## Резюме

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из важнейших проблем клинической кардиологии из-за высокой заболеваемости, частых госпитализаций и неблагоприятного прогноза больных. Достаточно неожиданно создавшиеся для лечения сахарного диабета ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (ИНГК2) дапаглифлозин и эмпаглифлозин оказались эффективными средствами снижения риска неблагоприятного исхода у пациентов с ХСН, вошли в состав новой четырехкомпонентной терапии ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка с классом рекомендаций I и уровнем доказательства A. Основанием для изменения клинических рекомендаций по ХСН явились результаты крупных рандомизированных исследований DAPA-HF и EMPEROR-Reduced. Несмотря на очевидную клиническую выгоду, применения ИНГК2 при ХСН, механизмы наблюдавшихся эффектов остаются предположительными и продолжают активно изучаться. В частности, в литературе обсуждается роль осмотического диуреза, снижения артериального давления и массы тела, увеличения продукции эритропоэтина, влияния на ремоделирование миокарда, модификации энергетического метаболизма сердца, ингибирования натрий-водородного обменника, автотрафии, влияния на уровень лептина и адипонектина. ИНГК2 присущее большинство качеств идеального средства для лечения ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка, в т. ч. единичная доза без необходимости титрации, однократный прием в сутки, раннее позитивное влияние на клинические исходы и качество жизни, благоприятный профиль безопасности и переносимости с частотой серьезных побочных эффектов, не отличающийся от плацебо. При этом на выбор врачебной тактики могут повлиять особенности доказательной базы ИНГК2, в частности снижение сердечно-сосудистой и общей смертности в рандомизированном исследовании дапаглифлозина.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, медикаментозное лечение

**Для цитирования:** Канорский С.Г. Новые принципы лечения хронической сердечной недостаточности: феномен ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа. *Медицинский совет*. 2022;16(17):44–51. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-44-51>.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

# New principles for the treatment of chronic heart failure: the phenomenon of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors

Sergey G. Kanorskiy, <https://orcid.org/0000-0003-1510-9204>, kanorskysg@mail.ru

Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

## Abstract

Chronic heart failure (CHF) is one of the most important problems in clinical cardiology due to high morbidity, frequent hospitalizations and poor prognosis of patients. Quite unexpectedly, sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2i) inhibitors dapagliflozin and empagliflozin, which were created for the treatment of diabetes mellitus, proved to be effective means of reducing the risk of an adverse outcome in patients with CHF, they were included in a new four-component therapy for CHF with a reduced left ventricular ejection fraction with a class of recommendations I and level of evidence A. The basis for changing the clinical guidelines for CHF was the results of large randomized trials of DAPA-HF and EMPEROR-Reduced. Despite the obvious clinical benefit of using SGLT2i in CHF, the mechanisms of the observed effects remain speculative and continue to be actively studied. In particular, the literature discusses the role of osmotic diuresis, lowering blood pressure and body weight, increasing erythropoietin production, influencing myocardial remodeling, modifying the energy metabolism of the heart, inhibiting the sodium-hydrogen exchanger, autophagy, and influencing leptin and adiponectin levels. SGLT2i has many of the qualities of an ideal agent for the treatment of CHF with reduced left ventricular ejection fraction, including a single dose without the need for titration, once daily administration, early positive effects on clinical outcomes and quality of life, a favorable safety and tolerability profile with a frequency of serious side effects not different from placebo. At the same time, the choice of medical tactics may be influenced by the features of the evidence base of SGLT2i, in particular, the reduction in cardiovascular mortality and death from any cause in a randomized trial of dapagliflozin.

**Keywords:** chronic heart failure, sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors, dapagliflozin, empagliflozin, medical treatment

**For citation:** Kanorskiy S.G. New principles for the treatment of chronic heart failure: the phenomenon of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(17):44–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-44-51>.

**Conflict of interest:** the author declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Распространенность, бремя заболеваемости и стоимости лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН), прежде всего из-за затрат на госпитализации по поводу декомпенсированной сердечной недостаточности, продолжают оставаться важнейшими проблемами клинической кардиологии. Недавно сообщалось, что распространенность ХСН среди взрослого населения составляет не менее 2% [1], но реальным представляется показатель 7% в общей популяции, представленный российскими экспертами [2]. Более того, прогнозируется развитие ХСН на протяжении всей жизни у каждого четвертого человека [3]. При этом в течение 5 лет после установления диагноза ХСН выживает лишь каждый второй больной [4].

Около половины пациентов с ХСН имеют сниженную фракцию выброса (ХСНснижФВ) левого желудочка (40% или менее) [1]. Их терапия проводилась по алгоритму, согласно которому рекомендовалось начинать лечение в последовательности, соответствовавшей хронологическому порядку, в котором проводились успешные рандомизированные клинические исследования с осторожным титрованием доз каждого препарата. Терапия была направлена в первую очередь на ингибицию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, неприлизина и симпатоадреналовой системы путем назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) II, ингибиторов рецепторов ангиотензина-неприлизина, бета-адреноблокаторов и антагонистов минералокортикоидных рецепторов (AMP) [5, 6]. Однако в недавних исследованиях ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (ИНГК2) обеспечивали дальнейшее улучшение клинических исходов, особенно у пациентов с ХСНснижФВ. Препараты класса ИНГК2 создавались для улучшения гликемического контроля у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа, а сердечно-сосудистые исходы оценивались в крупных рандомизированных исследованиях для оценки их безопасности. Между тем оказалось, что ИНГК2 – единственный класс гипогликемизирующих препаратов, способных снижать риск госпитализации пациентов с СД 2-го типа по поводу сердечной недостаточности и ее неблагоприятных исходов. Последующие рандомизированные исследования дапаглифлозина (DAPA-HF) и эмпаглифлозина (EMPEROR-Reduced) подтвердили этот эффект у больных ХСНснижФВ не только с СД 2-го типа, но и без него [7, 8].

Настоящий обзор включает новые данные о применении ИНГК2 у больных с ХСН, которые привели к сущ-

ственной переработке клинических рекомендаций по лечению данной патологии. Рассматриваются возможные механизмы улучшения прогноза, в т. ч. снижения смертности, при использовании ИНГК2 у пациентов с ХСН.

## ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2-ГО ТИПА ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ОТ ГИПОТЕЗЫ К ДОКАЗАТЕЛЬСТВАМ

Рандомизированное исследование EMPA-REG OUTCOME, в котором участвовали 7 020 пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и СД 2-го типа, впервые продемонстрировало возможность снижения числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности при использовании ИНГК2 [9]. Другие исследования ИНГК2 в популяциях больных с СД 2-го типа и высоким риском атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания (DECLARE-TIMI 58, CANVAS и VERTIS CV) подтвердили значимое снижение риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности примерно на 20–30% [10–12]. Поскольку эффективность ИНГК2, по-видимому, не связана с их гипогликемическим действием, предполагалось, что они способны оказаться столь же результативными и у больных с ХСН без СД. Эта гипотеза оценивалась в исследованиях DAPA-HF [7] и EMPEROR-Reduced [8] с участием пациентов с ХСНснижФВ в сочетании с СД 2-го типа или без него.

DAPA-HF – первое специально организованное исследование ИНГК2 (дапаглифлозина) у больных с ХСНснижФВ (58% без СД), получавших оптимальное ее лечение [7]. После рандомизации пациенты с ХСН II, III или IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов (NYHA) получали дапаглифлозин в дозе 10 мг 1 раз в сутки ( $n = 2\ 373$ ) или плацебо ( $n = 2\ 371$ ) в дополнение к рекомендованной терапии. В среднем через 18,2 мес. наблюдения в группе дапаглифлозина отмечалось значительное снижение суммарной частоты событий, составлявших первичную конечную точку, – госпитализация с ХСН или срочное применение внутривенной терапии ХСН, сердечно-сосудистая смерть (16,3% против 21,2% в группе плацебо; относительный риск – OR 0,74 при 95%-ном доверительном интервале – DI 0,65–0,85;  $p < 0,001$ ). В группе дапаглифлозина реже регистрировались оба компонента первичной конечной точки – первое ухудшение течения ХСН (10,0% против 13,7% в группе плацебо; OR 0,70 при 95% DI 0,59–0,83;  $p = 0,00001$ ) и смерть от сердечно-сосудистых причин (9,6% против 11,5% в группе плацебо;

ОР 0,82 при 95% ДИ 0,69–0,98;  $p = 0,03$ ), а также смерть от любой причины (11,6% против 13,9%; ОР 0,83 при 95% ДИ 0,71–0,97;  $p = 0,022$ ). Дапаглифлозин быстро уменьшал симптомы ХСН по Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, улучшая качество жизни по сравнению с плацебо. Результаты лечения оказались аналогичными у пациентов с СД и без него, с сердечной недостаточностью ишемической и неишемической этиологии, с фракцией выброса выше или ниже медианы обследованной популяции [7]. Согласно ретроспективным анализам в подгруппах, сопутствующая терапия сакубитрилом/валсартаном, AMP не изменяла преимущества дапаглифлозина [13, 14].

Во втором подобном исследовании EMPEROR-Reduced участвовали пациенты с ХСНснжФВ II, III или IV функционального класса по классификации NYHA, которых randomизировали для приема ИНГК2 эмпаглифлозина (10 мг 1 раз в сутки;  $n = 1\,863$ ) или плацебо ( $n = 1\,867$ ) в дополнение к рекомендованной терапии [8]. В течение в среднем 16 мес. наблюдения события комбинированной первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализация по поводу ухудшения течения ХСН) регистрировались у 19,4% пациентов

в группе эмпаглифлозина и у 24,7% больных в группе плацебо (ОР 0,75 при 95% ДИ 0,65–0,86;  $p < 0,001$ ). Влияние эмпаглифлозина на риск наступления первичной конечной точки не зависело от наличия (у 50% обследованных) или отсутствия (у 50% обследованных) СД 2-го типа. Ретроспективный анализ в подгруппах подтвердил эффективность эмпаглифлозина вне зависимости от приема сакубитрила/валсартана или AMP [15, 16]. Симптомы ХСН по Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire быстро уменьшались, а качество жизни улучшалось при терапии эмпаглифлозином по сравнению с плацебо [17, 18]. Общее количество госпитализаций по поводу ХСН оказалось значительно меньшим в группе эмпаглифлозина, чем в группе плацебо (ОР 0,69 при 95% ДИ 0,59–0,81;  $p < 0,001$ ). Однако риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в группе эмпаглифлозина уменьшился недостоверно (ОР 0,92 при 95% ДИ 0,75–1,12), что контрастировало с результатом исследования DAPA-HF при применении дапаглифлозина [7].

В таблице представлены исходные характеристики пациентов, получавших дапаглифлозин в исследовании DAPA-HF и эмпаглифлозин в исследовании EMPEROR-Reduced [7, 8].

■ **Таблица.** Сравнение исходных характеристик пациентов, участвовавших в исследованиях DAPA-HF и EMPEROR-Reduced  
■ **Table.** Comparison of baseline characteristics of patients in the DAPA-HF and EMPEROR-Reduced trials

Характеристики пациентов	DAPA-HF	EMPEROR-Reduced
	Дапаглифлозин ( $n = 2373$ )	Эмпаглифлозин ( $n = 1863$ )
Возраст, годы	66,2 ± 11,0	67,2 ± 10,8
Женщины, %	23,8	23,5
Сахарный диабет, %	41,8	49,8
Ишемическая кардиомиопатия, %	55,5	52,8
ХСНснжФВ II функционального класса, %	67,7	75,1
Фракция выброса левого желудочка, %	31,2 ± 6,7	27,7 ± 6,0
NT-proBNP, пг/мл	1428 (857, 2655)	1887 (1077, 3429)
Госпитализация по поводу ХСН за последний год, %	47,4	31,0
Фибрилляция предсердий, %	38,6	35,6
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	66,0 ± 19,6	61,8 ± 21,7
<b>Лечение ХСН</b>		
Ингибиторы АПФ/БРА II, %	84,6	70,5
Сакубитрил/валсартан, %	10,5	18,3
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, %	71,5	70,1
Бета-адреноблокаторы, %	96,0	94,7
Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, %	26,2	31,0
Сердечная ресинхронизирующая терапия, %	8,0	11,8

Примечание. NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА II – блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Обусловлено ли различие во влиянии дапаглифлозина и эмпаглифлозина на риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХСНснжФВ большей тяжестью ХСН у участников EMPEROR-Reduced с невозможностью улучшить их выживаемость или это было связано с особенностями молекул ИНГК2 – оставалось неясным [19]. Первый вариант объяснения не имеет подтверждения, поскольку в исследовании EMPEROR-Reduced именно в подгруппе пациентов с фракцией выброса левого желудочка  $\leq 30\%$  эмпаглифлозин значительно снижал риск событий первичной конечной точки, тогда как в подгруппе больных с величиной этого показателя  $> 30\%$  влияние ИНГК2 и плацебо практически не различались (ОР 0,99 при 95% ДИ 0,76–1,31) [8]. Между тем F. Zannad et al. [20] опубликовали метаанализ исследований DAPA-HF и EMPEROR-Reduced с выводом о том, что ИНГК2 значительно снижают риск сердечно-сосудистой (ОР 0,86 при 95% ДИ 0,76–0,98) и общей смертности (ОР 0,87 при 95% ДИ 0,77–0,98) у больных с ХСНснжФВ, хотя этот эффект наблюдался только при лечении дапаглифлозином, но не эмпаглифлозином. В недавнем метаанализе X. Zou et al. [21] показано, что ИНГК2 как класс в целом не снижают общую смертность больных с ХСН, что подтверждает уникальность результатов лечения дапаглифлозином в исследовании DAPA-HF [7].

## ОТ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ К РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО ЛЕЧЕНИЮ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

После получения результатов исследований DAPA-HF и EMPEROR-Reduced сформировалось представление об особой роли ИНГК2, по меньшей мере дапаглифлозина и эмпаглифлозина, в лечении ХСН [22]. При их использовании снижался суммарный показатель «сердечно-сосудистая смерть» плюс госпитализация по поводу ХСН, причем в равной мере у пациентов с СД и без СД. Значительная польза ИНГК2 не зависела от исходной терапии ХСНснжФВ и отмечалась уже в первый месяц лечения, быстро уменьшались симптомы и улучшалось качество жизни. У больных с сочетанием ХСНснжФВ и сниженной функции почек ИНГК2 снижали риск неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных исходов [8, 23]. ИНГК2 отличают простота применения (1 раз в сутки в фиксированной дозе без титрации), модулирующее влияние на уровень артериального давления у пациентов с ХСНснжФВ [14, 24], безопасность в отношении значительных гипогликемий (при наличии или отсутствии СД) и кетоацидоза, а также гиперкалиемии [7, 8, 25, 26].

Не все представители определенного класса препаратов способны улучшать исходы у пациентов с ХСНснжФВ, ярким примером могут являться бета-адреноблокаторы. Поскольку только дапаглифлозин и эмпаглифлозин оценивались в отношении их влияния на исходы ХСНснжФВ, неизвестно, оказывают ли другие ИНГК2 аналогичные положительные эффекты у данной категории больных. Поэтому только эти два представителя класса ИНГК2 следует применять для лечения ХСНснжФВ согласно новым рекомендациям Европейского общества кардиологов

по диагностике и лечению сердечной недостаточности [4]. Указанные рекомендации содержат принципиально новый алгоритм лечения ХСНснжФВ. Теперь у больных с ХСНснжФВ II, III или IV функционального класса по классификации NYHA дапаглифлозин и эмпаглифлозин с классом рекомендаций I и уровнем доказательства A должны применяться как можно раньше в составе четырехкомпонентной терапии, каждый элемент которой имеет убедительные доказательства улучшения исходов у таких пациентов. Кроме ИНГК2, это ингибиторы АПФ или сакубитрил/валсартан, бета-адреноблокаторы, AMP (при задержке жидкости дополнительно показаны петлевые диуретики) [4]. Предвосхищая эти изменения рекомендаций, M. Vaduganathan et al. [27], основываясь на результатах исследований EMPHASIS-HF [28], PARADIGM-HF [29] и DAPA-HF [7], опубликовали результаты прогноза выживаемости пациентов с ХСНснжФВ при четырехкомпонентной терапии (сакубитрил/валсартан, бета-адреноблокатор, AMP и ИНГК2) по сравнению с традиционным лечением (ингибитор АПФ или БРА II и бета-адреноблокатор). Первый из вариантов терапии имел право рассматриваться в качестве нового стандарта, т. к. способен продлить жизнь 80-летнего больного с ХСНснжФВ на 1,4 года, а 55-летнего – на 6,3 года по сравнению с традиционным лечением. Позднее J. Tromp et al. [30] в метаанализе 75 исследований ( $n = 95\,444$ ) подтвердили, что комбинация «сакубитрил/валсартан, бета-адреноблокатор, AMP и ИНГК2» являлась наиболее эффективной в снижении смертности от всех причин (ОР 0,39 при 95% ДИ 0,31–0,49) у пациентов с ХСНснжФВ по сравнению с отсутствием лечения. M. Packer и J.J.V. McMurray убедительно обосновали целесообразность достаточно быстрого (в течение 2–4 нед.) начала применения всех средств четырехкомпонентной терапии для снижения заболеваемости и смертности пациентов с ХСНснжФВ [31].

В американских рекомендациях по лечению сердечной недостаточности 2022 г. [32] четырехкомпонентная терапия сакубитрилом/валсартаном, бета-адреноблокаторами с доказанной эффективностью, AMP и ИНГК2 также представлена в виде нового стандарта медикаментозной терапии ХСНснжФВ. Однако американские эксперты утверждают, что сакубитрил/валсартан должен быть предпочтительным модулятором ренин-ангиотензиновой системы с рекомендацией класса 1a, а ингибиторы АПФ или БРА II могут использоваться, когда применение сакубитрила/валсартана невозможно. В европейских рекомендациях сакубитрил/валсартан рассматривается в качестве замены ингибитора АПФ (рекомендация IB) у подходящих у пациентов с сохраняющимися симптомами, хотя сакубитрил/валсартан можно рассматривать как препарат первой линии [4].

Польза применения ИНГК2 в американских рекомендациях по лечению сердечной недостаточности распространена за пределы терапии ХСНснжФВ [32]. На стадии A (риск ХСН) ИНГК2 показаны больным СД 2-го типа с сердечно-сосудистым заболеванием или высоким риском его развития (класс рекомендаций 1a). На стадии

С (ХСН с симптомами) у пациентов с ХСН и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка (41–49%) ИНГК2 имеют класс рекомендаций 2а, тогда как ингибиторы АПФ, БРА II, сакубитрил/валсартан, AMP и бета-адреноблокаторы с доказанной эффективностью – класс рекомендаций 2б. На стадии С у больных с ХСН и сохраненной фракцией выброса левого желудочка ( $\geq 50\%$ ) ИНГК2 имеют класс рекомендаций 2а, тогда как БРА II, сакубитрил/валсартан и AMP – класс рекомендаций 2б.

Новые принципы лечения ХСН с умеренно сниженной и сохраненной фракцией выброса с использованием ИНГК2 представлены в американских, но не в европейских рекомендациях, т. к. позитивные результаты рандомизированного исследования эмпаглифлозина в EMPEROR-Preserved у 5 988 больных с фракцией выброса более 40% [33] были опубликованы одновременно с текстом европейских рекомендаций. Недавно в пресс-релизе рандомизированного исследования ИНГК2 дапаглифлозина DELIVER у 6 263 больных ХСН с фракцией выброса более 40% [34] также сообщалось о значительном снижении риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний или ухудшения течения ХСН по сравнению с плацебо<sup>1</sup>. Подробные результаты исследования DELIVER будут представлены на Конгрессе Европейского общества кардиологов 2022 г. ИНГК2 – первый в истории класс препаратов с доказанным влиянием на исходы – смерть от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализацию по поводу сердечной недостаточности у больных с ХСН и сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2-ГО ТИПА ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Позитивные сердечно-сосудистые и почечные эффекты ИНГК2 при лечении пациентов с ХСН, по-видимому, являются многофакторными и продолжают изучаться [35, 36]. Некоторые из них, признававшиеся весьма вероятными, остаются предметом дискуссий.

Улучшение сердечно-сосудистых исходов при лечении ХСН с помощью ИНГК2 проявляется быстро [37, 38], что предполагает более острые эффекты, чем просто улучшение кардиометаболического профиля, гемодинамические изменения, возможно, играют ключевую роль. Высказывалось предположение, что ИНГК2 улучшают сердечно-сосудистые исходы за счет диуретического действия, приводящего к снижению объема циркулирующей крови, преднагрузки и постнагрузки на сердце [39]. Действительно, ИНГК2 вызывают осмотический диурез вследствие глюкозурии и натрийуреза, но его вклад в улучшение исходов сердечной недостаточности на фоне терапии петлевыми диуретиками остается неясным. Глюкозурия и осмотический диурез зависят от концентрации глюкозы в крови, поэтому они не объясняют аналогичную выгоду

<sup>1</sup> FARXIGA met primary endpoint in DELIVER Phase III trial, reducing risk of cardiovascular death or worsening heart failure in patients with preserved ejection fraction. May 05, 2022. Available at: <https://wwwastrazeneca-us.com>.

при лечении ХСН у больных с СД и без СД [7, 8]. Кроме того, у большинства участников исследования DAPA-HF дозы диуретиков не изменялись в период наблюдения и существенно не различались в группах дапаглифлозина и плацебо [7]. Показано, что дапаглифлозин и петлевой диуретик бутметанид снижали уровень натрия и объем интерстициальной жидкости. Однако дапаглифлозин практически не влиял на объем плазмы, тогда как бутметанид значительно уменьшал внутрисосудистый объем [40]. Поэтому ИНГК2 получили в литературе название «умные диуретики», в отличие от петлевых диуретиков, не вызывающие неблагоприятной компенсаторной нейрогормональной активации [41]. Другими отличиями ИНГК2 от традиционных диуретиков являются их урикозурический эффект [42], а также способность улучшать эндотелиальную функцию и уменьшать жесткость аорты [43].

Антигипертензивный эффект ИНГК2 ранее считался вторичным по отношению к диурезу и натрийурезу, но, учитывая, что он сохраняется даже при снижении скорости клубочковой фильтрации, предполагается его обусловленность улучшением эндотелиальной функции, уменьшением ригидности артерий и снижением активности симпатической нервной системы [44]. Согласно результатам метаанализа антигипертензивный эффект ИНГК2 невелик: по данным амбулаторного мониторирования артериальное давление снижалось на 3,62/1,70 мм рт. ст. по сравнению с плацебо [45]. Эта степень снижения артериального давления благоприятна в контексте сердечно-сосудистых заболеваний, но не объясняет впечатляющие преимущества ИНГК2 в снижении риска неблагоприятных исходов ХСН.

Снижение веса у больных СД 2-го типа при лечении ИНГК2 в среднем составляло не более 2% [46]. Однако в настоящее время нет доказательств уменьшения массы тела на фоне приема ИНГК2 у пациентов с ХСН без СД. Кроме того, несмотря на высокую распространенность ожирения при ХСН, имеется недостаточно данных о пользе снижения веса на функцию сердца и исходы у таких пациентов. Также известен «парадокс ожирения» в отношении больных с ХСН, хотя его механизм остается неясным [47]. Следовательно, сама по себе потеря веса не может объяснить улучшение исходов ХСН под влиянием ИНГК2.

Терапия ИНГК2 связана с увеличением продукции эритропоэтина в почках, массы эритроцитов и гематокрита [48]. Такие изменения могут способствовать улучшению сердечно-сосудистых исходов у больных с ХСН. В то же время при применении дарбэпётина альфа не отмечалось положительного влияния на смертность у пациентов с ХСН и СД [49].

Гипертрофия, фиброз и воспаление миокарда приводят к ремоделированию сердца при ХСН, которое признается основным фактором, определяющим ее тяжесть [50]. ИНГК2 уменьшали ремоделирование миокарда у пациентов с СД 2-го типа и гипертрофией левого желудочка, но не у больных с ХСН [51]. Это повышает вероятность прямого кардиотропного эффекта ИНГК2 при ХСН за пределами снижения нагрузки на желудочки и влияния на ремоделирование миокарда.

В физиологических условиях почти 90% энергии сердца образуется в результате митохондриального окислительного метаболизма свободных жирных кислот и глюкозы, в меньшей степени – лактата, кетонов и аминокислот. ИНГК2 увеличивают синтез кетонов в печени и снижают их выведение с мочой, вызывая легкую стабильную гиперкетонемию. В этих условиях кетоновые тела («супертопливо») свободно захватываются сердцем и почками, окисляются предпочтительнее жирных кислот и глюкозы, обеспечивают большую выработку аденоzin трифосфата при меньшем потреблении кислорода [52]. Предполагается, что сердечно-сосудистые преимущества ИНГК2 могут быть связаны с указанным сдвигом энергетического метаболизма сердца, улучшающим эффективность его работы.

При СД 2-го типа и ХСН наблюдается активация натрий-водородного обменника 1, в результате чего значительно повышается внутрицитозольное содержание натрия. Это способствует притоку кальция в кардиомиоциты и оттоку кальция из митохондрий в цитозоль, что сопровождается подавлением сократительной функции [53]. Терапия ИНГК2 снижает содержание натрия в цитозоле кардиомиоцитов путем ингибирования натрий-водородного обменника 1 и натрий-глюкозного котранспортера 1 вне зависимости от статуса СД [54], что может улучшить электрохимические характеристики миокарда и функцию сердечно-сосудистой системы [55].

Аутофагия – механизм поддержания клеточного физиологического равновесия путем удаления потенциально опасных элементов и рециркуляции клеточных компонентов как адаптивная реакция на метаболический стресс, гипоксию и голодание. Экспериментальная индукция аутофагии при ХСН играет позитивную роль, т. к. приводит к избавлению от митохондрий с нарушенной функцией, которые являются основным источником реактивных форм кислорода, способствующих окислительному стрессу и воспалению. Предполагается, что имитация истощения питательных веществ при постоянной глюкозурии способствует аутофагии и может вносить вклад в сердечно-сосудистые преимущества терапии ИНГК2 [56].

Адипокины лептин и адипонектин являются цитокинами, первый из которых способствует увеличению потребления пищи и ожирению, а второй оказывает кардиопротективное и антиатеросклеротическое действие [57]. У пациентов с ХСН выявляется повышение концентрации лептина в сыворотке, которое связано с ремоделированием сердца, воспалением и фиброзом миокарда [58]. ИНГК2 снижают уровень лептина и увеличивают концентрацию адипонектина в сыворотке, что может способствовать кардиопротекции [59]. Однако эти эффекты могут просто отражать изменения, вторичные по отношению к снижению веса и липолизу.

Точные механизмы, обеспечивающие конкретные преимущества ИНГК2 при лечении ХСН, окончательно не определены и являются предметом ряда проводимых в настоящее время исследований. Но это не препятствует применению ИНГК2 в практической работе в период быстрого накопления оптимистической информации

о препаратах данного класса. Для клинициста представляют интерес данные об особенностях действия отдельных молекул ИНГК2, которые могут влиять на выбор определенного лекарственного средства.

## ДАПАГЛИФЛОЗИН ИЛИ ЭМПАГЛИФЛОЗИН – КАКОЙ ПРЕПАРАТ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЕЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ?

В рекомендациях по лечению ХСН представлены два ИНГК2 – дапаглифлозин и эмпаглифлозин [4, 32]. Означает ли это идентичность указанных молекул во влиянии на прогноз ХСН, исходя из данных проведенных исследований? Имеются ли у сопоставляемых ИНГК2 какие-либо индивидуальные преимущества?

Снижение риска сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин наблюдалось только в исследовании дапаглифлозина DAPA-HF [7], но не эмпаглифлозина EMPEROR-Reduced [8]. В ретроспективном анализе DAPA-HF [60] показано существенное снижение риска суммы событий – первый случай любой серьезной желудочковой аритмии, внезапная остановка сердца с реанимацией или внезапная смерть (ОР 0,79 при 95% ДИ 0,63–0,99;  $p = 0,037$ ). Поскольку 41% случаев сердечно-сосудистой смерти у участников DAPA-HF оказались внезапными, эти уникальные для ИНГК2 данные заслуживают внимания врачей, выбирающих конкретный препарат для лечения ХСНснжФВ.

В другом субанализе DAPA-HF всех больных с ХСНснжФВ разделили по Rockwood на «нехрупких» (50,4%), «более хрупких» (33,9%) и «самых хрупких» (15,7%). Дапаглифлозин по сравнению с плацебо снижал риск ухудшения течения ХСН, сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин, а также улучшал симптомы, физические функции и качество жизни независимо от уровня хрупкости. Однако абсолютное уменьшение клинических проявлений и улучшение состояния здоровья оказалось больше у самых хрупких пациентов [61]. Эти выводы важны, учитывая распространенное нежелание врачей назначать лекарства пациентам, которых они считают хрупкими.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании DARE-19 эмпаглифлозин изучался у 1 250 больных с кардиометаболическими факторами риска, госпитализированных по поводу COVID-19 [62]. За период наблюдения 30 дней события первичной конечной точки (дисфункция органов или смерть) имели тенденцию к урежению в группе дапаглифлозина по сравнению с плацебо (ОР 0,80 при 95% ДИ 0,58–1,10;  $p = 0,17$ ), также как частота летального исхода (ОР 0,77 при 95% ДИ 0,52–1,16) и нежелательных явлений (10,6% и 13,3% случаев соответственно).

Объединенный анализ данных об участниках исследований DAPA-HF и DAPA-CKD без СД ( $n = 4\,003$ ) показал, что лечение дапаглифлозином снижает заболеваемость впервые выявленным СД 2-го типа [63]. Эффект, подобный влиянию метформина, на профилактику СД 2-го типа отмечался без изменения уровня гемоглобина A1c, что

свидетельствует не о маскировке гипергликемии гипогликемизирующим препаратом, а о существенном влиянии на патогенез СД, возможно, улучшении функции β-клеток или усилении чувствительности к инсулину.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние десятилетия терапия ХСН принципиально изменилась. Недавний существенный прогресс в ее лечении связывают с внедрением в практику ИНГК2 [64]. Этим препаратам присуще большинство качеств идеального средства для лечения ХСНснжФВ, в т. ч. единая доза без необходимости титрации, однократный прием в сутки,

раннее позитивное влияние на клинические исходы и качество жизни, благоприятный профиль безопасности и переносимости с частотой серьезных побочных эффектов, не отличающийся от плацебо. В новых клинических рекомендациях по лечению ХСН упоминаются ИНГК2 дапаглифлозин и эмпаглифлозин. При этом на выбор врачебной тактики могут повлиять особенности доказательной базы этих препаратов, в частности снижение сердечно-сосудистой и общей смертности в рандомизированном исследовании дапаглифлозина.



Поступила / Received 11.05.2022

Поступила после рецензирования / Revised 07.06.2022

Принята в печать / Accepted 09.09.2022

## Список литературы / References

1. Tsao C.W., Aday A.W., Almarzoog Z.I., Alonso A., Beaton A.Z., Bittencourt M.S. et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145(8):e153–e639. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001052>.
2. Терещенко С.Н., Галявич А.С., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;(11):4083. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>.
3. Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;(11):4083. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>.
4. Vasan R.S., Enserro D.M., Beiser A.S., Xanthakos V. Lifetime Risk of Heart Failure Among Participants in the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(3):250–263. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.10.043>.
5. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–3726. <https://doi.org/10.1093/euroheartj/ehab368>.
6. 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/euroheartj/ehw128>.
7. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E., Colvin M.M. et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136(6):e137–e161. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000509>.
8. McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E., Kober L., Kosiborod M.N., Martinez F.A. et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995–2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>.
9. Packer M., Anker S.D., Butler J., Filippatos G., Pocock S.J., Carson P. et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413–1424. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>.
10. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Fitchett D., Bluhmki E., Hantel S. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–2128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>.
11. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., de Zeeuw D., Fulcher G., Erondu N. et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644–657. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>.
12. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P., Mosenzon O., Kato E.T., Cahn A. et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347–357. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>.
13. Cannon C.P., Pratley R., Dagogo-Jack S., Mancuso J., Huycck S., Masiukiewicz U. et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1425–1435. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004967>.
14. Docherty K.F., Jhund P.S., Inzucchi S.E., Kober L., Kosiborod M.N., Martinez F.A. et al. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur Heart J*. 2020;41(25):2379–2392. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa183>.
15. Packer M., Anker S.D., Butler J., Filippatos G., Ferreira J.P., Pocock S.J. et al. Influence of neprilysin inhibition on the efficacy and safety of empagliflozin in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J*. 2021;42(6):671–680. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa968>.
16. Ferreira J.P., Zannad F., Pocock S.J., Anker S.D., Butler J., Filippatos G. et al. Interplay of Mineralocorticoid Receptor Antagonists and Empagliflozin in Heart Failure: EMPEROR-Reduced. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(11):1397–1407. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.044>.
17. Butler J., Anker S.D., Filippatos G., Khan M.S., Ferreira J.P., Pocock S.J. et al. Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J*. 2021;42(13):1203–1212. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1007>.
18. Packer M., Anker S.D., Butler J., Filippatos G., Ferreira J.P., Pocock S.J. et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2021;143(4):326–336. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783>.
19. Jarcho J.A. More Evidence for SGLT2 Inhibitors in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1481–1482. <https://doi.org/10.1056/NEJM2027915>.
20. Zannad F., Ferreira J.P., Pocock S.J., Anker S.D., Butler J., Filippatos G. et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020;396(10254):819–829. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31824-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31824-9).
21. Zou X., Shi Q., Vandvik P.O., Guyatt G., Lang C.C., Parpia S. et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients With Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2022;175(6):851–861. <https://doi.org/10.7326/M21-4284>.
22. Butler J., Zannad F., Filippatos G., Anker S.D., Packer M. Ten lessons from the EMPEROR-Reduced trial. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(11):1991–1993. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2009>.
23. McMurray J.J.V., Wheeler D.C., Stefánsson B.V., Jongs N., Postmus D., Correa-Rotter R. et al. Effects of Dapagliflozin in Patients With Kidney Disease, With and Without Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2021;9(1):807–820. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.06.017>.
24. Böhm M., Anker S.D., Butler J., Filippatos G., Ferreira J.P., Pocock S.J. et al. Empagliflozin Improves Cardiovascular and Renal Outcomes in Heart Failure Irrespective of Systolic Blood Pressure. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(13):1337–1348. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.049>.
25. McMurray J.J.V., Wheeler D.C., Stefánsson B.V., Jongs N., Postmus D., Correa-Rotter R. et al. Effect of Dapagliflozin on Clinical Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease, With and Without Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2021;143(5):438–448. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051675>.
26. Tuttle K.R., Levin A., Nangaku M., Kadowaki T., Agarwal R., Hauske S.J. et al. Safety of Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: Pooled Analysis of Placebo-Controlled Clinical Trials. *Diabetes Care*. 2022;45(6):1445–1452. <https://doi.org/10.2337/dc21-2034>.
27. Vaduganathan M., Claggett B.L., Jhund P.S., Cunningham J.W., Pedro Ferreira J., Zannad F. et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet*. 2020;396(10244):121–128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30748-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30748-0).

28. Zannad F., McMurray JJ., Krum H., van Veldhuisen DJ., Swedberg K., Shi H. et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364(1):11–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009492>.
29. McMurray JJ., Packer M., Desai A.S., Gong J., Lefkowitz M.P., Rizkala A.R. et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993–1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>.
30. Tromp J., Ouwerkerk W., van Veldhuisen DJ., Hillege H.L., Richards A.M., van der Meer P. et al. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2022;10(2):73–84. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.09.004>.
31. Packer M., McMurray JJ.V. Rapid evidence-based sequencing of foundational drugs for heart failure and a reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(6):882–894. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2149>.
32. Heideneich P.A., Bozkurt B., Aguilar D., Allen L.A., Byun J.J., Colvin M.M. et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(17):e263–e421. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.012>.
33. Anker S.D., Butler J., Filippatos G., Ferreira J.P., Bocchi E., Böhm M. et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451–1461. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>.
34. Solomon S.D., Vaduganathan M., Claggett B.L., de Boer R.A., DeMets D., Hernandez A.F. et al. Baseline Characteristics of Patients With HF With Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction: DELIVER Trial. *JACC Heart Fail.* 2022;10(3):184–197. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.11.006>.
35. Gronda E., Lopaschuk G.D., Arduini A., Santoro A., Benincasa G., Palazzuoli A. et al. Mechanisms of action of SGLT2 inhibitors and their beneficial effects on the cardiorenal axis. *Can J Physiol Pharmacol.* 2022;100(2):93–106. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2021-0399>.
36. Dyck J.R.B., Sossalla S., Hamdani N., Coronel R., Weber N.C., Light P.E. et al. Cardiac mechanisms of the beneficial effects of SGLT2 inhibitors in heart failure: Evidence for potential off-target effects. *J Mol Cell Cardiol.* 2022;167:17–31. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2022.03.005>.
37. Packer M., Anker S.D., Butler J., Filippatos G., Ferreira J.P., Pocock S.J. et al. Effect of empagliflozin on the clinical stability of patients with heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Circulation.* 2021;143(4):326–336. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783>.
38. Berg D.D., Jhund P.S., Docherty K.F., Murphy S.A., Verma S., Inzucchi S.E. et al. Time to clinical benefit of dapagliflozin and significance of prior heart failure hospitalization in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol.* 2021;6(5):499–507. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.7585>.
39. Pabel S., Hamdani N., Luedde M., Sossalla S. SGLT2 Inhibitors and Their Mode of Action in Heart Failure—Has the Mystery Been Unravelled? *Curr Heart Fail Rep.* 2021;18(5):315–328. <https://doi.org/10.1007/s11897-021-00529-8>.
40. Wilcox C.S., Shen W., Boulton D.W., Leslie B.R., Griffen S.C. Interaction Between the Sodium-Glucose-Linked Transporter 2 Inhibitor Dapagliflozin and the Loop Diuretic Bumetanide in Normal Human Subjects. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(4):e007046. <https://doi.org/10.1161/IAHA.117.007046>.
41. Hallow K.M., Helmlinger G., Greasley PJ., McMurray J.J.V., Boulton D.W. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(3):479–487. <https://doi.org/10.1111/dm.13126>.
42. Novikov A., Fu Y., Huang W., Freeman B., Patel R., van Ginkel C. et al. SGLT2 inhibition and renal urate excretion: role of luminal glucose, GLUT9, and URAT1. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2019;316(1):F173–F185. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00462.2018>.
43. Correale M., Lamacchia O., Ciccarelli M., Dattilo G., Tricarico L., Brunetti N.D. Vascular and metabolic effects of SGLT2i and GLP-1 in heart failure patients. *Heart Fail Rev.* 2021. <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10157-y>.
44. van Ruiten C.C., Smits M.M., Kok M.D., Serné E.H., van Raalte D.H., Kramer M.H.H. et al. Mechanisms underlying the blood pressure lowering effects of dapagliflozin, exenatide, and their combination in people with type 2 diabetes: a secondary analysis of a randomized trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):63. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01492-x>.
45. Georgianos P.I., Agarwal R. Ambulatory Blood Pressure Reduction With SGLT-2 Inhibitors: Dose-Response Meta-analysis and Comparative Evaluation With Low-Dose Hydrochlorothiazide. *Diabetes Care.* 2019;42(4):693–700. <https://doi.org/10.2337/dc18-2207>.
46. Janež A., Fioretto P. SGLT2 Inhibitors and the Clinical Implications of Associated Weight Loss in Type 2 Diabetes: A Narrative Review. *Diabetes Ther.* 2021;12(8):2249–2261. <https://doi.org/10.1007/s13300-021-01104-z>.
47. Brgdar A., Gharbin J., Elawad A., Khalafalla S., Bishaw A., Balogun A.F. et al. The Effects of Body Mass Index on In-Hospital Mortality and Outcomes in Patients With Heart Failure: A Nationwide Analysis. *Cureus.* 2022;14(2):e22691. <https://doi.org/10.7759/cureus.22691>.
48. Thiele K., Rau M., Hartmann N.K., Möllmann J., Jankowski J., Böhm M. et al. Effects of empagliflozin on erythropoiesis in patients with type 2 diabetes: Data from a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(12):2814–2818. <https://doi.org/10.1111/dom.14517>.
49. Swedberg K., Young J.B., Anand I.S., Cheng S., Desai A.S., Diaz R. et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2013;368(13):1210–1219. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214865>.
50. Aimo A., Vergari G., González A., Barison A., Lupón J., Delgado V. et al. Cardiac Remodelling Part 2: Clinical, Imaging and Laboratory Findings A review from the Biomarkers Working Group of the Heart Failure Association of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(6):944–958. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2522>.
51. Dhingra N.K., Mistry N., Puar P., Verma R., Anker S., Mazer C.D., Verma S. SGLT2 inhibitors and cardiac remodelling: systematic review and meta-analysis of randomized cardiac magnetic resonance imaging trials. *ESC Heart Fail.* 2021;8(6):4693–4700. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13645>.
52. García-Roper A., Santos-Gallego C.G., Zafar M.U., Badimon J.J. Metabolism of the failing heart and the impact of SGLT2 inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2019;15(4):275–285. <https://doi.org/10.1080/17425255.2019.158886>.
53. Lee T.I., Chen Y.C., Lin Y.K., Chung C.C., Lu Y.Y., Kao Y.H., Chen Y.J. Empagliflozin Attenuates Myocardial Sodium and Calcium Dysregulation and Reverses Cardiac Remodeling in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Int J Mol Sci.* 2019;20(7):1680. <https://doi.org/10.3390/ijms20071680>.
54. Wichaiyo S., Saengklub N. Alterations of sodium-hydrogen exchanger 1 function in response to SGLT2 inhibitors: what is the evidence? *Heart Fail Rev.* 2022. <https://doi.org/10.1007/s10741-022-10220-2>.
55. Al-Shamasi A.A., Elkaffash R., Mohamed M., Rayan M., Al-Khater D., Gadeau A.P. et al. Crosstalk between Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitors and Sodium-Hydrogen Exchanger 1 and 3 in Cardiometabolic Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021;22(23):12677. <https://doi.org/10.3390/ijms222312677>.
56. Fukushima K., Kitamura S., Tsuji K., Wada J. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Work as a “Regulator” of Autophagic Activity in Overnutrition Diseases. *Front Pharmacol.* 2021;12:761842. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.761842>.
57. Liu L., Shi Z., Ji X., Zhang W., Luan J., Zahr T., Qiang L. Adipokines, adiposity, and atherosclerosis. *Cell Mol Life Sci.* 2022;79(5):272. <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04286-2>.
58. Kamareddine L., Ghantous C.M., Allouch S., Al-Ashmar S.A., Antar G., Kannan S. et al. Between Inflammation and Autophagy: The Role of Leptin-Adiponectin Axis in Cardiac Remodeling. *J Inflamm Res.* 2021;14:5349–5365. <https://doi.org/10.2147/JIR.S322231>.
59. Wu P., Wen W., Li J., Xu J., Zhao M., Chen H., Sun J. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on the Effect of SGLT2 Inhibitor on Blood Leptin and Adiponectin Level in Patients with Type 2 Diabetes. *Horm Metab Res.* 2019;51(8):487–494. <https://doi.org/10.1055/a-0958-2441>.
60. Curtain J.P., Docherty K.F., Jhund P.S., Petrie M.C., Inzucchi S.E., Køber L. et al. Effect of dapagliflozin on ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac arrest, or sudden death in DAPA-HF. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3727–3738. <https://doi.org/10.1093/euroheartj/ehab560>.
61. Butt J.H., Dewan P., Merkely B., Belohlávek J., Droždž J., Kitakaze M. et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin According to Frailty in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Post Hoc Analysis of the DAPA-HF Trial. *Ann Intern Med.* 2022;175(6):820–830. <https://doi.org/10.7326/M21-4776>.
62. Kosiborod M.N., Esterline R., Furtado R.H.M., Oscarsson J., Gasparyan S.B., Koch G.G. et al. Dapagliflozin in patients with cardiometabolic risk factors hospitalised with COVID-19 (DARE-19): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(9):586–594. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00180-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00180-7).
63. Rossing P., Inzucchi S.E., Vart P., Jongs N., Docherty K.F., Jhund P.S. et al. Dapagliflozin and new-onset type 2 diabetes in patients with chronic kidney disease or heart failure: pooled analysis of the DAPA-CKD and DAPA-HF trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(1):24–34. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00295-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00295-3).
64. Braunwald E. Heart failure: a 70 year Odyssey. *Eur Heart J.* 2022;43(18):1697–1699. <https://doi.org/10.1093/euroheartj/ehac058>.

#### Информация об авторе:

**Канорский Сергей Григорьевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии №2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; kanorskysg@mail.ru

#### Information about the author:

**Sergey G. Kanorskiy**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy No. 2 of the Faculty of Advanced Training and Professional retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; kanorskysg@mail.ru

# Антикоагулянтная терапия прямыми пероральными антикоагулянтами в условиях полипрагмазии: курс на безопасность

И.Н. Сычев<sup>1,2</sup>, Л.В. Федина<sup>1,2</sup>, fedina201368@gmail.com, Д.А. Габриелян<sup>1</sup>, Т.Д. Растворова<sup>1</sup>, Е.В. Стригункова<sup>1</sup>, К.Б. Мирзаев<sup>1</sup>, Д.А. Сычев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

<sup>2</sup> Городская клиническая больница имени С.С. Юдина; 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4

## Резюме

Сердечно-сосудистые заболевания являются самой распространенной причиной смерти в мире. В течение почти 60 лет антагонисты витамина К (АВК) были основой антикоагулянтной терапии, но в последние годы антикоагулянтами выбора стали прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК), т. к. они имеют множество хорошо известных преимуществ: более предсказуемый антикоагулянтный эффект, отсутствие необходимости в подборе дозы (есть необходимость в коррекции дозы только при нарушениях функции почек), рутинного лабораторного контроля фармакодинамического эффекта (за исключением особых клинических ситуаций), меньшая частота клинически значимых взаимодействий с лекарственными средствами по сравнению с варфарином и меньшая зависимость от генетических особенностей пациента. Основными показаниями к ПОАК являются: профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов, перенесших эндопротезирование суставов нижних конечностей, профилактика инсульта и системной эмболии у пациентов с фибрillationей предсердий, лечение и профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Введение прямых пероральных антикоагулянтов долгое время считалось крупным терапевтическим достижением в основном потому, что они не требуют терапевтического мониторинга. Несмотря на это, ПОАК, как и антагонисты витамина К, все еще могут вызывать большие и клинически значимые небольшие кровотечения даже при правильном применении. Учитывая, что пациенты с ПОАК часто старше и имеют множественные сопутствующие заболевания, широко распространена полипрагмазия. Лекарственные взаимодействия с участием ПОАК вносят важный вклад в повышенный риск кровотечения. Осведомленность об этих лекарственных взаимодействиях и способах их решения имеет решающее значение для оптимизации лечения при одновременном снижении риска кровотечения. В этом обзоре представлен обзор метаболизма ПОАК, наиболее распространенных препаратов, которые могут взаимодействовать с ПОАК, и способов устранения этих взаимодействий.

**Ключевые слова:** пероральные антикоагулянты, межлекарственные взаимодействия, CYP3A4, Р-гликопротеин, кровотечения

**Благодарности:** работа была поддержана грантом РНФ №22-15-00251 «Персонализированное применение прямых оральных антикоагулянтов на основе фармакогеномного подхода».

**Для цитирования:** Сычев И.Н., Федина Л.В., Габриелян Д.А., Растворова Т.Д., Стригункова Е.В., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А. Антикоагулянтная терапия прямыми пероральными антикоагулянтами в условиях полипрагмазии: курс на безопасность. *Медицинский совет*. 2022;16(17):52–64. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-52-64>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Anticoagulant therapy with direct oral anticoagulants in the context of polypragmasy: a course to safety

Igor N. Sychev<sup>1,2</sup>, Ludmila V. Fedina<sup>1,2</sup>, fedina201368@gmail.com, David A. Gabrielyan<sup>1</sup>, Tatiana D. Rastvorova<sup>1</sup>, Eugeniya V. Strigunkova<sup>1</sup>, Karin B. Mirzayev<sup>1</sup>, Dmitry A. Sychev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

<sup>2</sup> Yudin City Clinical Hospital; 4, Kolomensky Proezd, Moscow, 115446, Russia

## Abstract

Cardiovascular disease is the most common cause of death in the world. For almost 60 years vitamin K antagonists (VKAs) have been the mainstay of anticoagulant therapy, but in recent years direct oral anticoagulants (DOACs) have become the anticoagulant of choice, as they have many well-known advantages: more predictable anticoagulant effect, no need for dose selection (there is a need for dose adjustment only for renal dysfunction), routine laboratory monitoring of pharmacodynamic effect (except in special clinical situations), less frequency of clinically significant drug interactions compared with warfarin, and less dependence on patient genetic characteristics. The main indications for DOACs are: prevention of venous thromboembolism in patients who have undergone endoprostheses of lower limbs, prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation, treatment and prevention of recurrent deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism. The administration of direct oral anticoagulants (DOACs) has long been considered a major therapeutic advance, mainly because they do not require thera-

peutic monitoring. Despite this, POACs, like vitamin K antagonists, can still cause major and clinically significant minor bleeding, even when used correctly. Considering that POAC patients are often older and have multiple comorbidities, polypharmacotherapy is widespread. Drug interactions involving POACs are important contributors to the increased risk of bleeding. Awareness of these drug interactions and how to address them is critical to optimizing treatment while reducing the risk of bleeding. This review provides an overview of POAC metabolism, the most common drugs that may interact with POACs, and ways to eliminate these interactions.

**Keywords:** DOAC, interdrug interactions, CYP3A4, P-glycoprotein, bleeding

**Acknowledgements:** the work was supported by the Russian Science Foundation Grant No. 22-15-00251. "Personalized Use of Direct Oral Anticoagulants Based on the Pharmacogenomic Approach".

**For citation:** Sychev I.N., Fedina L.V., Gabrielyan D.A., Rastvorova T.D., Strigunkova E.V., Mirzayev K.B., Sychev D.A. Anticoagulant therapy with direct oral anticoagulants in the context of polypharmacotherapy: a course to safety. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(17):52–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-52-64>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе развития медицины все более актуальной становится проблема назначения большого количества лекарственных препаратов (ЛП) [1]. Это может быть обусловлено наличием сопутствующих заболеваний (полиморбидность), доступностью лекарств, а также клиническими рекомендациями, руководствами профессиональных медицинских обществ и стандартами лечения, содержащими в некоторых случаях рекомендации по применению комплексной терапии более чем 5 ЛП только по одному показанию, эффективность которых соответствует высоким уровням доказательности. Все это неизбежно приводит к полипрагмазии (от греч. poly – много + pragma – предмет, вещь).

Частота полипрагмазии имеет непрерывную тенденцию к росту, что сопровождается развитием неблагоприятных побочных реакций (НПР), приводит к увеличению сроков госпитализации, финансовых расходов на лечение и риска смерти [2]. Результаты метаанализа 47 исследований продемонстрировали значительное повышение риска смерти от любых причин в зависимости от количества принимаемых ЛП: 5 и более ЛП было связано с повышением риска в 1,31 раза, 6–9 ЛП – в 1,59 раза; 10 и более – возрастание риска в 1,96 раза [3].

Пероральные антикоагулянты (ПОАК) – современная группа антикоагулянтов, применяющихся как для профилактики инсульта у пациентов с неклапанной фибрillationей предсердий (ФП), так и для профилактики тромбозов, потребность в назначении которых растет из года в год [4].

Подавляющее большинство пациентов с ФП имеют сопутствующие заболевания (СД, заболевания органов дыхания, заболевания органов пищеварения, заболевания почек, хроническая анемия), 50% которых приходится на почечную недостаточность [5]. Пациенты с ФП и почечной недостаточностью составляют примерно 50% и особенно подвержены риску развития межлекарственных взаимодействий [1]. Полипрагмазия у пациентов с неклапанной ФП встречается в 40–77% и может привести к развитию потенциальных межлекарственных взаимодействий [2].

Лекарственное взаимодействие (ЛВ) – это изменение эффективности и/или безопасности одного ЛС при одновременном или последовательном его применении с другим ЛС. Выделяют следующие типы ЛВ: фармацевти-

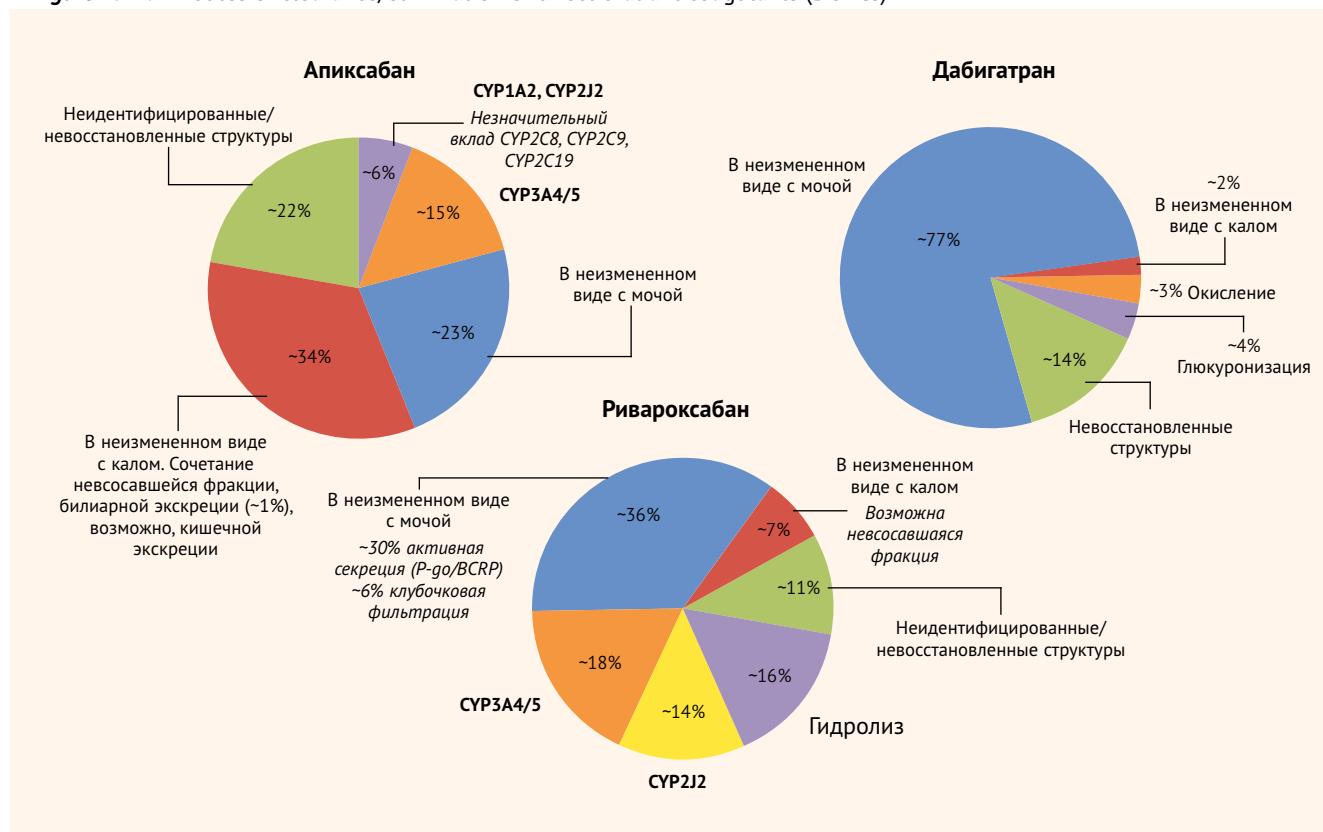
ческое (в основе лежат физико-химические реакции между ЛП еще до поступления в организм, например, смешивание препаратов в одной инфузационной среде); фармакокинетическое (изменение плазменной концентрации ЛС), фармакодинамическое (изменение механизма действия ЛС на уровне молекул-мишеней) [6].

## ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ФАРМАКОДИНАМИКИ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Для обеспечения эффективной и безопасной антикоагулянтной терапии важно понимать особенности фармакокинетики и фармакодинамики ПОАК. Антикоагулянтный эффект ПОАК обусловлен обратимым и селективным связыванием и ингибированием активных факторов свертывания крови. Для ривароксабана и апиксабана мишенью является активный центр Ха-фактора в свободном состоянии и в протромбиназном комплексе (комплекс Ха, Va и Ca<sup>(+2)</sup>), при этом апиксабан ( $K_i = 0,08$  нмоль/л) является более мощным ингибитором Ха-фактора по сравнению с ривароксабаном ( $K_i = 0,4$  нмоль/л) [7]. Для дабигатрана ( $K_i = 4,5$  нмоль/л) мишенью является активный центр тромбина (IIa-фактор) [7]. Связывая эти звенья, ПОАК препятствуют образованию фибрина из фибриногена и дальнейшему формированию тромба [7]. Все ПОАК (включая дабигатран, ривароксабан и апиксабан) являются субстратами Р-гликопroteина (Р-gp), трансмембранный белка-транспортера, который осуществляет эфлюкс антикоагулянтов из просвета желудочно-кишечного тракта, а также участвует в их печеночной и почечной элиминации [7, 8]. Кроме того, ривароксабан и апиксабан имеют CYP450-опосредованный метаболизм (ривароксабан в основном через CYP3A4 (~18%), с незначительным участием CYP2J2 (~ 14%), а апиксабан метаболизируется через CYP3A4 (~15%) и в меньшей степени через CYP2C19, CYP1A2, CYP2C8 и CYP2C9 (рис. 1) [7, 8]. Препараты, индуцирующие Р-gp или CYP3A4, могут снижать концентрацию ПОАК в плазме, и, наоборот, препараты, ингибирующие Р-gp или CYP3A4, могут повышать концентрацию ПОАК в плазме [9].

Потенциальные лекарственные взаимодействия ПОАК у пациентов с ФП составляют 53%. Из них фармакодинамические лекарственные взаимодействия составляют

● Рисунок 1. Основные пути клиренса/элиминации прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК)  
 ● Figure 1. Main routes of clearance/elimination of direct oral anticoagulants (DOACs)



48%, а фармакокинетические – 5%. Они обусловлены изменением плазменной концентрации ПОАК на уровне всасывания, распределения, метаболизма и выведения [10]. Так, совместный прием ингибиторов CYP3A4 и/или Р-grp (4% от всех ЛВ ПОАК) может привести к повышению плазменной концентрации ПОАК и, соответственно, увеличению риска кровотечений. Напротив, совместный прием ПОАК и индукторов CYP3A4 и/или Р-grp (1% от всех ЛВ ПОАК) потенциально приводит к снижению концентрации ПОАК в плазме крови и увеличивает риск инсульта или системной тромбоэмболии у пациентов с ФП [10].

Исходя из этих данных, межлекарственные взаимодействия ПОАК по клинической значимости можно разделить на 3 уровня:

1. Высокая степень значимости – потенциально опасные межлекарственные взаимодействия; риск от совместного применения ЛС превышает пользу для пациента, поэтому следует в большинстве случаев избегать подобных комбинаций или ограничивать дозу. Высокой степенью клинической значимости обладают фармакодинамические ЛВ (рис. 2) [10].
2. Средняя степень значимости – потенциальные межлекарственные взаимодействия, которые требуют более тщательного клинико-лабораторного и инструментального контроля за эффективностью и безопасностью. Фармакокинетические ЛВ на уровне изменения активности изоферментов семейства Р-450 под влиянием ингибиторов CYP3A4 имеют среднюю степень клинической значимости (рис. 3) [10].

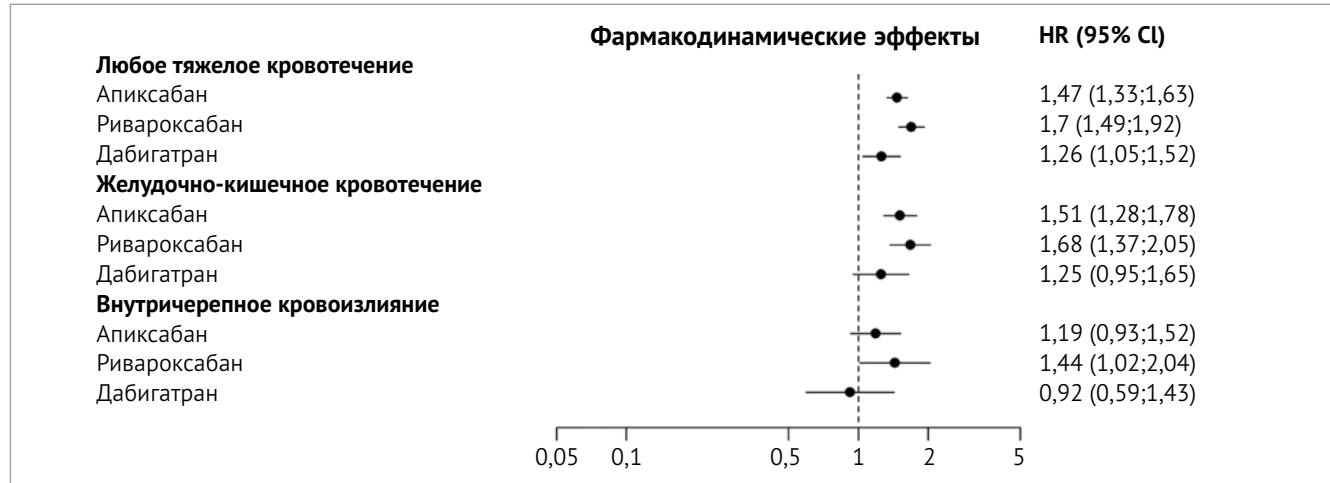
3. Низкая степень значимости – взаимодействия с минимальным клиническим значением. Низкой степенью клинической значимости обладают фармакокинетические ЛВ в результате одновременного применения индукторов CYP3A4/Р-grp и ПОАК (рис. 4) [10].

#### Влияние абдоминальных хирургических вмешательств на всасывание, биодоступность и эффективность пероральных антикоагулянтов

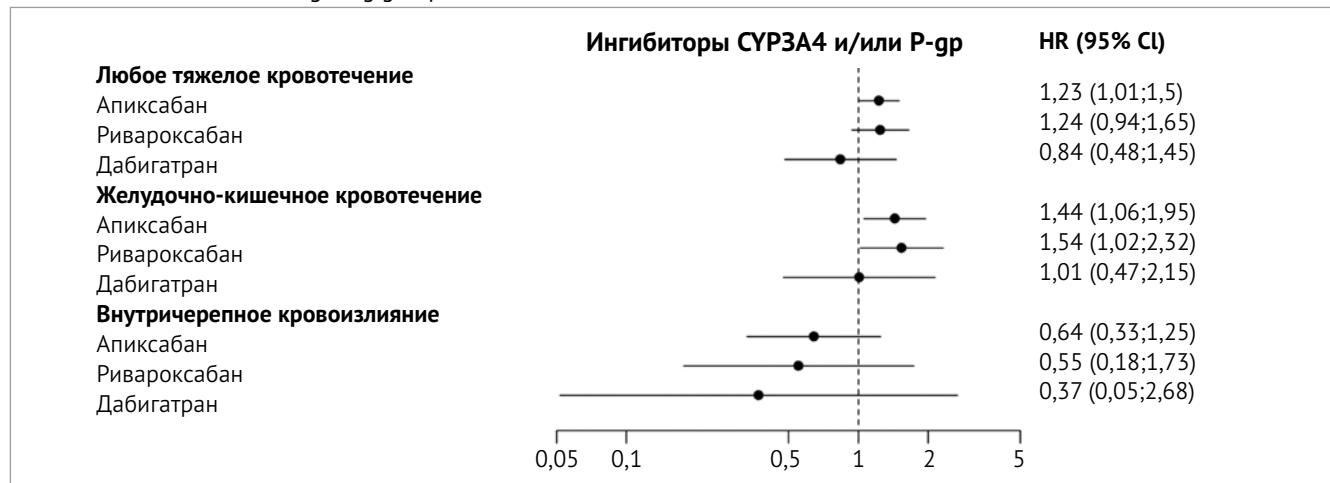
Многие коморбидные пациенты, перенесшие обширные резекции или шунтирующие операции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), получают антикоагулянтную терапию по различным показаниям, включая неклапанную ФП и профилактику послеоперационных тромбоэмбологических осложнений. Такие операции на органах ЖКТ (частичная резекция желудка, тотальная гастrectомия, шунтирование желудка по Ру, дистальная резекция тонкого кишечника с развитием синдрома короткой кишки, колэктомия) могут изменять всасывание и биодоступность ПОАК [11].

Ривароксан – липофильный и слаборастворимый ПОАК, всасывание которого происходит преимущественно, в желудке (рис. 5) [11]. Совместный прием пищи и ривароксана в дозе 15–20 мг приводит к повышению биодоступности >80% вследствие снижения моторики и увеличения времени нахождения препарата в желудке. У пациентов после бariatрических операций в результате уменьшения объема желудка и ограничения калорийности питания возможно снижение всасывания ривароксана. У пациентов с ФП, подвергшихся частичной

● Рисунок 2. Скорректированные коэффициенты опасности исходов, связанных с совместным лечением ПОАК и взаимодействующими препаратами с фармакодинамическим эффектом, по сравнению с группой ПОАК без взаимодействующих препаратов  
 ● Figure 2. Adjusted hazard ratios of outcomes related to co-treatment with DOACs and interacting drugs with pharmacodynamic effect, compared with DOACs without the interacting drug group



● Рисунок 3. Скорректированные коэффициенты опасности исходов, связанных с совместным лечением ПОАК и ингибиторов CYP3A4/P-gp, по сравнению с группой ПОАК без взаимодействующих препаратов  
 ● Figure 3. Adjusted hazard ratios of outcomes related to co-treatment with DOACs and CYP3A4/P-gp inhibitors, compared with DOACs without the interacting drug group



● Рисунок 4. Скорректированные коэффициенты опасности исходов, связанных с совместным лечением ПОАК и индукторов CYP3A4/P-gp, по сравнению с группой ПОАК без взаимодействующих препаратов  
 ● Figure 4. Adjusted hazard ratios of outcomes related to co-treatment with DOACs and CYP3A4/P-gp inducers, compared with DOACs without the interacting drug group

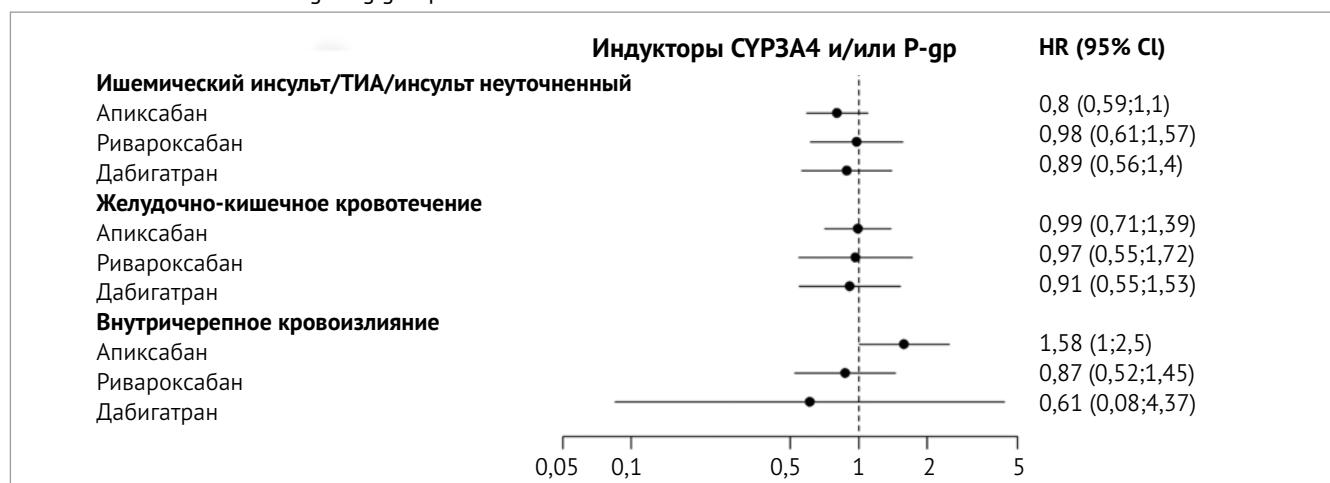
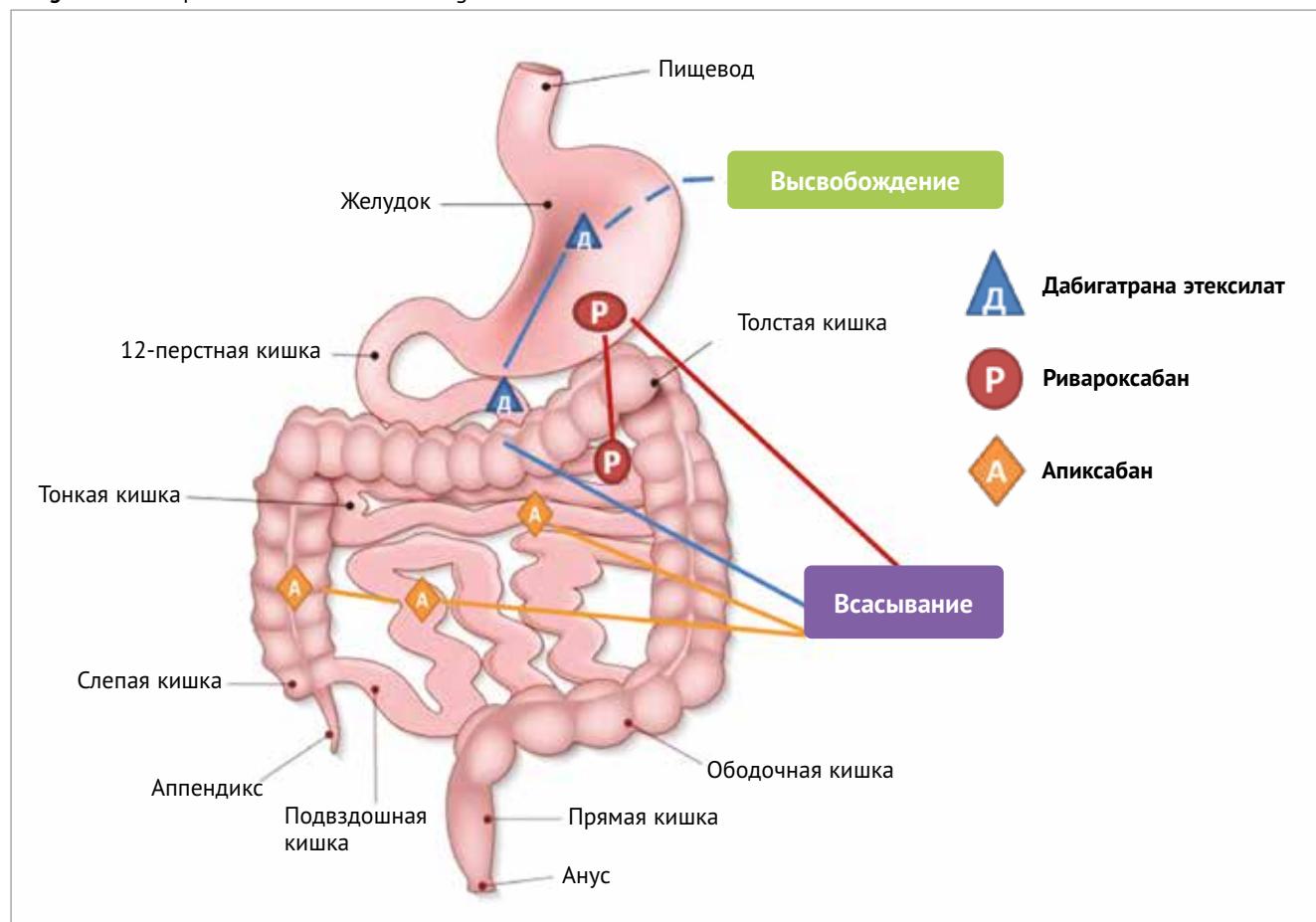


Рисунок 5. Уровни всасывания пероральных антикоагулянтов

Figure 5. Absorption levels of oral anticoagulants



и тотальной гастрэктомии, возможно снижение биодоступности ривароксабана на 56%. Это может привести к снижению плазменной концентрации препарата и повышению риска развития тромбоэмбологических осложнений [11].

Апиксабан всасывается на всем протяжении ЖКТ, при этом около 55% всасывания приходится на дистальный отдел тонкой кишки и восходящую ободочную кишку (рис. 5) [11]. В связи с этим резекция тонкого кишечника или правосторонняя гемиколэктомия могут привести к снижению всасывания апиксабана и, соответственно, снижению плазменной концентрации и эффективности антикоагулантной терапии [11].

Дабигатрана этексилат обладает pH-зависимым всасыванием в желудке и проксимальных отделах кишечника, поэтому следует избегать его применения у пациентов после резекции этих отделов ЖКТ, в т. ч. после бariatрических операций, поскольку повышение pH в результате уменьшения секреции соляной кислоты снижает всасывание и биодоступность дабигатрана. У пациентов с установленным назогастральным зондом, гастростомой, юноностомой применение дабигатрана нецелесообразно, поскольку капсулы дабигатрана этексилата нельзя измельчать, вскрывать и разламывать. Это приведет к значительному увеличению биодоступности (+75%), повышению плазменной концентрации дабигатрана и значитель-

ному риску кровотечений. Апиксабан и ривароксабан могут быть измельчены и введены через назогастральный зонд без риска изменения биодоступности [11].

#### Фармакокинетическое взаимодействие пероральных антикоагулянтов на уровне всасывания

Совместный прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) или H2-блокаторов гистаминовых рецепторов с дабигатраном может снижать биодоступность последнего на 12–30%, т. к. его абсорбция зависит от кислой среды [12]. Это может привести к снижению плазменной концентрации препарата и повышению риска тромбоэмбологических осложнений. Биодоступность апиксабана и ривароксабана при приеме с ИПП и H2-блокаторами гистаминовых рецепторов не изменяется [12].

#### Межлекарственные взаимодействия пероральных антикоагулянтов

**Фармакокинетическое взаимодействие с пищей на уровне метаболизма**

Сок грейпфрута является мощным ингибитором CYP3A4. Его совместный прием с ривароксабаном и апиксабаном (субстраты CYP3A4) может привести к увеличению плазменной концентрации данных препаратов и, следовательно, повышению риска кровотечений. Аналогичным свойством обладают имбирь и чеснок [13].

## **Фармакодинамическое взаимодействие с пищей на уровне метаболизма**

Ромашка аптечная в своем составе содержит кумарины, которые могут усиливать антикоагулянтный эффект всех ПОАК. Данное взаимодействие может привести к увеличению риска кровотечений [13].

## **Межлекарственные взаимодействия пероральных антикоагулянтов с антимикробными препаратами**

Большое значение имеют лекарственные взаимодействия между ПОАК и антибактериальными препаратами (АБП) или антимикотиками. Такие взаимодействия могут быть как фармакокинетическими, так и фармакодинамическими.

### **Фармакокинетические взаимодействия**

Типичным примером фармакокинетического взаимодействия является рифампицин. Рифампицин – индуктор CYP3A4 и Р-grp. При совместном применении рифампицина и ПОАК, которые являются субстратами CYP3A4 и Р-grp, снижается плазменная концентрация дабигатрана, ривароксабана, апиксабана на 66, 50, 42% соответственно. Снижение плазменной концентрации ПОАК представляет собой фактор риска тромбоэмбологических осложнений<sup>1</sup> [12].

**Рекомендации.** Альтернативой рифампицину можно рассматривать антибактериальные средства из группы бета-лактамов (за исключением цефоперазона/сульбактама), которые не влияют на метаболизм ПОАК. Также необходимо учитывать СКФ.

Кларитромицин и эритромицин, АБП из группы макролидов, являются сильными ингибиторами CYP3A4 и гликопротеина Р. При их совместном применении с ПОАК замедляется метаболизм и выведение антикоагулянтов. В результате взаимодействия повышаются плазменные концентрации дабигатрана, апиксабана, ривароксабана на 20, 30 и 54% соответственно. Повышение плазменной концентрации ПОАК увеличивает вероятность геморрагических осложнений<sup>2</sup> [12].

**Рекомендации.** Азитромицин, также относящийся к группе макролидов, является более слабым ингибитором CYP3A4 и Р-grp и, соответственно, в меньшей степени будет влиять на плазменные концентрации ПОАК. Также необходимо учитывать СКФ.

Фторхинолон цiproфлоксацин является слабым ингибитором CYP3A4, и при совместном его назначении с апиксабаном и ривароксабаном возможно повышение плазменной концентрации прямых ингибиторов фактора Ха и риска геморрагических осложнений<sup>3</sup> [14].

**Рекомендации.** Такие представители фторхинолонов, как левофлоксацин и моксифлоксацин, в меньшей степени влияют на систему CYP3A4 и при совместном назначении с ПОАК не увеличивают риск клинически значимых лекарственных взаимодействий.

Такие широко применяемые антимикотики группы азолов, как кетоконазол, итраконазол, вориконазол, являются сильными ингибиторами Р-grp/CYP3A4. При их совместном применении с ПОАК увеличивается концен-

трация дабигатрана в 2,4 раза, ривароксабана – в 1,7 раза, апиксабана – в 1,6 раза. Данное фармакокинетическое взаимодействие повышает риск геморрагических осложнений<sup>4</sup> [12].

**Рекомендации.** В качестве альтернативы можно использовать другой антимикотик из группы азолов – флуконазол (умеренный ингибитор Р-grp/CYP3A4) или антимикотики из группы эхинокандинов – анидулафунгин (слабый ингибитор Р-grp/CYP3A4), которые в меньшей степени изменяют концентрацию ПОАК.

### **Фармакодинамические взаимодействия**

Ингибиторозащищенный цефалоспорин III поколения цефоперазон/сульбактам содержит в структуре N-метилтиотетразоловую цепь, которая ингибирует фермент витамин-К-эпоксидредуктазу, в результате чего в печени нарушается синтез витамин-К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X). При совместном назначении цефоперазона/сульбактама и ЛП, влияющих на коагуляционное звено гемостаза, в частности ПОАК, увеличивается риск геморрагических осложнений<sup>5</sup>.

**Рекомендации.** В этой ситуации предпочтительно применение других ингибиторозащищенных цефалоспоринов, не оказывающих влияния на систему гемостаза (цефтазидим/авибактам, цефепим/сульбактам).

Тигециклин, АБП из группы глицилциклинов, снижает уровень фибриногена, что ведет к гипокоагуляции (рис.6) [15]. При совместном назначении тигециклина и ПОАК повышается риск геморрагических осложнений [15].

**Рекомендации.** При лечении серьезных инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами, рассмотреть назначение более безопасной альтернативы тигециклину, например цефтаролина, не оказывающего влияния на систему гемостаза.

Линезолид – препарат из группы оксазолидинонов, обладающий активностью в отношении грамположительных бактерий, в т. ч. устойчивых к другим антибиотикам. С одной стороны, при применении линезолида более двух недель и/или при повышении показателей плазменной концентрации > 7 мг/л высока вероятность развития миелосупрессии (тромбоцитопения)<sup>6</sup>. С другой стороны, являясь слабым обратимым неселективным ингибитором моноаминооксидазы, линезолид повышает содержание серотонина и снижает серотонинопосредованную агрегацию тромбоцитов, в результате чего нарушается тромбоцитарное звено гемостаза. При совместном применении линезолида и ПОАК повышается риск геморрагических осложнений [15, 16].

**Рекомендации.** При лечении больных с инфекциями кожи и мягких тканей, вызванными MRSA, которые одновременно получают ПОАК, более безопасным с точки зрения лекарственных взаимодействий будет назначение, например, цефтаролина, не оказывающего влияние на тромбоцитарное звено гемостаза. Эксперты рекомен-

<sup>1</sup> Prescription Drug Information, Interactions & Side Effects. Available at: <https://www.drugs.com>.

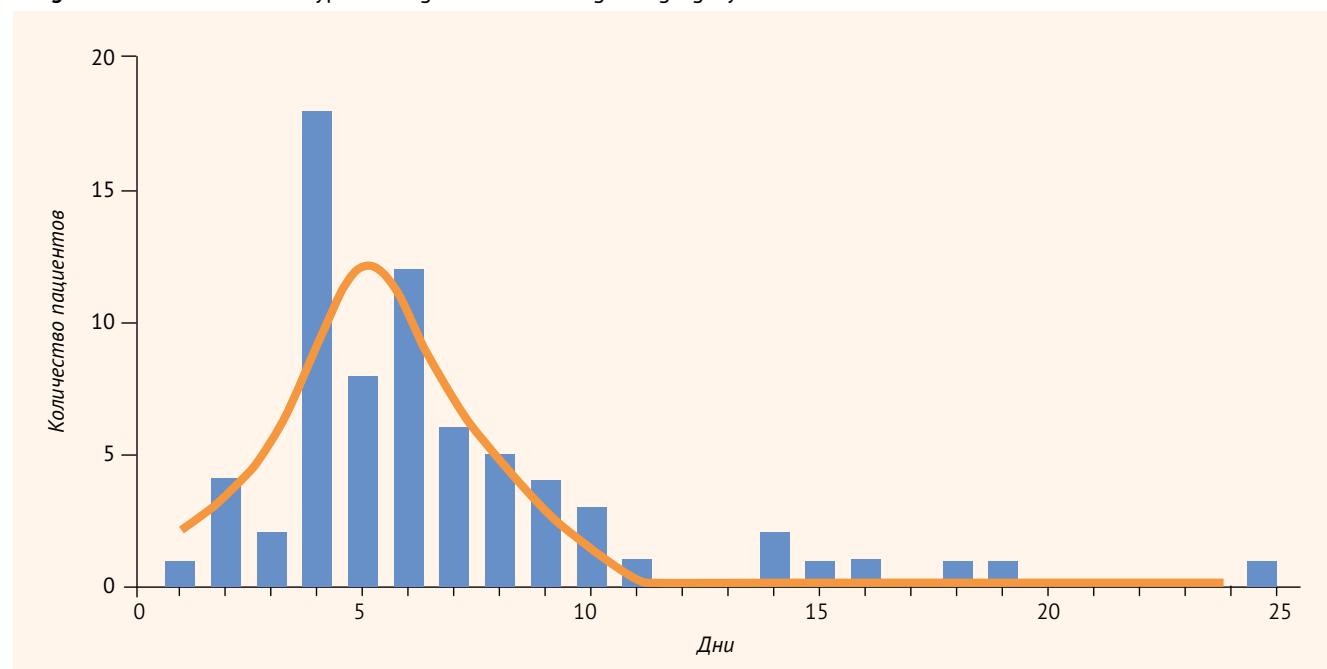
<sup>2</sup> I bid.

<sup>3</sup> Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.

<sup>4</sup> Sanford Guide – Antimicrobial Stewardship. Available at: <https://www.sanfordguide.com>.

<sup>5</sup> I bid.

● Рисунок 6. Время до возникновения гипофibrиногенемии от начала приема тигециклина  
 ● Figure 6. Time to onset of hypofibrinogenemia after beginning tigecycline treatment



дуют регулярно проводить терапевтический лекарственный мониторинг при использовании линезолида у пациентов в критическом состоянии. Для оптимального воздействия препарата и минимизации гематологической токсичности рекомендуется поддерживать  $C_{min}$  линезолида в пределе от 2 до 7 мг/л [17].

#### Межлекарственные взаимодействия пероральных антикоагулянтов с нестериоидными противовоспалительными препаратами и антиагрегантами

##### Фармакодинамическое взаимодействие

Механизм действия НПВС связан с ингибированием ЦОГ-1 в тромбоцитах, в результате которого снижается синтез тромбоксана А2 и нарушается агрегация тромбоцитов. Антиагреганты (клопидогрел) тормозят агрегацию тромбоцитов, блокируя связывание АДФ с P2Y12-рецепторами на мемbrane тромбоцитов и предотвращая активацию фибриногенсвязывающих белков. При совместном назначении ПОАК с ЛП, влияющими на тромбоцитарное звено гемостаза (НПВС, антиагреганты), повышается риск геморрагических осложнений<sup>7</sup> [12, 15, 18].

**Рекомендации.** В качестве альтернативы НПВС можно применить парацетамол, механизм действия которого не связан с влиянием на систему гемостаза, и, соответственно, не приведет к повышению риска кровотечений.

#### Межлекарственные взаимодействия пероральных антикоагулянтов с антиаритмическими препаратами

##### Фармакокинетическое взаимодействие

Блокаторы Са-каналов (верапамил, дилтиазем) и блокатор К-каналов, относящийся к III классу антиаритмических средств – амиодарон, являются умеренными ингиби-

торами CYP3A4 и сильными ингибиторами Р-grp. Учитывая это, одновременный прием антиаритмических препаратов с ПОАК может снижать метаболизм и повышать биодоступность ПОАК, что приведет к увеличению плазменной концентрации дабигатрана в 2,1 раза, апиксабана – в 1,3 раза, ривароксабана – в 1,4 раза и, соответственно, повышению риска геморрагических осложнений<sup>8</sup> [2].

#### Межлекарственное взаимодействие пероральных антикоагулянтов с гиполипидемическими средствами

##### Фармакокинетическое взаимодействие

Такие гиполипидемические средства, как аторвастатин, симвастатин и ловастатин, являются умеренными ингибиторами CYP3A4 и Р-grp. Их совместный прием со всеми ПОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) может привести к снижению метаболизма последних, увеличению их концентрации и, следовательно, повышению риска кровотечений [14, 19].

**Рекомендации.** Рассмотреть возможность замены на флувастиatin (субстрат CYP2C19), розувастатин, правастатин (не метаболизируются в печени с участием ферментов цитохрома Р450).

#### Фармакокинетическое взаимодействие пероральных антикоагулянтов с алкоголем

По рекомендациям ВОЗ безопасная доза потребления алкоголя определяется исходя из стандартной дозы, равной 10 г чистого этилового спирта<sup>9</sup>. Для разных спиртосодержащих напитков стандартная доза эквивалентна:

- 200–250 мл светлого пива с содержанием алкоголя 4,5–5 объемных %
- 100 мл сухого вина крепостью 10–13 объемных %

<sup>7</sup> Государственный реестр лекарственных средств. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.

<sup>8</sup> Государственный реестр лекарственных средств. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.

<sup>9</sup> WHO/Europe. Режим доступа: <https://www.who.int/europe>.

■ 25–30 мл крепкого 40%-ного алкоголя (водка, бренди, виски, коньяк и др.).

Алкоголь  $\geq 8$  доз в неделю является ингибитором всех изоферментов цитохрома P450, что при совместном приеме с ПОАК может привести к повышению плазменной концентрации ривароксабана и апиксабана<sup>10</sup>.

Согласно рекомендациям ESC 2020 по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий, избыток алкоголя является фактором риска возникновения кровотечений у пациентов, принимающих антикоагулянты (с низкой приверженностью, заболеваниями печени, варикозным кровотечением и риском серьезной травмы) [20].

#### Межлекарственные взаимодействия пероральных антикоагулянтов с психотропными препаратами

Депрессия – патологическое состояние длительного (более 2 нед. подряд) снижения настроения, сопровождающееся уменьшением физической и интеллектуальной активности (МКБ-10).

Депрессивные состояния являются наиболее частой формой психической патологии у пациентов общемедицинских учреждений как амбулаторной, так и госпитальной сети – от 5,9 до 24,9% [21]. Соответственно, антидепрессанты – одна из наиболее часто назначаемых групп ЛП, что повышает риск межлекарственных взаимодействий.

#### Фармакокинетические взаимодействия

Антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) – флуоксетин, пароксетин и сертрапалин являются ингибиторами CYP3A4/P-gp, что может влиять на плазменную концентрацию ПОАК при их совместном применении: возможно повышение плазменной концентрации и, следовательно, увеличение риска кровотечений [14, 19].

Зверобой известен своим антидепрессивным эффектом. При этом экстракт зверобоя – наиболее хорошо изученное лекарственное растение, в дозировке  $> 1$  мг/сут индуцирующее изоферменты цитохрома P450, в особенности CYP3A4, за счет содержания гиперфорина в своем составе (рис. 7) [22]. Совместное применение препаратов зверобоя с апиксабаном и ривароксабаном приводит к снижению их плазменной концентрации на 50% и, следовательно, снижению эффективности данных препаратов (повышается риск тромбозов) [13, 22].

#### Фармакодинамические взаимодействия

Антидепрессанты из группы СИОЗС – флуоксетин, пароксетин, сертрапалин и ингибиторов обратного захвата серотонина и норэпинефрина (ИОЗСН) – дулоксетин, венлафаксин за счет влияния на концентрацию серотонина снижают серотонин-индукционную агрегацию тромбоцитов. В связи с этим комбинация ПОАК и СИОЗС или ИОЗСН потенциально увеличивает риск развития кровотечений<sup>11</sup>.

**Рекомендации.** Следует рассмотреть возможность замены СИОЗС и ИОЗСН на препараты, не влияющие на концентрацию серотонина в крови, – селективные ингибиторы обратного захвата норэпинефрина (СИОЗН) – атомоксетин, ребоксетин или агонист MT1- и MT2-рецепторов и антагонист 5-HT2C-рецепторов – агомелатин.

#### Межлекарственные взаимодействия пероральных антикоагулянтов с противосудорожными препаратами

##### Фармакокинетические взаимодействия

Большое количество противосудорожных препаратов обладают высоким риском межлекарственных взаимодействий за счет активного влияния на P-gp и ферменты системы цитохрома CYP-450. При одновременном приеме с ПОАК карbamазепин и фенитоин (сильные индукторы CYP3A4/P-gp), топирамат (сильный индуктор P-gp) могут значительно уменьшить концентрацию дабигатрана, ривароксабана и апиксабана, что является фактором риска развития тромбоэмболических осложнений<sup>12</sup> [12].

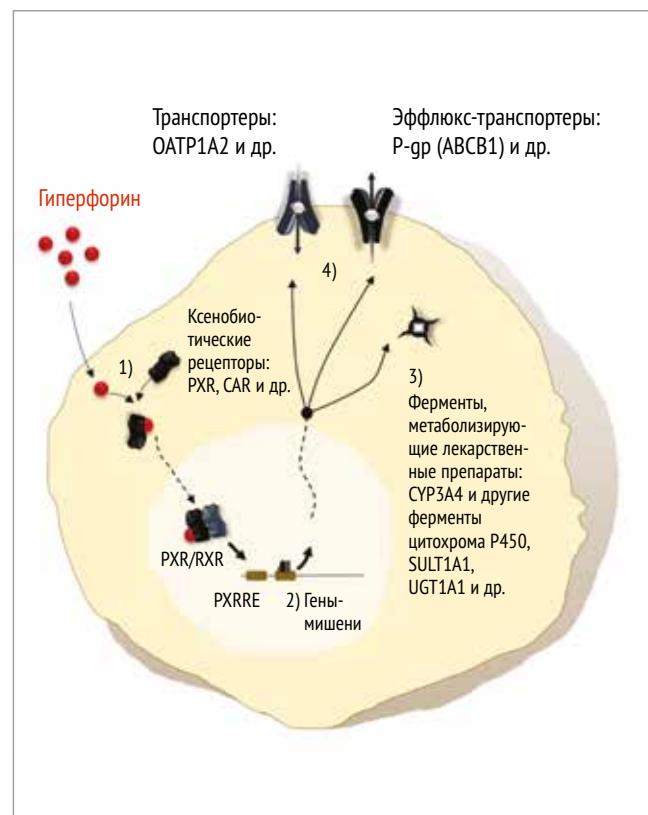
**Рекомендации.** Следует рассмотреть возможность замены данных препаратов на бензодиазепины (клобазан, диазепам, лоразепам).

Фенобарбитал – устаревшее противосудорожное лекарственное средство, которое обладает седативным

<sup>12</sup> Prescription Drug Information, Interactions & Side Effects. Available at: <https://www.drugs.com>; Cytochrome P450. Drug interaction table. Available at: <https://drug-interactions.medicine.iu.edu/MainTable.aspx>.

● **Рисунок 7.** Гиперфорин-зависимый механизм фармакокинетических взаимодействий зверобоя

● **Figure 7.** Hyperforin-dependent mechanism of pharmacokinetic interactions of St. John's Wort



<sup>10</sup> Prescription Drug Information, Interactions & Side Effects. Available at: <https://www.drugs.com>.  
<sup>11</sup> I bid.

эффектом и входит в состав широко применяемых капель для приема внутрь Валокардин и Корвалол. При этом фенобарбитал – сильный индуктор CYP3A4/P-grp. Он активирует метаболизм дабигатрана, апиксабана и ривароксабана, тем самым уменьшая их плазменную концентрацию, приводя к повышению риска тромбоэмбологических осложнений<sup>13</sup> [12].

#### Фармакодинамические взаимодействия

Вальпроевая кислота относится к одним из самых широко применяемых противосудорожных препаратов. При этом наиболее часто регистрируемый побочный эффект данного препарата – кровотечения. Отмечено, что вальпроевая кислота может нарушать гемостаз, включая тромбоцитопению, дисфункцию тромбоцитов, снижение уровня фибриногена и фактора фон Виллебранда в плазме. Совместный прием вальпроевой кислоты и препаратов, влияющих на систему гемостаза (антиагреганты, антикоагулянты, НПВС), в частности ПОАК, может привести к значительному увеличению риска кровотечений [15].

<sup>13</sup> Prescription Drug Information, Interactions & Side Effects. Available at: <https://www.drugs.com>.

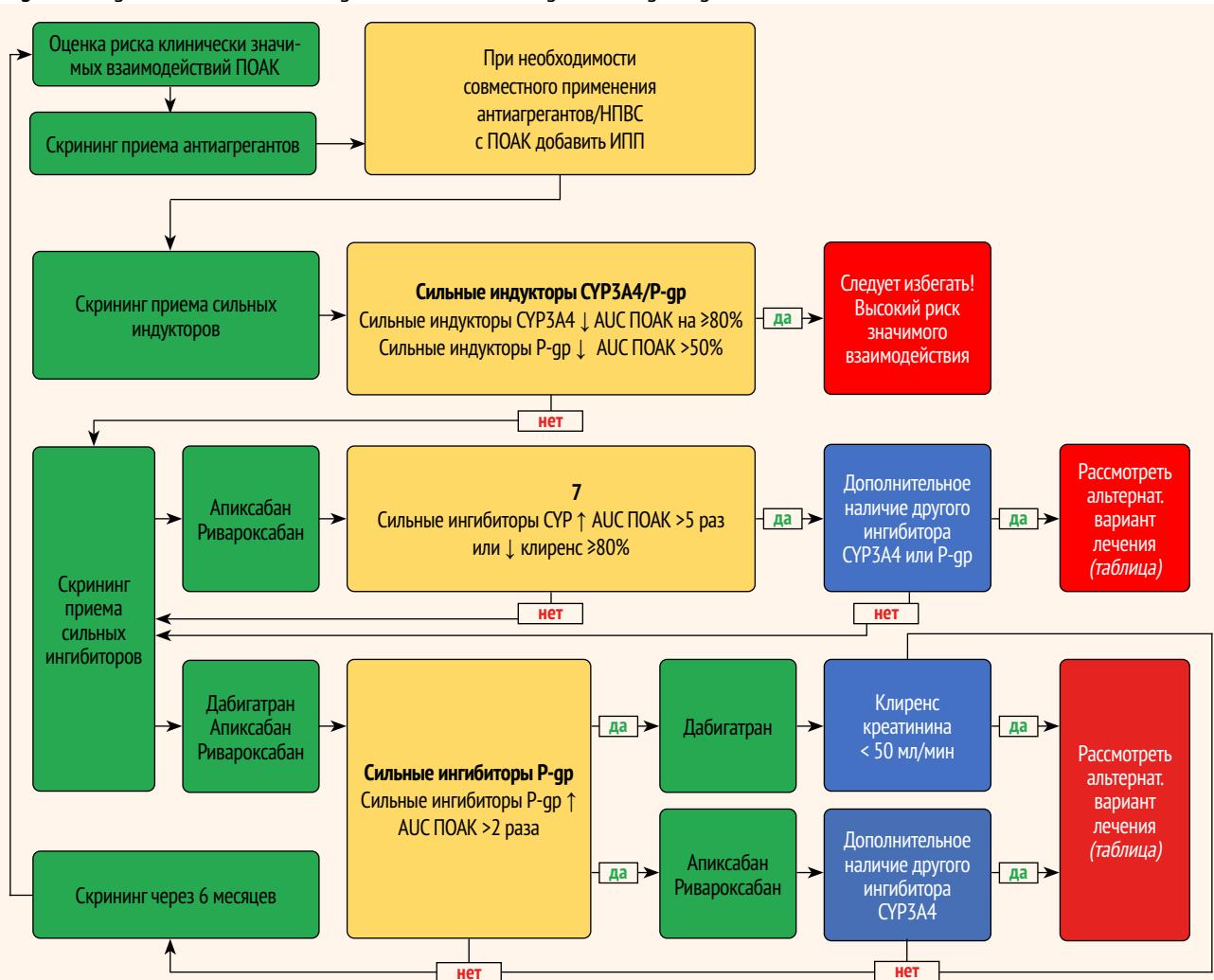
#### Межлекарственные взаимодействия пероральных антикоагулянтов и препаратов для лечения COVID-19

**Моноклональные тела. Фармакокинетическое взаимодействие**

В настоящее время для лечения осложнений у пациентов с тяжелым и критическим течением COVID-19 рекомендовано применение тоцилизумаба, эффективность которого связана с тем, что моноклональные антитела, нацеленные на сигнальные пути IL-6, могут потенциально сдерживать воспалительный цитокиновый штурм. Тоцилизумаб селективно связывается и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы IL-6 (sIL-6R и mIL-6R) [23]. Интерлейкин-6 индуцирует подавление активности изофермента CYP3A4. Следовательно, тоцилизумаб, устраняя опосредованное IL-6-ингибирирование, может действовать как индуктор CYP3A4 и усиливать метаболизм ЛП, являющихся субстратами CYP3A4 [24].

При совместном применении препаратов группы моноклональных антител с ривароксабаном и апиксабаном ожидается снижение плазменной концентрации ПОАК, недостижение терапевтических концентраций и повышенное риска тромбоэмбологических осложнений [24, 25].

● Рисунок 8. Алгоритм скрининга значимых межлекарственных взаимодействий пероральных антикоагулянтов  
● Figure 8. Algorithm to screen for significant oral anticoagulant drug-drug interactions



● **Таблица.** Взаимодействия пероральных антикоагулянтов с лекарственными препаратами и рекомендации по их совместному применению

● **Table.** Oral anticoagulant interactions with drugs and recommendations for their combined use

ПОАК	Назначаемый ЛП	Механизм взаимодействия	Рекомендации	Клиническая значимость взаимодействия
ПОАК	Апалутамид	Сильный индуктор CYP3A4	Избегать комбинации	Высокая степень значимости
	Карbamазепин	Сильный индуктор CYP3A4	Избегать комбинации	Высокая степень значимости
	Энзалутамид	Сильный индуктор CYP3A4	Избегать комбинации	Высокая степень значимости
	Фенитоин	Сильный индуктор CYP3A4	Избегать комбинации	Высокая степень значимости
	Рифампицин	Сильный индуктор CYP3A4	Избегать комбинации	Высокая степень значимости
	Ритонавир	Сильный ингибитор CYP3A4/P-grp	Избегать комбинации	Высокая степень значимости
	Экстракт зверобоя	Сильный индуктор CYP3A4	Ограничение <4/сут	Низкая степень значимости
	Сок грейпфрута	Сильный ингибитор CYP3A4	Ограничение до 200 мл	Низкая степень значимости
Апиксабан	Дронедарон	Сильный ингибитор P-grp и умеренный ингибитор CYP3A4	Риск развития кровотечения, контроль	Низкая степень значимости
	Циклоспорин	Сильный ингибитор CYP3A4/P-grp	Допустимая комбинация; контроль развития кровотечения	Низкая степень значимости
	Итраконазол	Сильный ингибитор P-grp и умеренный ингибитор CYP3A4	Рассмотреть альтернативу; при необходимости совместного применения – снижение дозы на 50% от исходной	Высокая степень значимости
	Кетоконазол	Сильный ингибитор P-grp и умеренный ингибитор CYP3A4	Рассмотреть альтернативу; при необходимости совместного применения – снижение дозы на 50% от исходной	Высокая степень значимости
	Нефазодон	Сильный ингибитор CYP3A4	Допустимая комбинация, если нет дополнительного ингибитора; если есть – требуется снижение дозы апиксабана на 50% от исходной	Низкая степень значимости
	Позаконазол	Сильный ингибитор CYP3A4	Допустимая комбинация, если нет дополнительного ингибитора; в другом случае требуется снижение дозы апиксабана на 50% от исходной	Низкая степень значимости
	Ингибиторы протеаз: • кобицистат • индинавир • нелфинавир • саквинавир	Сильные ингибиторы CYP3A4	Допустимая комбинация, если нет другого ингибитора; в другом случае требуется снижение дозы апиксабана на 50% от исходной	Низкая степень значимости
	Ингибиторы тирозин-киназы	Сильные ингибиторы CYP3A4	Допустимая комбинация, если нет дополнительного ингибитора; если есть – требуется снижение дозы апиксабана на 50% от исходной	Низкая степень значимости
	Верапамил	Сильный ингибитор P-grp и умеренный ингибитор CYP3A4	Допустимая комбинация, если нет дополнительного ингибитора	Низкая степень значимости
	Вориконазол	Сильный ингибитор CYP3A4	Допустимая комбинация, если нет дополнительного ингибитора; в другом случае требуется снижение дозы апиксабана на 50% от исходной	Низкая степень значимости
Дабигатран	Амиодарон	Ингибитор P-grp	Рекомендовано применение амиодарона через 2 ч после дабигатрана	Низкая степень значимости
	Циклоспорин	Сильный ингибитор P-grp	Избегать комбинации	Высокая степень значимости
	Дронедарон	Ингибитор P-grp	Рекомендовано применение дронедарона через 2 ч после дабигатрана при клиренсе креатинина > 50 мл/мин; у пациентов с клиренсом креатинина < 50 мл/мин – снижение дозы до 75 мг reg os 2 р/сут; при клиренсе креатинина < 30 мл/мин – избегать применения	Высокая степень значимости

- **Таблица (окончание).** Взаимодействия пероральных антикоагулянтов с лекарственными препаратами и рекомендации по их совместному применению  
 ● **Table (ending).** Oral anticoagulant interactions with drugs and recommendations for their combined use

ПОАК	Назначаемый ЛП	Механизм взаимодействия	Рекомендации	Клиническая значимость взаимодействия
Дабигатран	Кетоконазол	Сильный ингибитор Р-grp	Рассмотреть альтернативу; в случае если это невозможно – снижение дозы до 75 мг per os 2 р/сут у пациентов с клиренсом креатинина < 50 мл/мин; при клиренсе < 30 мл/мин – избегать применения	Высокая степень значимости
	Лапатиниб	Сильный ингибитор Р-grp	Избегать комбинации	Высокая степень значимости
	Тикагрелор	Ингибитор Р-grp	Рекомендовано применение тикагрелора через 2 ч после дабигатрана	Низкая степень значимости
	Верапамил	Ингибитор Р-grp	Рекомендовано применение дабигатрана за 2 ч до верапамила	Низкая степень значимости
Риварок-сабан	Амиодарон	Слабый ингибитор CYP3A4/Р-grp	Риск развития кровотечения, контроль	Низкая степень значимости
	Циклоспорин	Сильный ингибитор CYP3A4/Р-grp	Допустимая комбинация с учетом клиренса креатинина не менее 50 мл/мин	Низкая степень значимости
Риварок-сабан	Дронедарон	Сильный ингибитор Р-grp и умеренный ингибитор CYP3A4	Допустимая комбинация с учетом клиренса креатинина не менее 80 мл/мин; если клиренс креатинина < 80 мл/мин – рассмотреть альтернативу	Высокая степень значимости
	Итраконазол	Сильный ингибитор Р-grp и умеренный ингибитор CYP3A4	Избегать комбинации	Высокая степень значимости
	Кетоконазол	Сильный ингибитор Р-grp и умеренный ингибитор CYP3A4	Избегать комбинации	Высокая степень значимости
	Лапатиниб	Сильный ингибитор Р-grp	Избегать комбинации	Высокая степень значимости
	Нефазодон	Сильный ингибитор CYP3A4	Допустимая комбинация, если нет дополнительного ингибитора; если есть – избегать комбинации	Низкая степень значимости
	Позаконазол	Сильный ингибитор CYP3A4	Допустимая комбинация, если нет дополнительного ингибитора; если есть – избегать комбинации	Низкая степень значимости
	Ингибиторы протеаз: • кобицистат • индинавир • нелфинавир • саквинавир	Сильные ингибиторы CYP3A4	Допустимая комбинация, если нет дополнительного ингибитора; в другом случае – избегать	Высокая степень значимости
	Ингибиторы тирозин-киназы	Сильные ингибиторы CYP3A4	Допустимая комбинация, если нет дополнительного ингибитора; если есть – рассмотреть альтернативу	Высокая степень значимости
	Верапамил	Сильный ингибитор Р-grp и умеренный ингибитор CYP3A4	Допустимая комбинация при клиренсе креатинина не менее 80 мл/мин; в другом случае рекомендовано применение дилтиазема	Низкая степень значимости
	Вориконазол	Сильный ингибитор CYP3A4	Допустимая комбинация, если нет дополнительного ингибитора; в другом случае – избегать комбинаций	Низкая степень значимости

- **Рисунок 9.** Когда стоит задуматься о терапевтическом лекарственном мониторинге?  
 ● **Figure 9.** When is it time to consider therapeutic drug monitoring?



Несмотря на то что метаболизм дабигатрана не зависит от CYP3A4, он является субстратом Р-grp. Существует риск клинически значимого взаимодействия между тоцилизумабом и дабигатраном в результате индуцированного тоцилизумабом повышения активности Р-grp, увеличения экскреции дабигатрана и снижения его клинической эффективности[25].

**Рекомендации.** При невозможности отмены препаратов группы моноклональных антител необходимо рассмотреть возможность замены ПОАК на низкомолекулярные гепарины (НМГ).

#### Глюкокортикоиды. Фармакокинетическое взаимодействие

Механизм действия глюкокортикоидов (ГКС) при цитокиновом штурме связан с блокированием синтеза широкого спектра провоспалительных медиаторов, увеличение концентрации которых в рамках цитокинового штурма ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при COVID-19 и риском развития острого респираторного дистресс-синдрома и сепсиса. Учитывая, что дексаметазон является индуктором CYP3A4 и Р-grp, его совместный прием с ПОАК приведет к повышению метаболизма и экскреции антикоагулянтов, снижению плазменной концентрации и, соответственно, клинической неэффективности и повышению риска тромбоэмбологических осложнений<sup>14</sup>.

**Рекомендации.** В качестве альтернативы ПОАК стоит рассмотреть НМГ.

<sup>14</sup> Liverpool COVID-19 Interactions. Available at: <https://www.covid19-druginteractions.org>.

## ПОЛИПРАГМАЗИЯ. ЧТО ДЕЛАТЬ?

- Оценить вероятность и значимость лекарственного взаимодействия (рис. 8, табл.) [26]
- Сравните степень такого взаимодействия для препаратов с аналогичными показаниями
- Обсудите возможность замены со специалистом, назначившим эти средства
- Консультация клинического фармаколога (вопрос о терапевтическом лекарственном мониторинге (рис. 9) [26]
- Обсудите с пациентом риски совместного приема ПОАК и препаратов, изменяющих их фармакологические эффекты.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многочисленные фармакоэпидемиологические исследования установили, что полипрагмазия является основным фактором риска развития нежелательных лекарственных реакций у больных пожилого и старческого возраста. Для более эффективного и безопасного использования ПОАК рекомендовано оценить риски совместного приема ПОАК и препаратов, изменяющих их фармакологические эффекты, и по возможности скорректировать лекарственную терапию, что может потребовать консультации врача – клинического фармаколога.

Поступила / Received 05.08.2022

Поступила после рецензирования / Revised 31.08.2022

Принята в печать / Accepted 02.09.2022

## Список литературы / References

1. Payne R.A. The Epidemiology of Polypharmacy. *Clin Med (Lond)*. 2016;16(5):465–469. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-5-465>.
2. Foerster K.I., Hermann S., Mikus G., Haeferli W.E. Drug-Drug Interactions with Direct Oral Anticoagulants. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59(8):967–980. <https://doi.org/10.1007/s40262-020-00879-x>.
3. Leelakanok N., Holcombe A.L., Lund B.C., Gu X., Schweizer M.L. Association between Polypharmacy and Death: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2017;57(6):729–738.e10. <https://doi.org/10.1016/j.japh.2017.06.002>.
4. Franco Morena A.I., Martín Díaz R.M., García Navarro M.J. Direct Oral Anticoagulants: An Update. *Med Clin (Barc)*. 2018;151(5):198–206. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.11.042>.
5. Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Платонова Е.В., Горбунов В.М., Романчук С.В., Назарова О.А. и др. Оценка эффективности вакцинопрофилактики гриппа по данным проспективного контроля у лиц, находящихся под диспансерным наблюдением по поводу болезней системы кровообращения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;(6):703–710. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-703-710>.
6. Boytsov S.A., Loukianov M.M., Platonova E.V., Gorbunov V.M., Romanchuk S.V., Nazarova O.A. et al. Efficiency of Influenza Vaccination in Patients with Circulatory System Diseases under Dispensary Observation in Outpatient Clinics: Prospective Followup Monitoring Data. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;(6):703–710. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-703-710>.
7. Murphy J.E. *Clinical Pharmacokinetics*. 2017. 429 p.
8. Eriksson B.I., Quinlan D.J., Weitz J.I. Comparative Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Oral Direct Thrombin and Factor Xa Inhibitors in Development. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(1):1–22. <https://doi.org/10.2165/0003088-200948010-00001>.
9. Gong I.Y., Kim R.B. Importance of Pharmacokinetic Profile and Variability as Determinants of Dose and Response to Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban. *Can J Cardiol*. 2013;29(7 Suppl):S24–33. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2013.04.002>.
10. Gerk P.M., Sara E. Rosenthal. *Basic Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: An Integrated Textbook and Computer Simulations*. Hoboken NJ: John Wiley & Sons, Inc.; 2011. 430 p.
11. Holm J., Mannheimer B., Malmström R.E., Eliasson E., Lindh J.D. Bleeding and Thromboembolism Due to Drug-Drug Interactions with Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants-a Swedish, Register-Based Cohort Study in Atrial Fibrillation Outpatients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(3):409–419. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-03015-7>.
12. Hakeam H.A., Al-Sanea N. Effect of Major Gastrointestinal Tract Surgery on the Absorption and Efficacy of Direct Acting Oral Anticoagulants (DOACs). *J Thromb Thrombolysis*. 2017;43(3):343–351. <https://doi.org/10.1007/s11239-016-1465-x>.
13. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., Albaladejo P., Antz M., Desteghe L. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330–1395. <https://doi.org/10.1093/euroheart/ehy136>.
14. Булаев В.М., Ших Е.В., Сычев Д.А. *Безопасность и эффективность лекарственных растений*. М.; 2013. 270 с.
15. Bulaev V.M., Shikh E.V., Sychev D.A. *Safety and efficacy of medicinal plants*. Moscow; 2013. 270 p. (In Russ.)
16. Pai M.P., Momary K.M., Rodvold K.A. Antibiotic Drug Interactions. *Med Clin North Am*. 2006;90(6):1223–1255. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2006.06.008>.
17. Hu J., Xiao Y.-H., Zheng Y., Lai Y.-X., Fang X.-L., Fang Q. Clinical Characteristics and Risk Factors of Tigecycline-Associated Hypofibrinogenaemia in Critically Ill Patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;76(7):913–922. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-02860-w>.
18. Shorr A.F., Lodise T.P., Corey G.R., De Anda C., Fang E., Das A.F., Prokocimer P. Analysis of the Phase 3 ESTABLISH Trials of Tedizolid versus Linezolid in Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(2):864–871. <https://doi.org/10.1128/AAC.03688-14>.
19. Abdul-Aziz M.H., Alffenrauer J.-W.C., Bassetti M., Bracht H., Dimopoulos G., Marriott D. et al. Antimicrobial Therapeutic Drug Monitoring in Critically Ill Adult Patients: A Position Paper. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1127–1153. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06050-1>.
20. Bhatt D.L., Scheiman J., Abraham E.M., Chan F.K.L., Furberg C.D. et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2008;118(18):1894–1909. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191087>.
21. Zhang Y., Souverein P.C., Gardarsdóttir H., van den Ham H.A., Maitland-van der Zee A.-H., de Boer A. Risk of Major Bleeding among Users of Direct Oral Anticoagulants Combined with Interacting Drugs: A Population-Based Nested Case-Control Study. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(6):1150–1164. <https://doi.org/10.1111/bcp.14227>.

20. Sepehri Shamloo A., Dagres N., Hindricks G. 2020 ESC guidelines on atrial fibrillation: Summary of the most relevant recommendations and innovations. *Herz*. 2021;46(1):28–37. <https://doi.org/10.1007/s00059-020-05005-y>.
21. Smith K. Mental Health: A World of Depression. *Nature*. 2014;515(7526):181. <https://doi.org/10.1038/515180a>.
22. Nicolussi S., Drewe J., Butterweck V., Meyer Zu Schwabedissen H.E. Clinical relevance of St. John's wort drug interactions revisited. *Br J Pharmacol*. 2020;177(6):1212–1226. <https://doi.org/10.1111/bph.14936>.
23. Cortegiani A., Ippolito M., Greco M., Granone V., Protti A., Gregoretti C. et al. Rationale and Evidence on the Use of Tocilizumab in COVID-19: A Systematic Review. *Pulmonology*. 2021;27(1):52–66. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.07.003>.
24. Testa S., Prandoni P., Paoletti O., Morandini R., Tala M., Dellanoce C. et al. Direct Oral Anticoagulant Plasma Levels' Striking Increase in Severe COVID-19 Respiratory Syndrome Patients Treated with Antiviral Agents: The Cremona Experience. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1320–1323. <https://doi.org/10.1111/jth.14871>.
25. Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D., Chuich T., Dreyfus I., Driggin E. et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up. *JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol*. 2020;75(23):2950–2973. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>.
26. Mar P.L., Gopinathannair R., Gengler B.E., Chung M.K., Perez A., Dukes J. et al. Drug Interactions Affecting Oral Anticoagulant Use. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2022;15(6):e007956. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.121.007956>.

**Вклад авторов:**

Концепция статьи – Сычев И.Н., Сычев Д.А., Мирзаев К.Б.

Написание текста – Растворова Т.Д., Стригункова Е.В., Габриелян Д.А., Федина Л.В.

Обзор литературы – Растворова Т.Д., Стригункова Е.В., Габриелян Д.А., Федина Л.В.

Перевод на английский язык – Федина Л.В.

Редактирование – Сычев И.Н., Сычев Д.А., Мирзаев К.Б.

Утверждение окончательного варианта статьи – Сычев И.Н., Сычев Д.А., Мирзаев К.Б.

**Contribution of authors:**

Concept of the article – Igor N. Sychev, Dmitry A. Sychev, Karin B. Mirzaev

Text development – Tatiana D. Rastvorova, Eugeniya V. Strigunkova, David A. Gabrielyan, Ludmila V. Fedina

Literature review – Tatiana D. Rastvorova, Eugeniya V. Strigunkova, David A. Gabrielyan, Ludmila V. Fedina

Translation into English – Ludmila V. Fedina

Editing – Igor N. Sychev, Dmitry A. Sychev, Karin B. Mirzaev

Approval of the final version of the article – Igor N. Sychev, Dmitry A. Sychev, Karin B. Mirzaev

**Информация об авторах:**

**Сычев Игорь Николаевич**, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; заведующий отделением клинической фармакологии, Городская клиническая больница имени С.С. Юдина; 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-2970-3442>; sychevigor@mail.ru

**Федина Людмила Владимировна**, аспирант кафедры клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; врач – клинический фармаколог отделения клинической фармакологии; Городская клиническая больница имени С.С. Юдина; 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-6417-9535>; fedina201368@gmail.com

**Габриелян Давид Авакович**, ординатор кафедры клинической фармакологии и терапии, Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4413-154X>; drphypo@gmail.com

**Растворова Татьяна Дмитриевна**, ординатор кафедры клинической фармакологии и терапии, Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-4606-4507>; rastvorova.tatiana.d@gmail.com

**Стригункова Евгения Владимировна**, ординатор кафедры клинической фармакологии и терапии, Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4431-248X>; strigunkova.eva@gmail.com

**Мирзаев Карин Бадавиевич**, д.м.н., проректор по научной работе и инновациям, Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>; karin05doc@yandex.ru

**Сычев Дмитрий Алексеевич**, академик РАН, д.м.н., профессор, ректор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии, Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>; dmitry.alex.sychev@gmail.com

**Information about the authors:**

**Igor N. Sychev**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Head of Clinical Pharmacology Department, Yudin City Clinical Hospital; 4, Kolomensky Proezd, Moscow, 115446, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2970-3442>; sychevigor@mail.ru

**Ludmila V. Fedina**, Postgraduate Student of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Clinical Pharmacologist of the Department of Clinical Pharmacology; Yudin City Clinical Hospital; 4, Kolomensky Proezd, Moscow, 115446, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6417-9535>; fedina201368@gmail.com

**David A. Gabrielyan**, Resident of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4413-154X>; drphypo@gmail.com

**Tatiana D. Rastvorova**, Resident of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4606-4507>; rastvorova.tatiana.d@gmail.com

**Eugeniya V. Strigunkova**, Resident of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4431-248X>; strigunkova.eva@gmail.com

**Karin B. Mirzaev**, Dr. Sci. (Med.), Vice-Rector for Research and Innovation, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>; karin05doc@yandex.ru

**Dmitry A. Sychev**, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>; dmitry.alex.sychev@gmail.com

# Влияние терапии фосфат-связывающими препаратами на уровень FGF-23 у дialisных пациентов

**А.Р. Ринд**, <https://orcid.org/0000-0002-0691-8264>, [anastasiia.rind@gmail.com](mailto:anastasiia.rind@gmail.com)

**А.М. Есаян**, <https://orcid.org/0000-0002-7202-3151>, [essaian.ashot@gmail.com](mailto:essaian.ashot@gmail.com)

**М.И. Зарайский**, <https://orcid.org/0000-0002-7605-4369>, [mzaraiski@yandex.ru](mailto:mzaraiski@yandex.ru)

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

## Резюме

**Введение.** Фактор роста фибробластов 23-го типа (FGF-23) подавляет реабсорбцию фосфатов и синтез гормона витамина Д в почках. Известна связь уровня FGF-23 и сывороточного фосфата, а также прямая корреляция между гиперфосфатемией и риском сердечно-сосудистых событий.

**Цель.** Оценить ассоциации между уровнями FGF-23 в сыворотке крови с показателями костно-минерального обмена у пациентов на заместительной почечной терапии (ЗПТ) гемо- и перitoneальным дialisом, получающих и не получающих фосфат-связывающие препараты.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 65 пациентов, из которых 43 получали терапию программным гемодialisом, 22 – перitoneальным дialisом. Группу контроля составили 28 здоровых добровольцев, 21 пациент получал лечение фосфат-связывающими препаратами. Из всех пациентов, получающих лечение, направленное на коррекцию гиперфосфатемии, 15 получали препарат севеламера карбонат в течение более 1 мес. согласно назначению лечащего врача.

**Результаты.** У находящихся на хроническом гемодialisе пациентов увеличение концентрации FGF-23 в сыворотке крови коррелировало с продолжительностью пребывания на дialisе ( $r_s = 0,765$ ;  $p = 0,04$ ). Нами была выявлена прямая корреляция между концентрациями в сыворотке крови FGF-23 и неорганического фосфора ( $r_s = 0,54$ ;  $p = 0,03$ ). В группе больных, получающих севеламера карбонат, отмечены более низкие уровни FGF-23 ( $12,4 \pm 5,9$ ) в отличие от группы, не получавшей данный препарат ( $23 \pm 7,3$ ;  $p = 0,003$ ) и ПТГ ( $110 \pm 27$  нг/мл, в группе, не получавшей препарат, –  $340 \pm 15$ ;  $p = 0,01$ ).

**Выводы.** Уровень FGF-23 прямо коррелировал с «дialisным стажем», уровнем паратормона. Применение фосфат-связывающих препаратов, в частности севеламера карбоната, ассоциируется с более низкими уровнями FGF-23 и ПТГ.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, дialis, минерально-костный обмен, ФРФ-23, паратормон

**Благодарности:** авторы выражают благодарность заведующему лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра Минздрава РФ по молекулярной медицине С.В. Лапину и А.В. Мазинг за помощь в проведении лабораторных исследований.

**Для цитирования:** Ринд А.Р., Есаян А.М., Зарайский М.И. Влияние терапии фосфат-связывающими препаратами на уровень FGF-23 у дialisных пациентов. *Медицинский совет*. 2022;16(17):65–68. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-65-68>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Effect of phosphate binder therapy on FGF-23 levels in dialysis patients

**Anastasiia R. Rind**, <https://orcid.org/0000-0002-0691-8264>, [anastasiia.rind@gmail.com](mailto:anastasiia.rind@gmail.com)

**Ashot M. Essayan**, <https://orcid.org/0000-0002-7202-3151>, [essaian.ashot@gmail.com](mailto:essaian.ashot@gmail.com)

**Mikhail I. Zaraiskii**, <https://orcid.org/0000-0002-7605-4369>, [mzaraiski@yandex.ru](mailto:mzaraiski@yandex.ru)

First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

## Abstract

**Introduction.** Fibroblast growth factor type 23 (FGF-23) inhibits phosphate reabsorption and vitamin D hormone synthesis in the kidneys. There is a known relationship between FGF-23 levels and serum phosphate, as well as a direct correlation between hyperphosphatemia and the risk of cardiovascular events.

**Aim.** To evaluate associations between serum FGF-23 levels and bone and mineral metabolism in patients on renal replacement therapy (RRT) with hemo- and peritoneal dialysis, receiving and not receiving phosphate binders.

**Materials and methods.** The study included 65 patients, of which 43 received maintenance hemodialysis treatment (HD), and 22 – peritoneal dialysis (PD). The control group consisted of 28 healthy volunteers.

**Results.** The increase in the concentration of FGF-23 in the blood serum in patients on maintenance HD correlated with the vintage of dialysis treatment ( $r_s = 0,765$ ;  $p = 0,04$ ). The positive correlation was found between the serum concentrations of FGF-23 and inorganic phosphorus ( $r_s = 0,54$ ;  $p = 0,03$ ). The serum level of FGF-23 positively correlated with the serum PTH level ( $r_s = 0,5$ ;  $p = 0,01$ ). In patients receiving sevelamer carbonate levels of FGF-23 was lower, than in control group ( $12,4 \pm 5,9$ , and  $23 \pm 7,3$ , respectively;  $p = 0,003$ ), as well as PTH ( $110 \pm 27$  ng/mL, and  $340 \pm 15$ , respectively;  $p = 0,01$ ). **Conclusions.** The level of FGF-23 in dialysis patients directly correlated with the serum level of PTH and “dialysis vintage”. The use of phosphate binders, in particular sevelamer carbonate, positively affects the expression of FGF-23 and PTH in dialysis patients.

**Keywords:** chronic kidney disease, bone mineral metabolism, FGF-23, dialysis, parathormone

**Acknowledgements:** the authors wish to express their gratitude to S.V. Lapin, Head of Diagnostic Autoimmune Diseases Laboratory, Scientific and Methodological Centre for Molecular Medicine of the Ministry of Health Care of the Russian Federation, and A.V. Mazing for their assistance in conducting laboratory studies.

**For citation:** Rind A.R., Essaian A.M., Zaraiskii M.I. Effect of phosphate binder therapy on FGF-23 levels in dialysis patients. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(17):65–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-65-68>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [1, 2]. Нарушения минерального обмена, такие как гиперфосфатемия и дефицит витамина D, часто встречаются у пациентов с ХБП и тесно связаны с повышенным риском летальности [3]. FGF-23 регулирует метаболизм фосфатов и витамина D благодаря своему сильному фосфатурическому действию и ингибиции активности 1 $\alpha$ -гидроксилазы витамина D в проксимальных канальцах почек [4]. Уровень FGF-23 в плазме увеличивается по мере прогрессирования ХБП [5, 6]. В то же время чувствительность к FGF-23 снижается по мере уменьшения числа интактных нефронов [7]. На поздних стадиях ХБП повышение уровня FGF-23 не приводит к дальнейшему увеличению фракционной экскреции фосфатов с мочой, что приводит к значимой гиперфосфатемии [8].

Исследование C. Faul et al. [9] показало, что повышенный уровень циркулирующего FGF-23 индуцирует развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) посредством прямого воздействия на кардиомиоциты. Исследование A. Adema et al. [10] показало, что увеличение FGF-23 приводит к повышенному поглощению натрия клетками дистальных канальцев, что сопряжено с развитием объем-зависимой гипертензии и формированием гипертрофии миокарда. Недавние наблюдения согласуются с гипотезой о том, что FGF-23 может оказывать патологическое воздействие на сердечно-сосудистую систему [11, 12], в частности, за счет развития осложнений, связанных с перегрузкой объемом, в большей степени, чем атеросклеротическими явлениями [13]. Основными терапевтическими тактиками с целью снижения FGF-23 являются диетическое ограничение фосфатов и терапия фосфат-связывающими препаратами.

В нашей работе мы попытались проанализировать уровень FGF-23 и основные показатели минерально-костного обмена у пациентов на разных видах заместительной почечной терапии (ЗПТ), получающих севеламер карбонат.

**Цель** исследования: оценить ассоциации между уровнями FGF-23 в сыворотке крови с показателями минерально-костного обмена у пациентов на ЗПТ гемо- и перitoneальным диализом, получающих и не получающих фосфат-связывающие препараты.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было обследовано 65 пациентов, из которых 43 получали терапию программным гемодиализом (ГД), 22 – перitoneальным диализом (ПД). Группу контроля составили 28 здоровых добровольцев. Критериями невключения в исследование были возраст младше 18 или старше 70 лет, сосудистый доступ для гемодиализа посредством перманентного катетера, сосудистого протеза, а также пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (злокачественные новообразования, болезни системы крови), предшествующая трансплантация почки, наличие активного инфекционного процесса, низкая комплаентность пациента.

У всех пациентов были изучены стандартные клинические анамнестические сведения: возраст, стаж на диализе, систолическое и диастолическое давление, рост, вес до процедуры диализа, параметры адекватности диализа.

Забор крови был осуществлен перед началом процедуры диализа, до подключения к диализному контуру.

Все биохимические параметры определяли на автоматическом биохимическом анализаторе.

Количественно *in vitro* определяли человеческий FGF-23 методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием стандартного набора (Human FGF-23 ELISA Kit, Millipore, США).

Измерение сывороточной концентрации интактного паратгормона (ПТГ) производилось иммунохемолюминесцентным методом по двум концептным фрагментам молекулы на анализаторе IMMULITE 2000 (Siemens, Германия).

Статистический анализ результатов выполняли с использованием пакета прикладных статистических программ Statisticav 12.0 (StatSoftInc, США). Результаты представлены как медиана [нижний – верхний квартиль]. Для попарного

сравнения использовали критерий Манна – Уитни для связанных групп, для оценки силы связи между изучаемыми переменными – коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлена общая характеристика обследованных пациентов.

У пациентов на ГД концентрация FGF-23 в сыворотке крови превышала таковую у лиц, находящихся на ПД (табл. 2).

У находящихся на ГД пациентов увеличение концентрации FGF-23 в сыворотке крови коррелировало с продолжительностью пребывания на диализе ( $r_s = 0,765$ ;  $p = 0,04$ ). Выявлена прямая корреляция между концентрациями в сыворотке крови FGF-23 и неорганического фосфора ( $r_s = 0,54$ ;  $p = 0,03$ ).

Уровень FGF-23 в сыворотке крови прямо коррелировал с содержанием ПТГ ( $r_s = 0,5$ ;  $p = 0,01$ ). В группе больных, получающих севеламера карбонат, отмечены более низкие уровни FGF-23 ( $12,4 \pm 5,9$ ) в отличие от группы, не получавшей данный препарат ( $23 \pm 7,3$ ;  $p = 0,003$ ) и ПТГ ( $110 \pm 27$  и  $340 \pm 15$  нг/мл соответственно;  $p = 0,01$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Нарушение минерального обмена при хронической болезни почек (ХБП-МКН) способствует развитию вторичного гиперпаратиреоза, заболеваний кости и ведет к повышению кардиоваскулярной заболеваемости и летальности [14].

Гиперfosфатемия – один из основных факторов риска развития ХБП-МКН и высокого риска кардиоваскулярных заболеваний [15]. Не содержащие кальций фосфат-связывающие препараты, в частности, такие как

комплекс оксигидроксида железа и севеламера карбонат, известны своим действием относительно снижения риска развития неблагоприятных, в т. ч. фатальных, кардиоваскулярных исходов, снижения уровня FGF-23 [16].

Необходимо своевременно проводить коррекцию гиперфосфатемии и, соответственно, уменьшение FGF-23, учитывая прямое влияние последнего на кардиомиоциты и развитие гипертрофии миокарда левого желудочка (независимо от наличия или отсутствия артериальной гипертензии), а также потенцировать развитие кальцификации сосудов [17–19].

Известно, что фосфат-связывающий препарат, севеламера карбонат, обладает плейотропными эффектами на параметры, связанные с сердечно-сосудистым риском: улучшение эндотелиальной и/или сосудистой функции, замедление сосудистой кальцификации, снижение уровня FGF-23, уменьшение количества провоспалительных и окислительных молекул [20, 21].

Нами было выявлено, что в группе больных, получающих севеламера карбонат, отмечены более низкие уровни FGF-23 и ПТГ.

При ХБП уровень FGF-23 прямо коррелирует с уровнем ПТГ, в отличие от нормы, когда имеется обратная зависимость, так как FGF-23 подавляет синтез и экспрессию ПТГ, что и было продемонстрировано в нашем исследовании [22].

В исследовании Chien-Te Lee была выявлена сильная корреляция между уровнем FGF-23 и выраженностю сосудистой кальцификации [23].

Уровень FGF-23 был достоверно выше у пациентов, находящихся на ЗПТ гемодиализом, чем в группе пациентов на ПД. Данный факт может быть объяснен большим стажем пациентов на терапии диализом, так как, сравнивая продолжительность заместительной почечной терапии и уровень FGF-23, была также получена прямая зависимость. Нельзя исключить также сохранение остаточной функции почек у пациентов на ПД [24, 25].

● Таблица 1. Общая характеристика обследованных пациентов

● Table 1. General characteristics of the examined patients

Показатель	Гемодиализ		Перitoneальный диализ		$p$
	N	Медиана [ИКР]	N	Медиана [ИКР]	
Возраст, лет	43	59,2 [49,0; 69,0]	22	52,7 [47,0; 62,0]	0,166
Длительность диализа, мес.	43	57,9 [26,0; 84,0]	22	37,3 [16,0; 52,0]	0,032
САД, мм рт. ст.	43	135,7 [100,0; 160,0]	22	130,2 [120,0; 138,0]	0,039
ДАД, мм рт. ст.	43	81,1 [60,9; 90,0]	22	80,2 [70,0; 85,0]	0,041
Рост, см	43	176,8 [162,0; 182,0]	22	168,9 [159,0; 178,0]	0,471

ИКР – интерквартильный размах.

● Таблица 2. Уровень FGF-23 в обследованных группах

● Table 2. FGF-23 level in the examined groups

Показатель	Количество пациентов	Медиана [ИКР]	количество пациентов	Медиана [ИКР]	$p$
FGF-23	43 гд	30,2 [15,0; 69,91]	22 пд	15,3 [1,86; 56,8]	0,022

## ВЫВОДЫ

Таким образом, на основании полученных данных можно констатировать, что у находящихся на программном гемодиализе пациентов увеличение концентрации FGF-23 в сыворотке крови коррелировало с продолжительностью пребывания на диализе.

Выявлена прямая корреляция между концентрациями в сыворотке крови FGF-23, ПТГ и неорганического фосфора.

В группе больных, получающих севеламера карбонат, отмечены более низкие уровни FGF-23 и ПТГ.



Поступила / Received 13.03.2022

Поступила после рецензирования / Revised 12.04.2022

Принята в печать / Accepted 14.04.2022

## Список литературы / References

- Wahl P, Wolf M. FGF23 in chronic kidney disease. *Adv Exp Med Biol.* 2012;728:107–125. [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0887-1\\_8](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0887-1_8).
- Bouma-de Krijger A, Vervloet M.G. Fibroblast growth factor 23: are we ready to use it in clinical practice? *J Nephrol.* 2020;33(3):509–527. <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00715-2>.
- Miyakawa H, Hsu H.H., Ogawa M, Akabane R, Miyagawa Y, Takemura N. Association between serum fibroblast growth factor-23 concentrations and blood calcium levels in chronic kidney disease cats with upper urolithiasis. *J Feline Med Surg.* 2022;1098612X221075278. <https://doi.org/10.1177/1098612X221075278>.
- Ramalho J, Petriollo E.M., Takeichi A.P.M., Moyses R.M.A., Titan S.M. Calcitriol and FGF-23, but neither PTH nor sclerostin, are associated with calcification in CKD. *Int Urol Nephrol.* 2019;51(10):1823–1829. <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02215-0>.
- Ринд А.Р., Есаин А.М., Зарайский М.И. Микро-РНК и показатели минерального обмена у диализных пациентов. *Клиническая нефрология.* 2022;1(1):22–26. <https://doi.org/10.18565/nephrology.2022.1.22-26>.  
Rind A.R., Essaian A.M., Zaraiski M.I. Mirnas and indicators of mineral metabolism in the population of dialysis patients. *Clinical Nephrology.* 2022(1):22–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/nephrology.2022.1.22-26>.
- Passariello L., Molinari A.M., Napoli C., Vietri M.T. Diagnostic utility of FGF-23 in mineral bone disorder during chronic kidney disease. *J Circ Biomark.* 2022;11:1–4. <https://doi.org/10.33393/jcb.2022.2328>.
- Bullen A.L., Katz R., Jotwani V., Garimella P.S., Lee A.K., Estrella M.M. et al. Biomarkers of Kidney Tubule Health, CKD Progression, and Acute Kidney Injury in SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) Participants. *Am J Kidney Dis.* 2021;78(3):361–368.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.01.021>.
- Arora A., Manocha R., Chaudhary R. Nephron index [urinary phosphate: serum fibroblast growth factor 23 ratio] – a marker for atherosclerosis in diabetic predialysis chronic kidney disease patients. *J Assoc Physicians India.* 2022;70(4):11–12.
- Yanucil C., Kentrup D., Campos I., Czaya B., Heitman K., Westbrook D. et al. Soluble α-klotho and heparin modulate the pathologic cardiac actions of fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2022;102(2):261–279. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.03.028>.
- Adema A.Y., de Jong M.A., de Borst M.H., ter Wee P.M., Vervloet M.G. Phosphate Binding Therapy to Lower Serum Fibroblast-Growth-Factor-23 Concentrations in Chronic Kidney Disease: Rationale and Study Design of the Sevelamer on FGF23 Trial (SoFT). *Nephron.* 2016;134:215–220. <https://doi.org/10.1159/000448184>.
- Ivey-Miranda J.B., Stewart B., Cox Z.L., McCallum W., Maulion C., Gleason O. et al. FGF-23 (Fibroblast Growth Factor-23) and Cardiorenal Interactions. *Circ Heart Fail.* 2021;14(11):e008385. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008385>.
- Roehm B., McAdams M., Hedayati S.S. Novel Biomarkers of Kidney Disease in Advanced Heart Failure: Beyond GFR and Proteinuria. *Curr Heart Fail Rep.* 2022;19(4):223–235. <https://doi.org/10.1007/s11897-022-00557-y>.
- Yanucil C., Kentrup D., Campos I., Czaya B., Heitman K., Westbrook D. et al. Soluble α-klotho and heparin modulate the pathologic cardiac actions of fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2022;102(2):261–279. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.03.028>.
- Milovanova L.Y., Taranova M.V., Milovanova S.Y., Kozlovskaya Lysenko L.V., Pasechnik A.I., Kozlov V.V. et al. Cardiovascular remodeling as a result of fibroblast growth factor-23 (FGF-23)/Klotho imbalance in patients with CKD. *Int Urol Nephrol.* 2022;54(7):1613–1621. <https://doi.org/10.1007/s11255-021-03046-8>.
- St Peter W.L., Wazny L.D., Weinhandl E.D. Phosphate-Binder Use in US Dialysis Patients: Prevalence, Costs, Evidence, and Policies. *Am J Kidney Dis.* 2018;71(2):246–253. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.09.007>.
- Oliveira R.B., Cancela A.L., Gracioli F.G., Dos Reis L.M., Draibe S.A., Cuppari L. et al. Early Control of PTH and FGF23 in Normophosphatemic CKD Patients: A New Target in CKD-MBD Therapy? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(2):286–291. <https://doi.org/10.2215/CJN.05420709>.
- Ivey-Miranda J.B., Stewart B., Cox Z.L., McCallum W., Maulion C., Gleason O. et al. FGF-23 (Fibroblast Growth Factor-23) and Cardiorenal Interactions. *Circ Heart Fail.* 2021;14(11):e008385.
- Vázquez-Sánchez S., Poveda J., Navarro-García J.A., González-Lafuente L., Rodríguez-Sánchez E., Ruilope L.M., Ruiz-Hurtado G. An Overview of FGF-23 as a Novel Candidate Biomarker of Cardiovascular Risk. *Front Physiol.* 2021;12:63260. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.63260>.
- Fedak D., Bigaj K., Sułowicz W., Czynnik wzrostu fibroblastów-23 (FGF-23). Część III. Zależności pomiędzy stężeniem FGF-23 a chorobowością i śmiertelnością sercowo-naczyniowa [Fibroblast growth factor-23 (FGF-23). Part III. Relationship between FGF-23 serum concentration and cardiovascular morbidity and mortality]. *Przegl Lek.* 2011;68(9):614–618. (In Polish) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22335012>.
- Neradova A., Wasilewski G., Prisco S., Leenders P., Caron M., Welting T. et al. Combining phosphate binder therapy with vitamin K2 inhibits vascular calcification in an experimental animal model of kidney failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(4):652–662. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab314>.
- Torres P.U., Troya M.I., Dauverge M., Bover J. Independent effects of parathyroid hormone and phosphate levels on hard outcomes in non-dialysis patients: food for thought. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(4):613–616. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab308>.
- de Alarcón R., Alburquerque-González B., Fernández-Valera Á., Molina-Núñez M., Alvarez Fernandez G., Consuegra-Sánchez L. et al. Pharmacogenetic role of vitamin D-binding protein and vitamin D receptor polymorphisms in the treatment response of dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(4):792–795. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab353>.
- Lee C.T., Lee Y.T., Tain Y.L., Ng H.Y., Kuo W.H. Circulating microRNAs and vascular calcification in hemodialysis patients. *J Int Med Res.* 2019;47(7):2929–2939. <https://doi.org/10.1177/0300060519848949>.
- Есаин А.М., Ринд А.Р. Роль приверженности пациентов в лечении гиперфосфатемии при хронической болезни почек. *Клиническая нефрология.* 2020;2(2):84–95. <https://doi.org/10.18565/nephrology.2020.2.84-95>.  
Essaian A.M., Rind A.R. The role of patient's adherence in the treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease. *Clinical Nephrology.* 2020;2(2):84–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/nephrology.2020.2.84-95>.
- Marrón B., Remón C., Pérez-Fontán M., Quirós P., Ortiz A. Benefits of preserving residual renal function in peritoneal dialysis. *Kidney Int Suppl.* 2008;(108):42–51. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002600>.

## Информация об авторах:

**Ринд Анастасия Рауфовна**, аспирант кафедры нефрологии и диализа, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; anastasiia.rind@gmail.com

**Есаин Ашот Мовсесович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нефрологии и диализа, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; essaian.ashot@gmail.com

**Зарайский Михаил Игоревич**, д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; mzaraiski@yandex.ru

## Information about the authors:

**Anastasiia R. Rind**, Postgraduate Student of the Department of Nephrology and Dialysis, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; anastasiia.rind@gmail.com

**Ashot M. Essaian**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Nephrology and Dialysis, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; essaian.ashot@gmail.com

**Mikhail I. Zaraiskii**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; mzaraiski@yandex.ru

# Возможности медикаментозной коррекции состояния магистральных артерий и микроциркуляции у больных хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких

М.Е. Стациенко<sup>✉</sup>, <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

**Введение.** Пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) все чаще встречаются в клинической практике врача. Коморбидность ХСН и ХОБЛ способствует высокой смертности таких пациентов. Терапия, которая назначается пациентам с ХСН и ХОБЛ, не всегда может оказывать положительное влияние на состояние сосудов. В связи с этим исследователи стали обращать внимание на препараты, которые благоприятно действуют на сосуды, не ухудшая при этом течение ХСН и ХОБЛ. Одним из таких препаратов является мельдоний.

**Цель исследования** – изучить влияние мельдония в составе комплексной терапии на жесткость магистральных артерий и микроциркуляцию у пациентов с ХСН и ХОБЛ.

**Материалы и методы.** В открытое рандомизированное исследование были включены 60 пациентов в возрасте 45–70 лет с ХСН II–III стадии II–III функционального класса (клинические рекомендации РКО, ОССН, 2020) и ХОБЛ I–III степени ограничения воздушного потока (классификация GOLD, 2021) вне обострения. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа – основная ( $n = 30$ ) с ХСН и ХОБЛ – принимала в составе комплексной терапии мельдоний в дозировке 1000 мг/сут, 2-я группа – контрольная ( $n = 30$ ) – находилась на терапии ХСН и ХОБЛ только базисными препаратами. Период наблюдения – 12 нед.

**Результаты.** После 12-недельной терапии с включением мельдония в комплексное лечение пациентов с ХСН и ХОБЛ отмечено снижение ригидности магистральных артерий, улучшение регуляции и показателей микроциркуляции, увеличение частоты встречаемости нормоциркуляторного типа микроциркуляции.

**Выводы.** Установлено достоверное благоприятное действие комплексной терапии с включением мельдония на состояние магистральных артерий и микроциркуляцию у больных ХСН и ХОБЛ, что позволяет рекомендовать применение мельдония у такой категории пациентов.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, жесткость сосудов, микроциркуляция, мельдоний

---

**Для цитирования:** Стациенко М.Е., Туркина С.В., Лопушкова Ю.Е. Возможности медикаментозной коррекции состояния магистральных артерий и микроциркуляции у больных хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких. *Медицинский совет*. 2022;16(16):70–78. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-70-78>.

---

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Possibilities of drug correction of the state of the main arteries and microcirculation in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease

Mikhail E. Statsenko<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>, mestatsenko@rambler.ru

Svetlana V. Turkina, <https://orcid.org/0000-0002-8844-2465>, turkina.vlg@gmail.com

Yulia 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

**Introduction.** Patients with chronic heart failure (CHF) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are increasingly found in the clinical practice. The comorbidity of CHF and COPD promotes high mortality in such patients. Therapy that is prescribed to patients with CHF and COPD may not always have a positive effect on the condition of blood vessels. In this regard, researchers began to pay attention to drugs that have a beneficial effect on blood vessels, without worsening the course of CHF and COPD, one of which is meldonium.

**The purpose of the study.** To study the effect of meldonium as part of complex therapy on arterial stiffness and microcirculation in patients with CHF and COPD.

**Materials and methods.** The open randomized study included 60 patients with CHF IIA stage, II–III functional class (clinical recommendations of RKO, OSSN 2020) and COPD of the I–III degree of airflow restriction (classification GOLD 2021) without exacerbation. The patients were divided into 2 groups: the 1<sup>st</sup> group – the main group ( $n = 30$ ) with CHF and COPD, which was prescribed meldonium as part of complex therapy at a dosage of 1000 mg/day, the 2<sup>nd</sup> group – the control group ( $n = 30$ ) was on therapy only with basic drugs of CHF and COPD. The observation period is 12 weeks.

**Results.** As a result of 12 weeks of therapy with the inclusion of meldonium in the complex therapy of patients with CHF and COPD, a decrease in the stiffness of the main arteries, an improvement in the regulation and parameters of microcirculation, an increase in the frequency of occurrence of the normocirculatory type of microcirculation were noted.

**Conclusions.** A significant useful effect of complex therapy with the inclusion of meldonium on the condition of arterial stiffness and microcirculation in patients with CHF and COPD has been established, which makes it possible to recommend the use of meldonium in this category of patients.

**Keywords:** chronic heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, arterial stiffness, microcirculation, meldonium

**For citation:** Statsenko M.E., Turkina S.V., Lopushkova Yu.E. Possibilities of drug correction of the state of the main arteries and microcirculation in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(16):70–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-70-78>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) все чаще встречаются в клинической практике врача. Количество больных ХСН и сопутствующей ХОБЛ с каждым годом увеличивается, что обуславливает высокую смертность этой категории коморбидных пациентов [1, 2].

По мнению ряда авторов, тяжелое клиническое состояние таких коморбидных пациентов и высокая смертность связаны с нарушениями функционирования сосудистого русла [3–8]. Как при ХСН, так и при ХОБЛ происходят изменения как в крупных сосудах, так и на уровне микроциркуляторного звена.

При ХСН и ХОБЛ повышение артериальной ригидности может быть представлено как системное проявление этих заболеваний и может выступать как один из механизмов взаимоотягощения при этой коморбидности [9, 10]. При этом увеличение жесткости магистральных артерий с увеличением скорости распространения пульсовой волны (СРПВ)  $> 10$  м/с по магистральным артериям является независимым фактором риска смертности от сердечно-сосудистых осложнений [11–13].

Изменение жесткости магистральных артерий приводит к нарушению соотношения между состоянием гладких мышц артериол, а также работы пре- и посткапиллярных сфинктеров микроциркуляторного русла. Сочетаясь с органическими нарушениями сосудистой стенки, подобные изменения приводят к расстройству микрогемодинамики в виде нарушения проницаемости капиллярной стенки. Наряду с изменениями микрогемодинамики, происходит нарушение трофики органов и тканей, нарастает гипоксия, накапливаются недоокисленные метаболиты [14].

Наличие сопутствующей ХОБЛ у пациента приводит к выделению в кровоток большого количества провоспалительных цитокинов (С-реактивный белок, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ-6, ИЛ-8 и т.д.), что способствует развитию бронхиальной обструкции,

гиперсекреции слизи, гипоксемии и прогрессированию дыхательной недостаточности, что усугубляет течение ХСН [15].

По мнению ряда авторов, в основе нарушений макрососудистого русла и микроциркуляторного звена лежит эндотелиальная дисфункция, которая начинает формироваться еще до выраженных клинических проявлений [14, 16–21].

Терапия, назначаемая пациентам с ХСН и сопутствующей ХОБЛ, не всегда может оказывать положительное влияние на состояние сосудов. Так, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и  $\beta$ -блокаторы, составляющие базисную терапию пациентов с ХСН ишемического генеза, в ряде случаев могут ухудшить течение ХОБЛ: увеличивается одышка, повышается риск развития кашля, учащаются приступы бронхобструкции. В свою очередь, использование  $\beta_2$ -агонистов и глюкокортикоидов – препаратов, назначаемых при ХОБЛ, – также может неблагоприятно влиять на течение сердечно-сосудистой патологии, повышая риск развития аритмий, артериальной гипертензии [17]. Встает вопрос о назначении лекарственных средств, которые могли бы нивелировать сосудистые события, не ухудшая течение как ХСН, так и ХОБЛ.

Одним из таких препаратов является мельдоний (оригинальный препарат Милдронат®, «Гриндекс», Латвия). Мельдоний – цитопротектор, антигипоксант, антиоксидант, обеспечивает защиту и энергосбережение клеток организма в условиях ишемии и повышенной нагрузки. Мельдоний хорошо зарекомендовал себя в лечении пациентов с ХСН, сопутствующей ишемической болезнью сердца [22–27].

Полученные данные свидетельствуют о том, что мельдоний может действовать на уровне эндотелия сосудов, приводя к улучшению гемодинамики, уменьшению вазоспазма у пациентов с ХСН [28]. Однако данных об изучении действия мельдония на жесткость сосудистой стенки и микроциркуляцию (МКЦ) у пациентов с ХСН и ХОБЛ в доступной нам литературе мы не нашли, что послужило целью нашего исследования.

**Цель исследования** – изучить влияние мельдония в составе комплексной терапии на жесткость магистральных артерий и МКЦ у больных ХСН и ХОБЛ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытое рандомизированное исследование было включено 60 пациентов в возрасте 45–70 лет с ХСН II А стадии II–III функционального класса (клинические рекомендации Российского кардиологического общества, Общества специалистов по сердечной недостаточности, 2020) и ХОБЛ I–III степени ограничения воздушного потока (классификация GOLD (Глобальная инициатива по ХОБЛ), 2021) вне обострения. У всех пациентов в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда давностью от 1 года до 5 лет. Исследование было одобрено региональным этическим комитетом Волгоградского государственного медицинского университета, протокол № 193-2014.

Исследуемые пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа – основная ( $n = 30$  пациентов) с ХСН и ХОБЛ – получала в составе комплексной терапии мельдоний (Милдронат®, «Гриндекс», Латвия) в дозировке 1000 мг/сут, 2-я группа – контрольная ( $n = 30$  пациентов) – находилась только на терапии базисными препаратами ХСН и ХОБЛ. Пациенты находились под наблюдением в течение 12 нед. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Пациенты были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам, степени тяжести ХСН и ХОБЛ, а также по дозам принимаемых препаратов от ХСН (эналаприл 5,0–20 мг, бисопролол 5–10 мг, торасемид 2,5–10 мг, спиронолактон 25–50 мг, ацетилсалicyловая кислота 100 мг) и ХОБЛ (олодатерола гидрохлорид / тиотропия бромид (2,5/2,5 мкг/сут) или тиотропия бромид (0,0225 мг/сут).

В начале исследования и через 12 нед. терапии изучали жесткость сосудов с помощью расчета СРПВ по сосудам эластического (Сэ) и мышечного (См) типа. Для оценки ригидности магистральных артерий использовали сфигмографическую приставку АПК «Поли-Спектр-8/Е». Учитывался процент частоты встречаемости пациентов с показателем СРПВ Сэ и СРПВ См  $> 10$  м/с. Эндотелий-зависимую вазодилатацию оценивали с помощью анализа изменений СРПВ См на фоне пробы с реактивной гиперемией. Нормой считалось снижение СРПВ См после окклюзионной пробы не менее 20% от исходного. Парадоксальной реакцией считалось увеличение СРПВ См после окклюзии плечевой артерии в течение 3 мин, в сравнении с СРПВ См в состоянии покоя [29, 30].

Состояние МКЦ изучали методом лазерной допплеровской флуоуметрии (ЛДФ) со спектральным анализом колебаний кровотока с помощью аппарата ЛАКК-ОП (Россия). Оценивали регуляцию микрокровотока и показатели МКЦ с учетом общепринятых рекомендаций [31, 32].

При анализе регуляции микрокровотока учитывались следующие показатели: процент частоты встречаемости показателя МКЦ и резервного кровотока крови (РКК) в пределах нормы, процент устойчивости регуляции микровотока, процент активности микрокровотока в пределах нормы, проценты активности эндотелиального компонента в регуляции МКЦ (снижение активности, пределы нормы, повышение активности), проценты актив-

● **Таблица 1.** Клинико-демографическая характеристика пациентов (Me [ $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ])

● **Table 1.** Clinical and demographic characteristics of patients (Me [ $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ])

Параметры	1-я группа (основная)	2-я группа (контрольная)	p
Количество пациентов, n	30	30	> 0,05
Женщины, n (%)	7 (23,4%)	4 (18,3%)	> 0,05
Мужчины, n (%)	23 (76,6%)	26 (86,7%)	> 0,05
Возраст, лет	63,5 [61,0; 68,0]	65,0 [62,0; 67,0]	> 0,05
АГ, %	100	100	> 0,05
САД, мм рт. ст.	130 [120; 140]	130 [120; 140]	> 0,05
ДАД, мм рт. ст.	80 [75; 80]	80 [75; 80]	> 0,05
ЧСС, уд/мин	64,5 [60; 72]	70,0 [63; 73]	> 0,05
Длительность ХСН, лет	2 [2; 3]	2 [2; 3]	> 0,05
Длительность ХОБЛ, лет	6 [4; 9]	5 [4; 8]	> 0,05
ФК ХСН	2,5 [2; 3]	2 [2; 3]	> 0,05
ИКЧ, пачка/лет	30,0 [15; 40]	30,0 [15; 40]	> 0,05
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	65 [57; 69]	66,5 [62; 69]	> 0,05
ОФВ <sub>1</sub> , %	48,5 [37,0; 60,0]	54,0 [41,0; 68,0]	> 0,05

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; САД – sistолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности; ИКЧ – индекс курящего человека; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за первую секунду; ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ – индекс Тиффо, отношение объема форсированного выдоха за первую секунду к форсированной жизненной емкости легких; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

ности нейрогенного компонента в регуляции МКЦ (снижение активности, пределы нормы, повышение активности), процент частоты встречаемости нормального венозного оттока и потребления кислорода тканями в пределах нормы, проценты частоты встречаемости нарушений регуляции МКЦ при проведении дыхательной пробы (снижение и повышение активности, отсутствие изменений).

Изучали следующие параметры МКЦ: коэффициент вариации ( $K_v$ ), среднюю величину перфузии в микроциркуляторном русле на исследуемом участке за определенный промежуток времени (M), оценивали вклад нейрогенного (An), миогенного (Am), эндотелиального (Aэ) и дыхательного (Ad) компонентов тонуса микрососудов [31, 32].

Для анализа ритмических компонентов нейрогенных, миогенных, эндотелиальных, дыхательного ритма использовали соотношение амплитуд каждого фактора регуляции микрокровотока к среднеквадратическому отклонению (СКО): An/СКО, Am/СКО, Aэ/СКО, Ad/СКО, что позволяло исключить действие нестандартных условий проведения исследований ввиду того, что средняя модуляция кровотока (СКО) и увеличение или уменьшение амплитуды происходит односторонне [32]. Для оценки резервных возможностей МКЦ с анализом РКК проводили окклюзионную пробу. Артериоловенуллярный рефлекс характеризовали при помощи проведения дыхательной пробы (индекс дыхательной пробы – ИДП).

● **Таблица 2.** Показатели эластичности магистральных артерий включенных пациентов на фоне терапии (Ме [ $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ])  
 ● **Table 2.** Indicators of elasticity of the main arteries of the included patients on the background of therapy (Me [ $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ])

Параметры	1-я группа (основная)		$\Delta \%$	2-я группа (контрольная)		$\Delta \%$
	Исходно	Через 12 недель		Исходно	Через 12 недель	
СРПВ Сэ, м/с	8,8 [8,2; 11,4]	8,4* [7,7; 9,4]	-4,5	10,1 [9,2; 11,0]	10,0 [9,1; 10,9]	-0,9
СРПВ См, м/с	9,8 [8,2; 11,4]	8,5* [7,1; 9,1]	-13,2*	9,4 [8,7; 10,7]	9,3 [8,6; 10,6]	-1,0
См/Сэ, у.е.	0,95 [0,9; 1,1]	0,96 [0,8; 1,1]	1,0	0,91 [0,8; 0,9]	0,90 [0,8; 0,9]	-1,0
Парадоксальные реакции, %	16,6	13,3	-3,3	23,3	23,3	0
СРПВ Сэ > 10 м/с, %	43,3	20,0*	-23,3*	53,3	50,0	-3,3
СРПВ См > 10 м/с, %	46,6	10,0*	-36,6*	33,3	33,3	0

Примечание. СРПВ Сэ – скорость распространения пульсовой волны по сосудам эластического типа, СРПВ См – скорость распространения пульсовой волны по сосудам мышечного типа.

\*Достоверные различия на фоне лечения внутри групп. \* Достоверные различия на фоне лечения между группами.

Эндотелиальная функция микросудистого русла анализировалась с помощью показателя, характеризующего эндотелий-зависимую вазодилатацию, расчетного эндотелий-зависимого компонента тонуса сосудов (ЭЗКТ). ЭЗКТ зависит от уровня среднего артериального давления, среднего уровня перфузии, СКО и амплитуды эндотелиальных колебаний. На основании показателя МКЦ на исходной ЛДФ-граммме и РКК при проведении окклюзионной пробы определяли гемодинамический тип МКЦ. Были выделены типы МКЦ: нормоциркуляторный, гиперемический, спастический [31].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы STATISTICA 10.0. Полученные результаты представлены в виде Ме [ $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ], где Ме – медиана, [ $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ] – 25-й и 75-й процентили соответственно. Для оценки качественных показателей использовался точный метод Фишера. Сравнение данных двух независимых выборок по количественному показателю изучали с помощью критерия Манна – Уитни, при анализе результатов до и после лечения в каждой группе использовался критерий Уилкоксона. Достоверными считали различия показателей при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Отмечена положительная динамика со стороны эластичности магистральных артерий у больных ХСН и ХОБЛ, принимавших мельдоний в дополнение к базисной терапии. СРПВ Сэ снизилась на 4,5%, СРПВ См – на 13,2% через 12 нед. лечения;  $p < 0,05$  (табл. 2). В группе пациентов, принимавших препараты только базисной терапии ХСН и ХОБЛ, СРПВ Сэ снизился на 0,9%, а СРПВ См – на 1,0%. Разница между группами по показателю СРПВ См статистически значима.

Количество парадоксальных реакций при проведении окклюзионной пробы у пациентов основной группы уменьшилось, однако значения не достигли критериев достоверности. В группе контроля количество парадоксальных реакций не изменилось.

Обращает на себя внимание, что через 12 нед. терапии в основной группе пациентов статистически значимо снизился процент частоты встречаемости СРПВ Сэ > 10 м/с (с 43,3 до 20,0%) и СРПВ См > 10 м/с (с 46,6 до 10,0%). В группе контроля значимых изменений не отмечено (СРПВ Сэ 53,3% исходно против 50,0% после лечения, СРПВ См – 33,3% до и после лечения). Разница между группами по показателям СРПВ > 10 м/с достоверна (табл. 2).

Снижение ригидности магистральных артерий привело к благоприятным изменениям и в микроциркуляторном звене, так как сосудистый тонус является одним из пассивных факторов, влияющих на МКЦ [32, 33].

При оценке влияния мельдония в составе 12-недельной комбинированной терапии пациентов с ХСН и ХОБЛ на регуляцию микроциркуляторного кровотока и параметры МКЦ установлен благоприятный эффект в виде достоверного прироста процента частоты встречаемости показателя РКК в пределах нормы в основной группе пациентов. Процент РКК в пределах нормы увеличился через 12 нед. терапии на 53,3% (16,7% исходно против 70% на фоне терапии), в сравнении с группой контроля, где прирост процента РКК в пределах нормы не достиг критериев значимости и увеличился только на 2,3% (34,3% исходно против 36,6% через 12 нед.). Разница между группами статистически значима. Кроме того, выявлено достоверное увеличение показателя МКЦ – РКК в группе пациентов, получавших в составе комплексной терапии ХСН и ХОБЛ мельдоний, – на 13,5%, в сравнении с группой пациентов, находившихся исключительно на терапии базисными препаратами, где показатель РКК увеличился на 0,1%;  $p > 0,005$ . Разница между группами статистически значима.

Частота встречаемости сниженной активности эндотелиального компонента при оценке регуляции МКЦ в группе пациентов, принимавших в течение 12 нед. мельдоний в составе комбинированной терапии ХСН и ХОБЛ, уменьшилась с 42,1 до 26,7% ( $\Delta \% - 15,4\%$ ), тогда как в группе базисной терапии – на 2,9% (29,5% исходно против 26,6% через 12 нед.;  $p > 0,05$ ). Разница между

группами по конечным точкам достоверна. На этом фоне в основной группе пациентов отмечалось достоверное снижение показателя ЭЭКТ на 30,2%, в сравнении с группой контроля, где ЭЭКТ увеличился на 6,5% ( $p > 0,05$ ). Разница между группами статистически значима. При этом у пациентов 1-й группы отмечалось увеличение показателя Аэ/СКО на 27,2%, в сравнении со 2-й группой, где показатель Аэ/СКО снизился на 7,6% ( $p > 0,05$ ). Разница между группами достоверна.

Установлено достоверное снижение показателей МКЦ: Ад на 6,4% и ИДП на 47,3% в основной группе пациентов, в сравнении с группой контроля, где Ад увеличился на 3,3% ( $p > 0,005$ ), а ИДП повысился на 23,8% ( $p > 0,005$ ). По параметру ИДП разница между группами статистически значима.

Также при оценке регуляции МКЦ выявлено статистически значимое снижение процента нарушений венозного оттока на 27,0% (87,0% исходно против 60,0% на фоне терапии) в основной группе пациентов, в сравнении с группой контроля, где значения не достигли критериев достоверности и прирост составил 0,6% (29,4% исходно против 30,0% через 12 нед.). Разница между группами статистически значима. Обращает на себя внимание, что при анализе регуляции МКЦ в основной группе пациентов через 12 нед. терапии отмечалось улучшение потребления кислорода тканями (29,0% исходно против 30% на фоне терапии), в отличие от группы контроля, где через 12 нед. потребление кислорода тканями снизилось (32,4% исходно против 20% через 12 нед.). Разница между группами статистически значима.

При анализе типов МКЦ выявлено статистически значимое уменьшение патологических типов МКЦ (спастический и гиперемический типы) и достоверное увеличение частоты встречаемости нормоциркуляторного типа на 26,7% в группе пациентов с ХСН и ХОБЛ, принимавших мельдоний в течение 12 нед. в составе комбинированной терапии (40,0% исходно против 66,7% на фоне терапии). Отмеченные изменения обусловлены статистически значимым снижением процента встречаемости гиперемического типа МКЦ. В группе контроля достоверных изменений не наблюдалось, частота встречаемости нормоциркуляторного типа увеличилась на 6,6% от исходного (50,0% исходно против 56,6% через 12 нед.). Разница между группами статистически значима. Данные представлены в табл. 3.

**Таблица 3.** Типы микроциркуляции на фоне терапии ( $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ )  
**Table 3.** Types of MCC on the background of therapy ( $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ )

Тип микроциркуляции	1-я группа (основная)		$\Delta \%$	2-я группа (контрольная)		$\Delta \%$
	Исходно	Через 12 недель		Исходно	Через 12 недель	
Гиперемический, %	43,4	23,3*	-20,1#	26,7	23,4	-3,3
Спастический, %	16,6	10,0	-6,6	23,3	20,0	-3,3
Патологические, %	60,0	33,3*	-26,7#	50,0	43,4	-6,6
Нормоциркуляторный, %	40,0	66,7*	26,7#	50,0	56,6	6,6

\* Достоверные различия на фоне лечения внутри групп. # Достоверные различия на фоне лечения между группами.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного нами исследования по оценке влияния 12-недельного приема мельдония в составе комбинированной терапии пациентов с ХСН и ХОБЛ на состояние магистральных артерий и МКЦ-русла было отмечено достоверное снижение СРПВ Сэ и СРПВ См, в сравнении с пациентами, которые продолжали прием базисных препаратов при данных заболеваниях. Отмеченный эффект клинически значим для пациентов как с ХСН, так и с ХОБЛ. Известно, что повышенная жесткость магистральных артерий приводит к увеличению сосудистого тонуса, повышению артериального давления, увеличению нагрузки на сердце, фиброзу миокарда, гипертрофии левого желудочка и прогрессированию ХСН [34–36].

В свою очередь, увеличение жесткости сосудов при ХОБЛ также способствует увеличению нагрузки на сердце, развитию диастолической и систолической дисфункции. Чем больше жесткость магистральных артерий при ХОБЛ, тем выше риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности от них [3, 37–40].

Отмеченный нами в ходе проведенного исследования эффект мельдония на жесткость сосудистой стенки, возможно, обусловлен присущим препарату благоприятным действием на эндотелиальную выстилку сосудистого русла [28, 41–43].

Мельдоний способствует обратимому ингибираванию  $\gamma$ -бутиробетаина (ГББ) – последнего фермента в цепочке биосинтеза карнитина, участвующего в переносе длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии клеток для образования аденоинтрифосфата, в том числе эндотелиальных. Снижение карнитина способствует резкому росту уровня ГББ. Родство строения ГББ и ацетилхолина определяет активацию ацетилхолиновых рецепторов при повышении ГББ в плазме, в том числе в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов с последующей индукцией биосинтеза оксида азота, который способствует вазодилатации сосудистого русла и, возможно, снижению ригидности магистральных артерий [24, 28, 42, 44]. Обращает на себя внимание статистически значимое снижение СРПВ См в группе пациентов, получавших в дополнение к базисной терапии ХСН и ХОБЛ мельдоний, чего не наблюдалось в группе пациентов, получавших только базисную терапию. Разница между группами в нашем исследовании была статистически значима. Вероятно,

данный эффект связан именно с тем, что сосуды мышечного типа могут изменять свой тонус в зависимости от факторов регуляции, одним из которых является эндотелиальный компонент [45]. Возможно, благоприятное действие мельдония на эндотелий сосудов мышечного типа способствовало снижению ригидности сосудов, а это, в свою очередь, привело к уменьшению частоты встречаемости СРПВ Сэ и СРПВ См  $> 10$  м/с, известного как фактор сердечно-сосудистого риска [11–13].

Можно предположить, что благоприятный эффект мельдония на состояние магистральных артерий и МКЦ в первую очередь обусловлен улучшением функционирования эндотелиальной выстилки сосудов за счет увеличения выделения в кровоток оксида азота, являющегося ключевым регулятором микрососудистого кровотока и снижения эндотелиина 1 [28, 41–43]. В нашем исследовании данный эффект подтверждался достоверным уменьшением частоты встречаемости процента сниженного эндотелиального компонента регуляции МКЦ, а также статистически значимым уменьшением показателя ЭЗКТ и увеличением параметра Аэ/СКО, что может свидетельствовать об уменьшении спазма артериол [46].

Также в основной группе пациентов выявлено закономерное статистически значимое повышение РКК и достоверное увеличение частоты встречаемости процента РКК в пределах нормы при анализе регуляции МКЦ. Подобный благоприятный эффект мельдония свидетельствует об увеличении уровня перфузии, снижении застоя крови в венулах, улучшении эффективности микрокровотока, повышении резервных возможностей кровотока [32, 33, 47]. При этом в группе пациентов, получавших в дополнение к базисной терапии мельдоний, отмечалось достоверное снижение показателей Ад и ИДП, что свидетельствует о снижении респираторной флюктуации, улучшении оттока крови из микроциркуляторного звена и уменьшении венозного застоя [48].

Кроме того, отмечался достоверный прирост частоты встречаемости нормальных показателей венозного оттока. Уменьшение венозного застоя, вероятно, влечет за собой снижение гипоксии органов и тканей. Помимо этого, положительная динамика показателя РКК в группе пациентов с ХСН и ХОБЛ, принимающих мельдоний в составе комбинированной терапии, свидетельствует об улучшении перфузии тканей, что также способствует уменьшению выраженности гипоксии. Данный эффект подтверждался в нашем исследовании и достоверным приростом процента потребления кислорода тканями.

За счет нормализации регуляции микрокровотока и улучшения показателей МКЦ в основной группе пациентов достоверно увеличилась частота встречаемости нормоциркуляторного типа МКЦ, и статистически значимо реже встречались патологические типы, что является клинически значимым эффектом у такой категории пациентов. Обращает на себя внимание достоверное снижение частоты встречаемости гиперемического типа МКЦ на фоне терапии больных ХСН и ХОБЛ с включением мельдония. Известно, что гиперемический тип МКЦ включает в себя сниженные показатели перфузии МКЦ и досто-

верно высокие значения Ад и ИДП, что приводит к застою крови в микроциркуляторном русле и нарушению венозного оттока крови из МКЦ. Возникшая на фоне воспалительных явлений в сосудах (а ХСН и ХОБЛ являются классическими хроническими воспалительными заболеваниями, проявляющимися на уровне сосудов), гиперемический тип МКЦ включает в себя изменения сосудистой стенки в виде воспалительной инфильтрации интимы сосудов, гиперплазии эндотелия, сужения просвета сосудов, при этом нарушается артериоло-венулярное функционирование микроциркуляторного русла [11, 31, 49–53]. Возможно, статистически значимое снижение частоты встречаемости патологического гиперемического типа МКЦ обусловлено именно благоприятным действием мельдония на эндотелиальную функцию сосудов. Выделение оксида азота эндотелием сосудов при приеме мельдония у больных ХСН и ХОБЛ, вероятно, провоцирует приток противовоспалительных клеток, улучшается МКЦ, восстанавливается РКК. Благоприятные изменения в эндотелии артериол способствуют снижению их ригидности, в особенности в сосудах мышечного типа. За счет снижения ригидности артериол (пассивного фактора, влияющего на МКЦ) уменьшаются респираторные флюктуации в виде снижения ИДП и Ад, что приводит к уменьшению венозного застоя, улучшению оттока крови из микроциркуляторного русла и улучшению потребления кислорода тканями.

В настоящее время признано, что патофизиология сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в основном обусловлена нарушением МКЦ миокарда [6], являясь важными целями лечения. Более того, новая парадигма сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у коморбидных пациентов предусматривает сопутствующие заболевания как факторы, которые вызывают дисфункцию и ремоделирование миокарда посредством коронарного микрососудистого эндотелиального воспаления [6]. Хроническое воспаление при ХОБЛ является как преморбидным признаком ХСН с сохраненной фракцией выброса [54], так и фактором смертности от нее [55]. Поэтому полученные нами данные о положительном влиянии 12-недельной терапии мельдонием в составе комбинированной терапии больных ХСН и ХОБЛ на регуляцию микрокровотока и показатели МКЦ имеют важное клиническое значение для этой категории коморбидных пациентов.

Клиническое значение коррекции нарушений МКЦ мельдонием при его использовании в составе комбинированной терапии ХСН и ХОБЛ выражается в возможности улучшения клинического течения ХСН, улучшении функции внешнего дыхания, повышении качества жизни пациентов как с ХОБЛ, так и с ХСН, как это было показано ранее [22, 28, 41, 56, 57].

Кроме того, благоприятный эффект мельдония на состояние магистральных сосудов и МКЦ у этой категории коморбидных пациентов может быть опосредован его антиоксидантными эффектами. Мельдоний уменьшает интенсивность перекисного окисления липидов и повышает активность эндогенных антиоксидантов, нивелируя последствия окислительного стресса [58, 59], сводя

к минимуму образование пероксинитритов, которые ухудшают эндотелиальную дисфункцию [60]. Мельдоний может нивелировать последствия нежелательного накопления жирных кислот в клетке (что приводит к формированию эффекта липотоксичности), снижая маркеры апоптоза и некроза и повышая антиоксидантную защиту [61], являясь наднозологическим препаратом [62] в борьбе с липотоксичностью [63].

Таким образом, использование мельдония в составе комбинированной терапии пациентов с ХСН и ХОБЛ открывает новые возможности для дополнительного положительного влияния на состояние макро- и микросудистого русла, благоприятно воздействуя на клиническое состояние этой категории коморбидных пациентов.

## ВЫВОДЫ

- У пациентов с ХСН и ХОБЛ, получавших мельдоний в дозе 1000 мг/сут в составе комплексной терапии ХСН и ХОБЛ, отмечалось достоверное снижение СРПВ по сосудам эластического и мышечного типа. Выявлена статистически значимая разница по снижению СРПВ См, достоверно уменьшалась частота встречаемости

СРПВ > 10 м/с, в сравнении с группой пациентов, находившихся исключительно на терапии базисными препаратами при ХСН и ХОБЛ.

- У больных ХСН и ХОБЛ, получавших в составе комплексной терапии мельдоний 1000 мг/сут, выявлено достоверное улучшение регуляции и показателей микрокровотока, свидетельствующие об уменьшении выраженности эндотелиальной дисфункции сосудов, нормализации РКК, улучшении оттока крови из венуллярного звена и снижении нарушений венозного оттока; увеличение потребления кислорода тканями, в сравнении с группой пациентов, находившихся исключительно на терапии базисными препаратами.
- У пациентов с ХСН и ХОБЛ, получавших в дополнение к базисной терапии ХСН и ХОБЛ мельдоний, выявлено достоверное увеличение частоты встречаемости нормоциркуляторного типа МКЦ за счет статистически значимого снижения патологического гиперемического типа МКЦ, в сравнении с группой пациентов, принимавших только базисную терапию.



Поступила / Received 15.08.2022

Поступила после рецензирования / Revised 29.08.2022

Принята в печать / Accepted 30.08.2022

## Список литературы / References

- Маявин А.Г., Мартынов А.И., Адашева Т.В., Арутюнов Г.П., Бабак С.Л., Бойцов С.А. и др. Диагностика и лечение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью: национальные клинические рекомендации. М.: 2018. 61 с. Режим доступа: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2018/XOBPL%20и%20%20XCH%20рекомендации%20проект.pdf>. Malyavin A.G., Martynov A.I., Adasheva T.V., Arutyunov G.P., Babak S.L., Boitsov S.A. et al. *Diagnosis and treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: national clinical guidelines*. Moscow; 2018. 61 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2018/XOBPL%20и%20%20XCH%20рекомендации%20проект.pdf>.
- Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОСЧН – РКО – РМХОТ. 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>. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasuk 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>.
- Roeder M., Sievi N.A., Kohlbrenner D., Clarenbach C.F., Kohler M. Arterial Stiffness Increases Over Time in Relation to Lung Diffusion Capacity: A Longitudinal Observation Study in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:177–187. <https://doi.org/10.2147/COPD.S234882>.
- Vaes A.W., Spruit M.A., Van Keer K., Barbosa-Breda J., Wouters E.F.M., Franssen F.M.E. et al. Structural analysis of retinal blood vessels in patients with COPD during a pulmonary rehabilitation program. *Sci Rep*. 2020;10(1):31. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56997-5>.
- Tuder R.M., Cool C.D. Pulmonary Arteries and Microcirculation in COPD With Pulmonary Hypertension: Bystander or Culprit? *Chest*. 2019;156(1):4–6. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.04.100>.
- Miličić D., Jakuš N., Fabrijanović D. Microcirculation and Heart Failure. *Curr Pharm Des*. 2018;24(25):2954–2959. <https://doi.org/10.2174/138161282466180625143232>.
- Gutterman D.D., Chabowski D.S., Kadlec A.O., Durand M.J., Freed J.K., Ait-Aissa K., Beyer A.M. The Human Microcirculation: Regulation of Flow and Beyond. *Circ Res*. 2016;118(1):157–172. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.305364>.
- Hueper K., Vogel-Claussen J., Parikh M.A., Austin J.H., Bluemke D.A., Carr J. et al. Pulmonary Microvascular Blood Flow in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Emphysema. The MESA COPD Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(5):570–580. <https://doi.org/10.1164/rccm.201411-2120OC>.
- Драпкина О.М., Дадаева В.А. Жесткость сосудистой стенки при хронической сердечной недостаточности. *Клинист*. 2013;7(3-4):27–33. Режим доступа: <https://klinitsist.abvpress.ru/Klin/article/view/7/0>.
- Drapkina O.M., Dadaeva V.A. Arterial stiffness in chronic heart failure. *Klinitsist*. 2013;7(3-4):27–33. (In Russ.) Available at: <https://klinitsist.abvpress.ru/Klin/article/view/7/0>.
- Crim C., Broek R., Anderson J., Kilbride S. Pulse wave velocity (PWV) in patients with moderate COPD and cardiovascular risk: The effect of an inhaled long-acting  $\beta_2$ -agonist/corticosteroid (SUMMIT). *Eur Respir J*. 2016;48:OA3312. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2016.OA3312>.
- Almagro A., Acosta E., Navarro A., Murillo M.F., Valdivielso S., de la Sierra A. Study of arterial stiffness in patients with an acute coronary event and chronic obstructive pulmonary disease confirmed by spirometry. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2019;219(5):251–255. <https://doi.org/10.1016/j.jce.2018.08.007>.
- Басюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л., Котовская Ю.В., Милягин 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>. Vasuk 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. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2016;15(2):4–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-4-19>.
- Laurent S., Marais L., Boutouyrie P. The Noninvasive Assessment of Vascular Aging. *Can J Cardiol*. 2016;32(5):669–679. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.01.039>.
- Тепляков А.Т., Калюжин В.В., Калюжина Е.В., Черногорюк Г.Э., Рачковский М.И., Бесpalова И.Д. и др. Патология периферического кровообращения при хронической сердечной недостаточности. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017;16(1):162–178. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-1-162-178>. Tepliyakov A.T., Kalyuzhin V.V., Kalyuzhina E.V., Chernogoryuk G.E., Rachkovsky M.I., Bespalova I.D. et al. Pathology of the peripheral circulation in chronic heart failure. *Bulleten' Sibirskoj Mediciny*. 2017;16(1):162–178. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-1-162-178>.
- Даниленко С.А., Ландышев Ю.С. Микрогемоциркуляторные нарушения в слизистой оболочке бронхов при хронической обструктивной болезни легких. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2010;9(1):38–41. Режим доступа: <https://www.microcirc.ru/jour/article/view/589/484>. Danilenko S.A., Landyshev Yu.S. Microhemocirculatory disorders in bronchial mucosa in patients with COPD. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2010;1(33):38–41. (In Russ.) Available at: <https://www.microcirc.ru/jour/article/view/589/484>.
- Арутюнов Г.П., Тарловская Е.В. (ред.). *Терапевтические аспекты кардиологической практики*. М.: Российское кардиологическое общество; 2020. Т. 1, 212 с. Режим доступа: [https://scardio.ru/content/documents/Book\\_02\\_noprint.pdf](https://scardio.ru/content/documents/Book_02_noprint.pdf).
- Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.V. (eds.). *Therapeutic aspects of cardiology practice*. Moscow: Russian Society of Cardiology; 2020. Vol. 1, 212 p. (In Russ.) Available at: [https://scardio.ru/content/documents/Book\\_02\\_noprint.pdf](https://scardio.ru/content/documents/Book_02_noprint.pdf).

17. Овчаренко С.И. Сердечно-сосудистая патология у больных хронической обструктивной болезнью легких: как мы лечим? *РМЖ*. 2018;10(1):36–39. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/bolezni\\_dykhatelnykh\\_putey/Serdechno-sosudistaya\\_patologiya\\_ubolynyh\\_hronicheskoy\\_obstruktivnoy\\_boleznyu\\_legkih\\_kak\\_my\\_lechim](https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Serdechno-sosudistaya_patologiya_ubolynyh_hronicheskoy_obstruktivnoy_boleznyu_legkih_kak_my_lechim). Ovcharenko S.I. Cardiovascular pathology in patients with chronic obstructive pulmonary disease: how do we treat it? *RMJ*. 2018;10(1):36–39. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/bolezni\\_dykhatelnykh\\_putey/Serdechno-sosudistaya\\_patologiya\\_ubolynyh\\_hronicheskoy\\_obstruktivnoy\\_boleznyu\\_legkih\\_kak\\_my\\_lechim](https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Serdechno-sosudistaya_patologiya_ubolynyh_hronicheskoy_obstruktivnoy_boleznyu_legkih_kak_my_lechim).
18. Cahill P.A., Redmond E.M. Vascular endothelium – Gatekeeper of vessel health. *Atherosclerosis*. 2016;248:97–109. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.007>.
19. Vanhoutte P.M., Shimokawa H., Feleto M., Tang E.H. Endothelial dysfunction and vascular disease – a 30<sup>th</sup> anniversary update. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017;219(1):22–96. <https://doi.org/10.1111/apha.12646>.
20. Davenport A.P., Hyndman K.A., Dhaun N., Southan C., Kohan D.E., Pollock J.S. et al. Endothelin. *Pharmacol Rev* 2016;68(2):357–418. <https://doi.org/10.1124/pr.115.01183>.
21. Ахминеева А.Х., Полунина О.С., Севостьянова И.В., Воронина Л.П. Патогенетические особенности дисфункции эндотелия при респираторно-кардиальной коморбидности. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2014;(4):11–15. Режим доступа: <https://ksma.elpub.ru/jour/article/view/168>. Akhmineeva A.K., Polunina O.S., Sevostyanova I.V., Voronina L.P. Pathogenetic features of endothelial dysfunction at respiratory-cardiac comorbidity. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2014;(4):11–15. (In Russ.) Available at: <https://ksma.elpub.ru/jour/article/view/168>.
22. 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/>.
23. Беловол А.Н., Кнызькова И.И. Терапевтический потенциал мельдония при остром коронарном синдроме. *Ліки України*. 2012;(1):48–53. Режим доступа: <https://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/1730>. Belovol A.N., Knyazkova I.I. Therapeutic potential of meldonium in acute coronary syndrome. *Faces of Ukraine*. 2012;(1):48–53. (In Russ.) Available at: <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/1730>.
24. Стациenko М.Е., Туркина С.В., Лопушкова Ю.Е. Новые данные о хорошо известном препарате: фокус на мельдонии. *Медицинский совет*. 2021;(14):110–117. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-110-117>. Statsenko M.E., Turkina S.V., Lopushkova Yu.E. New data on well-known drug: focus on meldonium. *Meditinskiy Sovet*. 2021;(14):110–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-110-117>.
25. Стациenko М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н. Роль pFox-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>. Statsenko M.E., Turkina S.V., Shilina N.N. Role of pFox inhibitors in the treatment of patients with acute myocardial ischemia. *Terapevticheskij Arkhiv*. 2014;86(1):54–59. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/1/030040-3660201419>.
26. Стациenko 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://lib.medvestnik.ru/articles/Effektivnost-kratkosrochnoi-terapii-meldoniem-u-bolnyh-s-hronicheskoi-serdechnoi-nedostatochnostyu-ishemicheskoi-etiologii-i-saharnym-diabetom-2-go-tip.html>. 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://lib.medvestnik.ru/articles/Effektivnost-kratkosrochnoi-terapii-meldoniem-u-bolnyh-s-hronicheskoi-serdechnoi-nedostatochnostyu-ishemicheskoi-etiologii-i-saharnym-diabetom-2-go-tip.html>.
27. Стациenko 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. *Фармактика*. 2017;(6):75–80. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/34751>. 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):75–80. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/34751>.
28. Дзэрве В.Я., Калининш И.Я. *Мильдронат в кардиологии. Обзор исследований*. Рига: Гриндекс; 2013. 76 с. Режим доступа [https://white-medicine.com/files/pubfiles/\\_zlmf4se9.pdf](https://white-medicine.com/files/pubfiles/_zlmf4se9.pdf). Dzerve V.Ya., Kalvinsh I.Ya. *Mildronat in cardiology. Research review*. Riga: Grindeks; 2013. 76 p. (In Russ.) Available at: [https://white-medicine.com/files/pubfiles/\\_zlmf4se9.pdf](https://white-medicine.com/files/pubfiles/_zlmf4se9.pdf).
29. Илюхин О.В., Илюхина М.В., Калганова Е.Л. Иваненко В.В., Лопатин Ю.М. Скорость распространения пульсовой волны в оценке эндотелиальной дисфункции у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. *Сердечная недостаточность*. 2005;6(1):16–18. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25330913>. Ilyukhin O.V., Ilyukhina M.V., Kalganova E.L. Ivanenko V.V., Lopatin Yu.M. Pulse wave propagation velocity in the assessment of endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure of ischemic etiology. *Serdechnaya Nedostatochnost*. 2005;6(1):16–18. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25330913>.
30. Илюхин О.В., Лопатин Ю.М., Илюхина М.В., Иваненко Н.М., Калганова Е.Л. и др. *Метод определения эндотелий-зависимой вазодилатации артерий путем оценки изменений скорости распространения пульсовой волны на фоне реактивной гиперемии*. Патент RU 2265391, МПК A61B 5/02. Режим доступа: <https://www.freepatent.ru/patents/2265391>. Ilyukhin O.V., Lopatin Yu.M., Ilyukhina M.V., Ivanenko V.V., Atamanchuk N.M., Kalganova E.L. et al. *Method for determining endothelium-dependent vasodilation of arteries by assessing changes in the pulse wave propagation velocity against the background of reactive hyperemia*. Patent RU 2265391, IPC A61B 5/02. (In Russ.) Available at: <https://www.freepatent.ru/patents/2265391>.
31. Крупакин А.И., Сидоров В.В. (ред.). *Лазерная допплеровская флоуметрия микроциркуляции крови*. М.: Медицина; 2005. 256 с. Krupatkin A.I., Sidorov V.V. *Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation*. Moscow: Meditsina; 2005. 256 p. (In Russ.)
32. Козлов В.И., Азизов Г.А., Гурова О.А., Литвин Ф.Б. *Лазерная допплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови*. М.; 2012. 32 с. Режим доступа: <http://angiologia.ru/specialist/cathdera/recommendations/2012/001.pdf>. Kozlov V.I., Azizov G.A., Gurova O.A., Litvin F.B. (eds). *Laser Doppler flowmetry in the assessment of the state and disorders of blood microcirculation*. Moscow; 2005. 32 p. (In Russ.) Available at: <http://angiologia.ru/specialist/cathdera/recommendations/2012/001.pdf>.
33. Терехин С.С., Тихомирова И.А. Оценка микроциркуляции у лиц с разным уровнем резерва кровотока методом лазерной допплеровской флоуметрии и витальной биомикроскопии. *Ярославский педагогический вестник (Естественные науки)*. 2012;3(3):140–144. Режим доступа: [http://vestnik.yspu.org/releases/2012\\_3e/25.pdf](http://vestnik.yspu.org/releases/2012_3e/25.pdf). Terekhin S.S., Tikhomirova I.A. Method of Laser Doppler Flowmetry and Vital Biomicroscopy to Estimate Microcirculation in Persons with Different Blood Flow Reserve. *Yaroslavl Pedagogical Bulletin (Natural Sciences)*. 2012;3(3):140–144. (In Russ.) Available at: [http://vestnik.yspu.org/releases/2012\\_3e/25.pdf](http://vestnik.yspu.org/releases/2012_3e/25.pdf).
34. Feola M. The influence of arterial stiffness in heart failure: a clinical review. *J Geriatr Cardiol*. 2021;18(2):135–140. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2021.02.004>.
35. Feola M., Testa M., Ferreri C., Rosso G., Rossi A., Ruocco G. The Analysis of Arterial Stiffness in Heart Failure Patients in Comparison with Healthy Subjects and Patients with Cardiovascular Risk Factors. *J Clin Med*. 2019;8(10):1721. <https://doi.org/10.3390/jcm8101721>.
36. Takagi K., Ishihara S., Kenji N., Iha H., Kobayashi N., Ito Y. et al. Clinical significance of arterial stiffness as a factor for hospitalization of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: a retrospective matched case-control study. *J Cardiol*. 2020;76(2):171–176. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2020.02.013>.
37. Almagro P., Boixeda R., Diez-Manglano J., Gómez-Antúnez M., López-García F., Recio J. Insights into Chronic Obstructive Pulmonary Disease as Critical Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:755–764. <https://doi.org/10.2147/COPD.S238214>.
38. Szucs B., Szucs C., Petrekanits M., Varga J.T. Molecular Characteristics and Treatment of Endothelial Dysfunction in Patients with COPD: A Review Article. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4329. <https://doi.org/10.3390/ijms20184329>.
39. Кароли Н.А., Долишняя Г.Р., Ребров А.П. Артериальная ригидность у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая медицина*. 2012;(9):38–42. Karoli N.A., Dolishnaya G.R., Rebrov A.P. Arterial rigidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2012;(9):38–42. (In Russ.)
40. Макарова М.А., Авдеев С.Н. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у больных ХОБЛ. *Пульмонология*. 2011;(4):109–117. Режим доступа: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/viewFile/367/364>. Makarova M.A., Avdeev S.N. Arterial rigidity and endothelial dysfunction in COPD patients. *Pulmonologiya*. 2011;(4):109–117. (In Russ.) Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/viewFile/367/364>.
41. Стациenko М.Е., Туркина С.В., Лопушкова Ю.Е., Косицкова М.А. Пациент с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких: новые возможности лечения. *Медицинский совет*. 2022;(6):13–22. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-13-22>. Statsenko M.E., Turkina S.V., Lopushkova Yu.E., Kosivtsova M.A. New treatment options for a patient with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Meditinskiy Sovet*. 2022;(6):13–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-13-22>.
42. Хейло Т.С., Данилоргская Ю.А., Назаренко Г.В., Мартынов А.И. Оценка влияния 6-недельной терапии мельдонием (Мильдронат®) на показатели бульбарной капилляроскопии у пациентки с хронической ишемической болезнью сердца и головного мозга. *Терапия*. 2020;(3):105–110. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.3.105-110>. Kheylo T.S., Danilologorskaya Yu.A., Nazarenko G.B. Estimation of the influence of 6 week therapy by meldonium (Mildronate®) at bulbar capillaroscopy indexes in chronic ischemic heart and brain disease female patient. *Therapy*. 2020;(3):105–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.3.105-110>.

43. Туркина С.В., Стасенко М.Е. Метаболическая кардиопroteкция мельдонием при ишемической болезни сердца: итоги и перспективы. *Лечящий врач.* 2012;(7):62–65. Режим доступа: <https://www.lvvrach.ru/2012/07/15435475>. Turkina S.V., Statsenko M.E. Metabolic cardiac protection with Melidonon under ischemic heart disease: results and prospects. *Lechaschi Vrach.* 2012;(7):62–65. (In Russ.) Available at: <https://www.lvvrach.ru/2012/07/15435475>.
44. Гороховская Г.Н., Юн В.Л., Скотников А.С., Мартынов А.И., Майчук Е.Ю. Эффективность применения мельдония у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Медицинский совет.* 2017;(12):118–122. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-12-118-122>. Gorokhovskaya G.N., Yun V.L., Skotnikov A.S., Martynov A.I., Maychuk E.Yu. Effectiveness of meldonium in chronic heart failure patients. *Meditinskiy Sovet.* 2017;(12):118–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-12-118-122>.
45. Куликов В.П. Основы сосудистой гемодинамики. Лекция (тезисы). Алтайский медицинский институт последипломного образования. Режим доступа: <https://amipdo.ru/uploads/20122017-1.pdf>. Kulikov V.P. Fundamentals of vascular hemodynamics. Lecture (abstracts). *Altai Medical Institute of Postgraduate Education.* (In Russ.) Available at: <https://amipdo.ru/uploads/20122017-1.pdf>.
46. Лобов Г.И., Гурков А.С. Регуляция микроциркуляторного кровотока в кисти у пациентов с радиоцефалической артериовенозной fistулой для гемодиализа. *Вестник науки Сибири.* 2014;(14):291–296. Режим доступа: <http://sjjs2.tpu.ru/journal/article/view/1139>. Lobov G.I., Gurkov A.S. Regulation of microcirculatory blood flow in the hand in patients with radiocephalic arteriovenous fistula for hemodialysis. *Siberian Journal of Science.* 2014;(14):291–296. (In Russ.) Available at: <http://sjjs2.tpu.ru/journal/article/view/1139>.
47. Клинкова А.С., Каменская О.В., Булатецкая Л.М., Левичева Е.Н., Карпенко А.А., Зейдлиц Г.А. Резервные возможности периферического микроциркуляторного кровотока у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2012;5(5):34–38. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/kardiologiya-i-serdechno-sosudistaya-khirurgiya/2012/5/031996-6385201257>. Klinkova A.S., Kamenskaia O.V., Bulatetskaya L.M., Levicheva E.N., Karpenko A.A., Zeydlics G.A. Reserve possibilities of peripheral microcirculatory blood flow in patients with chronic lower limb ischemia. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya.* 2012;5(5):34–38. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/kardiologiya-i-serdechno-sosudistaya-khirurgiya/2012/5/031996-6385201257>.
48. Остякова А.О., Бубнов А.Ю., Тихомирова И.А. Оценка резервных возможностей системы микроциркуляции в условиях гипоксии. *Ярославский педагогический вестник (Естественные науки).* 2011;2(3):99–105. Режим доступа: [http://vestnik.yusu.org/releases/2011\\_2e/21.pdf](http://vestnik.yusu.org/releases/2011_2e/21.pdf). Ostyakova A.O., Bubnov A.Yu., Tikhomirova I.A. Assessment of the reserve capabilities of the microcirculation system in hypoxia. *Yaroslavl Pedagogical Bulletin (Natural Sciences).* 2011;2(3):99–105. (In Russ.) Available at: [http://vestnik.yusu.org/releases/2011\\_2e/21.pdf](http://vestnik.yusu.org/releases/2011_2e/21.pdf).
49. Долганова Т.И., Шщудло Н.А., Шихалева Н.Г., Костин В.В. Морфофункциональные характеристики типов микроциркуляции кожи у пациентов с контрактурой Дюпюитрена. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2018;17(4):24–32. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2018-17-4-24-32>. Dolganova T.I., Shchudlo N.A., Shihaleva N.G., Kostin V.V. Morphophysiological characteristics of skin microcirculation types in patients with Dupuytren's contracture. *Regional Blood Circulation and Microcirculation.* 2018;17(4):24–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2018-17-4-24-32>.
50. Стасенко М.Е., Лопушкова Ю.Е., Деревянченко М.В. Изучение жесткости магистральных артерий и уровня С-реактивного белка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких. *Терапия.* 2019;1(27):107–111. <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.1.107-111>. Statsenko M.E., Lopushkova Yu.E., Derevyanchenko M.V. Study of arterial stiffness and C-reactive protein level in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Therapy.* 2019;1(27):107–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.1.107-111>.
51. De Miguel Díez J., Chancafe Morgan J., Jiménez García R. The association between COPD and heart failure risk: a review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013;8:305–312. <https://doi.org/10.2147/COPD.S31236>.
52. Phillips D.B., Steinback C.D., Collins S.É., Fuhr D.P., Bryan T.L., Wong W.Y.L. et al. The carotid chemoreceptor contributes to the elevated arterial stiffness and vasoconstrictor outflow in chronic obstructive pulmonary disease. *J Physiol.* 2018;596(15):3233–3244. <https://doi.org/10.1113/JPhysiol.2018.32333>.
53. Vivodtzev I., Tamisier R., Baguet J.P., Borel J.C., Levy P., Pépin J.L. Arterial stiffness in COPD. *Chest.* 2014;145(4):861–875. <https://doi.org/10.1378/chest.13-1809>.
54. Lam C.S., Lyass A., Kraigher-Krainer E., Massaro J.M., Lee D.S., Ho J.E. et al. Cardiac dysfunction and noncardiac dysfunction as precursors of heart failure with reduced and preserved ejection fraction in the community. *Circulation.* 2011;124(1):24–30. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.979203>.
55. Ather S., Chan W., Bozkurt B., Aguilar D., Ramasubbu K., Zachariah A.A. et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(11):998–1005. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.11.040>.
56. Шишкова В.Н., Мартынов А.И. Современные возможности терапии метаболической кардиомиопатии и сердечной недостаточности. *Терапия.* 2020;40(6):139–149. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.6.139-149>. Shishkova V.N., Martynov A.I. Modern possibilities of therapy for metabolic cardiomyopathy and heart failure. *Therapy.* 2020;40(6):139–149. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.6.139-149>.
57. Вертиkin А.Л., Кебина А.Л., Сычева А.С., Царегородцев С.В. Эффективность применения мельдония в комплексном лечении пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. *Лечящий врач.* 2019;(2):11. Режим доступа: <https://journal.lvvrach.ru/jour/article/view/677/667>. Vertkin A.L., Kebina A.L., Sycheva A.S., Tsaregorodtsev S.V. Efficiency of meldonium application in complex treatment of patients with chronic heart failure decompensation. *Lechaschi Vrach.* 2019;(2):11. (In Russ.) Available at: <https://journal.lvvrach.ru/jour/article/view/677/667>.
58. Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Люсов В.А. Антиоксидантный эффект кардиопротектора милдроната у пациентов, подвергшихся коронарной реваскуляризации. *Российский кардиологический журнал.* 2009;(1):31–37. Режим доступа: <https://russjcardio.elpub.ru/jour/article/view/1318>. Gordeev I.G., Luchinkina E.E., Lysov V.A. Antioxidant effect of mildronate in patients after coronary revascularisation. *Russian Journal of Cardiology.* 2009;(1):31–37. (In Russ.) Available at: <https://russjcardio.elpub.ru/jour/article/view/1318>.
59. Михин В.П., Тюриков П.Ю. Противоишемическая и антиоксидантная активность мельдония у больных ИБС со стабильной стенокардией. *Медицинский совет.* 2016;(13):56–60. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-13-56-60>. Mikhin V.P., Tyurikov P.Yu. Anti-ischemic and antioxidant activity of meldonium in IHD patients with stable angina. *Meditinskiy Sovet.* 2016;(13):56–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-13-56-60>.
60. Hsieh H.J., Liu C.A., Huang B., Tseng A.H., Wang D.L. Shear-induced endothelial mechanotransduction: the interplay between reactive oxygen species (ROS) and nitric oxide (NO) and the pathophysiological implications. *J Biomed Sci.* 2014;21(1):3. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-21-3>.
61. Đurašević S., Stojković M., Supta J., Pavlović S., Borković-Mitić S., Ivanović A. et al. The effects of meldonium on the acute ischemia/reperfusion liver injury in rats. *Sci Rep.* 2021;11(1):1305. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80011-y>.
62. Недогода С.В. Мельдоний как наднозологический препарат. *Consilium Medicum.* 2020;22(5):57–61. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95278>. Nedogoda S.V. Meldonium as a supernosological drug. *Consilium Medicum.* 2020;22(5):57–61. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95278>.
63. Todorović Z., Đurašević S., Stojković M., Grigorov I., Pavlović S., Jasnić N. et al. Lipidomics Provides New Insight into Pathogenesis and Therapeutic Targets of the Ischemia-Reperfusion Injury. *Int J Mol Sci.* 2021;22(6):2798. <https://doi.org/10.3390/ijms22062798>.

### Информация об авторах:

**Стасенко 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  
**Yulia E. Lopushkova**, Assistant of the Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; yulija.89@bk.ru

# Ассоциация между адипокинами и ремоделированием сердца у пациентов с ожирением на доклинических стадиях сердечной недостаточности

**Е.А. Лясникова<sup>1</sup>, Г.А. Матвеев<sup>1</sup>, Т.И. Голикова<sup>1</sup>, И.В. Деревицкий<sup>2</sup>, А.В. Федоров<sup>1</sup>, Е.Ю. Васильева<sup>1</sup>, А.Ю. Бабенко<sup>1✉</sup>, alina\_babenko@mail.ru**

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

<sup>2</sup> Национальный исследовательский университет ИТМО; 197101, Россия, Санкт-Петербург, Кронверкский проспект, д. 49

## Резюме

**Введение.** Ассоциация между гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) при ожирении и сопутствующих метаболических рисках с уровнем адипокинов на различных стадиях сердечной недостаточности (СН) в настоящее время обсуждается.

**Цель –** изучить взаимосвязь уровней циркулирующих адипокинов с ГЛЖ у пациентов с ожирением на доклинических стадиях СН.

**Материалы и методы.** Исследованы 74 пациента с ожирением: 43% без маркеров ГЛЖ (стадия А СН) – группа 1, 57% с ГЛЖ (стадия В СН) – группа 2. Проведена трансторакальная эхокардиография, оценка N-концевого предшественника мозгового натриуретического пептида (Nt-proBNP), стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, растворимая форма (sST2), уровней лептина и адипонектина, расчет индекса инсулинорезистентности HOMA-IR. Применен статистический метод согласованных пар – matched pairs analysis.

**Результаты.** Установлены отрицательные корреляции маркеров ГЛЖ с уровнем лептина в группе 1 (стадия А СН) и с уровнем адипонектина в группе 2 (стадия В СН) (все  $p < 0,05$ ). Наблюдались положительные корреляции между соотношением sST2/адипонектин и HOMA-IR с параметрами ГЛЖ в группе 2 (стадия В СН) (все  $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Направленность ассоциаций между циркулирующим уровнем адипокинов и ГЛЖ различается в зависимости от доклинической стадии СН. Полученные данные могут отражать взаимосвязь между ремоделированием сердца в ответ на молекулярные механизмы воспаления и инсулинорезистентность с ожирением на определенной стадии сердечно-сосудистого континуума.

**Ключевые слова:** лептин, адипонектин, инсулинорезистентность, HOMA-IR, воспаление, sST2, гипертрофия левого желудочка

**Благодарности.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение №075-15-2022-301 от 20.04.2022).

**Для цитирования:** Лясникова Е.А., Матвеев Г.А., Голикова Т.И., Деревицкий И.В., Федоров А.В., Васильева Е.Ю., Бабенко А.Ю. Ассоциация между адипокинами и ремоделированием сердца у пациентов с ожирением на доклинических стадиях сердечной недостаточности. *Медицинский совет*. 2022;16(17):80–91. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-80-91>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Association between adipokines and cardiac remodeling in obese patients in preclinical heart failure

**Elena A. Lyasnikova<sup>1</sup>, Georgii A. Matveev<sup>1</sup>, Tatiana I. Golikova<sup>1</sup>, Ilia V. Derevitskii<sup>2</sup>, Anton V. Fedorov<sup>1</sup>, Elena Yu. Vasilyeva<sup>1</sup>, Alina Yu. Babenko<sup>1✉</sup>, alina\_babenko@mail.ru**

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratev St., St Petersburg, 197341, Russia

<sup>2</sup> ITMO University; 49, Kronverksky Ave., St Petersburg, 197101, Russia

## Abstract

**Introduction.** Association of left ventricular hypertrophy (LVH) in obesity and accompanying metabolic risks with adipokines levels at the different stage of heart failure (HF) is still debatable.

**The aim of study was to investigate the relationship of circulating adipokines levels with LVH in obese patients at preclinical stage of HF.**

**Materials and methods.** The study included 74 obese patients: 43% had no markers of LVH (stage A HF, group 1); 57% had LVH (stage B HF, group 2). Transthoracic echocardiography, laboratory assessment of N-terminal fragment of the brain natriuretic peptide, soluble suppression of tumorigenesis-2 (sST2), circulating leptin and adiponectin levels, homeostasis model assessment of insulin resistance (IR) (HOMA-IR) were done. Matched-pairs analysis was applied.

**Results.** Negative correlations of LVH with leptin levels in group 1 (stage A HF) and with adiponectin levels in group 2 (stage B HF) were detected (all  $p < 0.05$ ). Positive correlations of the sST2 / adiponectin ratio and HOMA-IR with the parameters of LVH were detected in group 2 (all  $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** The direction of the associations between circulating adipokines and LVH varies with the preclinical stage of HF. The data obtained may reflect a relationship between heart remodeling in response to molecular mechanisms of inflammation and IR in obese patients at the certain stage of cardiovascular continuum.

**Keywords:** leptin, adiponectin, insulin resistance, HOMA-IR, inflammation, sST2, left ventricular hypertrophy

**Acknowledgment.** The study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301 dated April 20, 2022).

**For citation:** Lyasnikova E.A., Matveev G.A., Golikova T.I., Derevitskii I.V., Fedorov A.V., Vasilyeva E.Yu., Babenko A.Yu. Association between adipokines and cardiac remodeling in obese patients in preclinical heart failure. *Meditinskij Sovet*. 2022;16(17):80–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-80-91>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Ожирение считается независимым фактором риска хронической сердечной недостаточности (ХСН) и представляет растущую проблему для национальных систем здравоохранения большинства стран мира [1]. Согласно классификации American Heart Association / American College of Cardiology / Heart Failure Society of America (AHA/ACC/HFSA), пациенты с индексом массы тела (ИМТ)  $\geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$  без клинических проявлений ХСН и структурных нарушений сердца имеют высокие риски СН и уже относятся к стадии А ее развития [2]. Прямое влияние ожирения на структуру и функцию миокарда приводит к маладаптивному ремоделированию, что со временем способствует развитию симптомной дисфункции левого желудочка (ЛЖ) преимущественно в рамках СН с сохранной фракцией выброса (сФВ) [3, 4].

Согласно современным представлениям, ожирение, особенно его абдоминально-висцеральная форма, оказывает множество неблагоприятных воздействий на сердечно-сосудистую систему [5]. При этом состоянии наблюдается нарушение сердечной гемодинамики вследствие гиперволемии, изменение энергетического и тканевого метаболизма миокарда, повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной системы, хроническое системное воспаление, тканевая гипоксия, фибротические процессы, отрицательные последствия, связанные с ассоциированными метаболическими расстройствами и инсулинерезистентностью (ИР) [6].

В большинстве случаев при ожирении имеют место концентрические варианты ремоделирования сердца (РС), сопровождающиеся преобладанием увеличения толщины стенок и массы миокарда ЛЖ относительно расширения его полости [7, 8]. Предполагается, что увеличение массы миокарда обусловлено не только гипертрофией кардиомиоцитов, но и увеличением количества жировой ткани в эпикарде и жировой инфильтрации (стеатозом) миокарда. Это может вносить вклад в особенности РС при ожирении даже на стадии субклинического функционального нарушения [5, 9]. Надо отметить, что РС при ожирении связывают с гормонально-метаболическими нарушениями, свойственными ему,

особое внимание при этом уделяется роли адипокинов. Текущие данные подтверждают гипотезу о том, что связанная с ожирением СН может быть результатом дисбаланса адипокинов, чрезмерной активности неприлизина и (или) усиленной передачи сигналов минералокортикоидов [10–12].

Ожирение традиционно считается хроническим воспалительным состоянием и сопровождается увеличением концентрации ряда провоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкина (ИЛ) 6, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , С-реактивного белка (СРБ), повышенный уровень которых ассоциирован с СН и субклинической дисфункцией ЛЖ [13–15]. С другой стороны, хроническое воспаление может играть важную роль в развитии и прогрессировании ИР, наблюданной при ожирении [16]. Важно подчеркнуть, что ИР снижает энергетическую гибкость миокарда и может привести к дальнейшему повреждению, способствуя липотоксичности, симпатической активации, воспалению, окислительному стрессу и фиброзу [17]. Экспериментальные и популяционные исследования подтверждают связь между ИР и ремоделированием ЛЖ [18–20]. В совокупности системное воспаление и ИР позволяют рассматривать эти состояния как дополнительные независимые компоненты патогенеза, развития и прогрессирования СН у пациентов с ИМТ  $\geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$  [17, 21].

Поскольку ожирение ассоциировано с гипертрофией миокарда, а плазменный уровень лептина значительно увеличивается у тучных пациентов, роль лептина как медиатора или причины гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) активно дискутируется [22]. Гиперлептинемия и лептинерезистентность ассоциированы с РС при ожирении [5, 23]. В исследованиях *in vitro* было продемонстрировано влияние лептина на рост культивированных кардиомиоцитов [24]. Лептин стимулирует гипертрофию миокарда напрямую через клеточные сигнальные механизмы и косвенно через его влияние на артериальное давление (АД), симпатическую нервную систему, продукцию альдостерона и изменение кальциевого метаболизма в сердце, приводящее к нарушению релаксации миокарда [11, 25, 26]. Как и цитокин, лептин обладает провоспалительной активностью [27]. Было обнаружено, что опосредованная лептином активация сигнальных путей JAK/

STAT, МАРК и Rho инициирует сложный процесс, ведущий к РС и гипертрофии сердца, и способствует ему [28]. Однако наряду с прогипертрофическим влиянием лептина в литературе обсуждается противоположная точка зрения об антигипертрофической роли данного адипокина в патогенезе ремоделирования. Альтернативное мнение основано на данных, подтверждающих роль лептина в регуляции метаболизма миокарда и защите сердца от липотоксичности при ожирении [22, 29].

По мнению большинства авторов, противовесом лептину является адипонектин, для которого описаны кардиопротективные эффекты. На клеточном и молекулярном уровнях адипонектин играет противовоспалительную, антиоксидантную и антиапоптотическую роль [30], модулируя процессы гипертрофии миокарда и фиброза [11, 31]. Однако у людей связь между циркулирующим адипонектином и ГЛЖ, риском сердечно-сосудистых заболеваний в целом остается спорной [30, 32]. Надо отметить, что экспрессия гена адипонектина в жировой ткани, как и его уровень в циркуляции, увеличивается вместе с тяжестью сердечно-сосудистого заболевания, в частности СН, и зависит от уровней циркулирующего мозгового натрийуретического пептида [11, 30, 32]. Плазменный уровень адипонектина значительно снижен у пациентов СН с сФВ при ожирении, по сравнению со здоровыми лицами, в то время как пациенты с СН и низкой ФВ ЛЖ, имеющие избыточную массу тела и ожирение, имеют нормальный уровень данного адипоцитокина [33, 34]. Несмотря на то что в нескольких исследованиях сообщается об обратной связи между адипонектином и массой миокарда ЛЖ (ММЛЖ), важно подчеркнуть, что уровень циркулирующего адипонектина может иметь разные прогностические значения в отношении ГЛЖ в зависимости от метаболического контекста и факторов риска [35]. Поскольку лептин имеет противоположный эффект по сравнению с адипонектином, предполагается, что соотношение лептина/адипонектина может играть определенную роль в РС и развитии СН при ожирении [5, 36].

Несмотря на многочисленные доказательства реализации влияния на РС жировой ткани за счет секреции адипокинов, роль отдельных компонентов ее секретома и их взаимодействия, во многом зависящих от метаболического гомеостаза и состояния воспаления, остается не до конца ясной [32]. Крайне немногочисленны данные об ассоциации ГЛЖ при ожирении и сопутствующих метаболических рисках с уровнем адипокинов на разных стадиях СН. Учитывая вышеизложенное, **целью** настоящей работы явилась оценка взаимосвязи уровней циркулирующего лептина и адипонектина и некоторых регуляторных биомаркеров со структурно-функциональными показателями миокарда у пациентов с ожирением на доклинических стадиях СН.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было одобрено этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова, проводилось согласно надлежащей

клинической практике и этическим стандартам Хельсинкской декларации. До проведения всех процедур исследования пациенты подписали информированное согласие.

Представленное исследование является одномоментным одноцентровым, включившим 74 пациента с ожирением I–III степени: 32 пациента со стадией А (группа 1) и 42 пациента со стадией В СН (группа 2) в соответствии с рекомендациями АНА/ACC/HFSA-2022 [2].

*Критериями невключения* в исследование явились:

- клапанная патология сердца, кардиомиопатии, значимые сердечно-сосудистые события, включая острый инфаркт миокарда или обширную операцию на сердце, чрескожное коронарное вмешательство, вальвулопластику;
- сахарный диабет;
- вторичная артериальная гипертензия (АГ), длительность АГ-терапии менее 6 мес., АД > 180/110 мм рт.ст.;
- тяжелое течение бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких;
- ревматические заболевания;
- ХЧН I–IV функционального класса (NYHA).

Все пациенты были проконсультированы кардиологом – специалистом по СН. Проведен объективный осмотр с оценкой антропометрических параметров, выполнены рутинные лабораторные исследования, включая гликемический статус и уровень инсулина для расчета индекса HOMA-IR (Homeostasis model assessment of insulin resistance), электрокардиография. Эхокардиография (ЭхоКГ) (GE VIVID 9, USA) выполнялась по стандартному протоколу одним оператором в заслепленном режиме. Объем левого предсердия и ММЛЖ индексировали к степенной выраженности роста (в метрах). Маркерами ГЛЖ считали увеличение межжелудочковой перегородки (МЖП) и (или) задней стенки (ЗС)  $\geq 12$  мм, относительной толщины стенки (ОТС)  $\geq 0,43$ , индекса ММЛЖ/рост<sup>1</sup> ( $> 126$  г/рост<sup>1</sup> для мужчин и  $> 99$  г/рост<sup>1</sup> для женщин), индекса ММЛЖ/рост<sup>2,7</sup> (для мужчин  $> 50$  г/м<sup>2,7</sup> и для женщин  $> 47$  г/м<sup>2,7</sup>) в соответствии с рекомендациями ASE/EACVI-2015 по ЭхоКГ при гипертонии у взрослых и Европейскими рекомендациями по лечению пациентов с АГ ESC/ESH-2018 [37, 38].

В панель исследуемых биомаркеров вошли N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP), высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ), стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, растворимая форма (sST2), адипонектин, лептин. Кровь на биомаркеры центрифугировалась при 3000 об/мин в течение 10 мин. Образцы сыворотки замораживались при  $-80$  °С до момента проведения анализа. Сывороточный уровень вчСРБ определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas Integra 400 plus иммунотурбидиметрическим методом. Сывороточная концентрация Nt-proBNP оценивалась электрохемилюминесцентным методом с применением тест-системы Elecsys (Roche Diagnostic). Оценка сывороточного уровня sST2 (Clinical diagnostics, Presage ST2 kit) проводилась методом иммуноферментного анализа. Оценка уровней лептина в сыворотке крови, адипонектина в плазме крови проводилась иммунофер-

ментным методом с использованием автоматического анализатора (Bio-Rad 680 – монометр, автоматизированный анализатор, США). Для адипонектина (комерческий набор BioVendor) диапазон измерения 0,026–100 мкг/мл, коэффициент чувствительности 0,026 мкг/мл, для лептина (комерческий набор для проведения иммуноферментного анализа (ИФА) DBC) диапазон измерения – от 2,0 до 11,0 нг/мл, чувствительность 0,5 нг/мл.

Дополнительно рассчитывались соотношения лептина/адипонектин, Nt-proBNP/адипонектин и sST2/адипонектин для каждой группы. ЭхоКГ-исследование, забор крови на определение биомаркеров были проведены в один день для каждого пациента.

## СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистический анализ был выполнен с использованием параметрических и непараметрических методов статистики в программе STATISTICA 10.0. Данные представлены в виде медианы ( $M_e$ ) и квартильных интервалов (25; 75), частот ( $n$ ) и процентов от общего числа наблюдений. Различия между группами проверяли с помощью U-критерия Манна – Уитни. Тест  $\chi^2$  использовался для сравнения категориальных переменных. Корреляции Пирсона были выполнены для выявления простых корреляций между маркерами ГЛЖ и другими переменными. Для выявления независимых переменных, влияющих на ГЛЖ в исследуемых группах, был проведен пошаговый множественный линейный регрессионный анализ. Каждый ЭхоКГ-параметр рассматривался как результатирующий показатель. В качестве факторов учитывали возраст, пол, наличие АГ, систолическое и диастолическое АД, длительность ожирения, ИМТ, соотношение окружности талии и бедер (ОТ/ОБ), HOMA-IR, уровень глюкозы натощак, адипокины, биомаркеры. Категориальные переменные кодировались методом one-hot encoding. После этого модель обучалась с использованием библиотеки statsmodels языка программирования Python. Для каждого ЭхоКГ-параметра была создана модель многомерной линейной регрессии с уровнем значимости  $< 0,05$ .

Для исключения влияния сопутствующих факторов риска на РС после первоначального общего анализа в качестве следующего шага был реализован метод согласованных пар – matched pairs analysis [39]. Пары «близнецов» (пациентов со схожими значениями сопутствующих факторов, влияние которых необходимо исключить) выделяли с помощью метода k-ближайших соседей [40]. Для поиска пар использовалась библиотека sklearn языка программирования Python и алгоритм Ball Tree [41]. Критериями соответствия были возраст, пол, ИМТ, индекс ОТ/ОБ и длительность ожирения  $> 10$  лет. Была отобрана 21 пара «близнецов», статистический анализ подтвердил однородность исследуемых групп. Далее для «близнецов» были проведены одномерный и многомерный анализы, аналогичные статистическому анализу для исходного набора данных. Статистическая значимость определялась как p-значение  $< 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Клинические характеристики пациентов

Основные характеристики исследуемой популяции и выделенных групп представлены в табл. 1. Средний возраст пациентов составил 41 (31; 51) год, 69% были женщинами. Нарушение гликемии натощак отмечалось у 14%, АГ регистрировалась у 27% пациентов. Респонденты исследуемых групп были сопоставимы по полу, офисному уровню систолического и диастолического АД, гликемическому статусу ( $Hb_{A1c}$ , HOMA-IR), скорости клубочковой фильтрации. Пациенты группы 2, по сравнению с пациентами группы 1, были старше, чаще имели анамнез АГ, больший ИМТ, соотношение ОТ/ОБ и степень ожирения, большие значения липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (все  $p < 0,05$ ). Закономерно, что пациенты стадии В, по сравнению с пациентами стадии А СН, имели достоверно большие размеры ЛП, МЖП, ЗС, ММЛЖ и индексные показатели ММЛЖ и существенно чаще получали терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента / антагонистами рецепторов ангиотензина II,  $\beta$ -адреноблокаторами, диуретиками и статинами (все  $p < 0,05$ ).

### Уровни циркулирующих биомаркеров

Пациенты двух исследуемых групп с ожирением не различались по уровню Nt-proBNP, sST2, однако более высокий уровень вЧСРБ регистрировался у пациентов стадии В СН ( $p = 0,02$ ). Уровень адипонектина был сопоставим между группами и составил 9,9 (7,0; 14,8) мг/мл в группе 1 и 9,1 (6,45; 14,4) мг/мл в группе 2 соответственно. Концентрация лептина в крови была существенно выше в группе 2, по сравнению с группой 1, и составила 85,33 (45,7; 109,6) нг/мл и 61,5 (31,5; 84,9) нг/мл соответственно;  $p = 0,01$ . Соотношения Nt-proBNP/адипонектин и sST2/адипонектин не различались между группами 1 и 2. Данные о концентрации биомаркеров у пациентов различных групп представлены в табл. 1.

### Связь между маркерами ремоделирования миокарда, клиническими характеристиками пациентов и уровнями адипокинов в крови

Пациенты группы 2 имели значительно больше кардиометаболических факторов риска, предрасполагающих к ГЛЖ. При проведении пошагового регрессионного анализа большинство маркеров ГЛЖ позитивно коррелировали с возрастом, мужским полом, САД, ИМТ, индексом ОТ/ОБ и длительностью ожирения  $> 10$  лет во всех исследуемых группах. Негативные корреляции были найдены между уровнем лептина и рядом маркеров ГЛЖ (МЖП ( $\beta = -0,567$ ;  $p = 0,002$ ), ЗС ( $\beta = -0,436$ ;  $p = 0,005$ ), ММЛЖ/рост<sup>1</sup> ( $\beta = -0,602$ ;  $p = 0,001$ ), ММЛЖ/рост<sup>2,7</sup> ( $\beta = -0,492$ ;  $p = 0,008$ )) в группе 1. В группе 2 была показана положительная корреляция уровня лептина только с ОТС ( $\beta = 0,329$ ;  $p = 0,007$ ). В то же время негативные корреляции между уровнем адипонектина и маркерами ГЛЖ (МЖП ( $\beta = -0,453$ ;  $p = 0,003$ ), ЗС ( $\beta = -0,399$ ;  $p = 0,001$ ), ОТС ( $\beta = -0,244$ ;  $p = 0,044$ ), ММЛЖ/рост<sup>1</sup> ( $\beta = -0,363$ ;  $p = 0,006$ ) были только

● **Таблица 1.** Клиническая характеристика, эхокардиографические данные и биомаркеры исследуемой популяции, Me (25; 75), n (%)

● **Table 1.** Clinical characteristics, echocardiographic parameters, and biomarkers of the study population, Me (25; 75), n (%)

Параметр	Вся популяция (n = 74), Me (25; 75)	Стадия А СН (группа 1, n = 32), Me (25; 75)	Стадия В СН (группа 2, n = 42), Me (25; 75)	P, группа 1 против группы 2
Возраст, лет	41 (31; 51)	33 (23,5; 46)	43 (36; 54)	0,001
Пол (мужчины), n (%)	23 (31,1%)	11 (34,4%)	12 (28,6)	0,59
АГ, n (%)	20 (27%)	4 (12,5%)	16 (38,1%)	0,01
САД, мм рт. ст.	120 (110; 130)	120 (110; 130)	120 (112; 130)	0,14
Нарушение гликемии натощак, n (%)	10 (13,5%)	3 (9,4%)	7 (16,6%)	0,34
HOMA-IR	4,96 (3,34; 8,51)	4,66 (2,61; 8,49)	5,72 (3,65; 8,53)	0,19
Индекс ОТ/ОБ	0,95 (0,85; 1,03)	0,89 (0,81; 0,97)	0,99 (0,91; 1,06)	0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	37,08 (33,4; 41,3)	34,78 (31,6; 37,26)	40,33 (36,1; 43,92)	0,0001
Ожирение I степени, n (%)	29 (39,2%)	18 (62,1%)	11 (37,9%)	0,19
Ожирение II степени, n (%)	26 (35,1%)	9 (34,6%)	17 (65,4%)	0,11
Ожирение III степени, n (%)	19 (25,7%)	5 (26,3%)	14 (73,7%)	0,03
Давность ожирения > 10 лет, n (%)	35 (47,3%)	12 (34,3%)	23 (65,7%)	0,06
СКФCKD-EPI, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	89,61 (78,36; 109,6)	95,46 (86,02; 111,4)	87,05 (85,5; 106,38)	0,23
ЛПНП, ммоль/л	3,16 (2,49; 3,75)	2,81 (2,26; 3,55)	3,44 (2,56; 3,87)	0,03
ЛПВП, ммоль/л	1,34 (0,99; 1,54)	1,25 (0,96; 1,67)	1,42 (1,16; 1,53)	0,46
Триглицериды, ммоль/л	1,38 (1,1; 1,89)	1,23 (0,92; 1,83)	1,55 (1,23; 1,89)	0,09
ИАПФ/АРА, n (%)	18 (24,3%)	3 (16,7%)	15 (83,4%)	0,01
β-блокаторы, n (%)	10 (13,5%)	0 (0%)	10 (100%)	0,003
АМКР, n (%)	4 (5,4%)	1 (25%)	3 (75%)	0,45
Диуретики, n (%)	5 (6,7%)	0 (0%)	5 (100%)	0,04
Статины, (%)	10 (13,5%)	1 (10%)	9 (90%)	0,02
<b>Эхокардиографические параметры, Me (25; 75)</b>				
ΦВ (Simpson), %	61,5 (58; 63)	62 (58,5; 63)	61 (58; 63)	0,66
Размер ЛП, мм	40,5 (39; 44)	39 (37; 40)	43 (40; 46)	< 0,0001
Индекс объема ЛП, мл/м <sup>2</sup>	14,69 (12,9; 16,2)	13,31 (11,9; 14,6)	15,43 (14,5; 17,6)	< 0,0001
Среднее E/e'	7,25 (6; 9)	7 (6; 8,65)	8 (7; 9)	0,09
Размер ЛЖ, мм	49 (47; 51)	48 (46; 50)	50 (48; 52)	0,003
КДО ЛЖ, мл	108 (98; 130)	106 (90; 118)	113 (100; 143)	0,042
МЖП, мм	10 (9; 11)	9 (9; 10)	11 (10; 12)	< 0,0001
ЗС, мм	9 (9; 10)	9 (8; 9,5)	10 (9; 11)	< 0,0001
ОТС	0,43 (0,4; 0,44)	0,40 (0,37; 0,44)	0,43 (0,4; 0,45)	0,06
ММЛЖ, г	210 (171; 240)	171 (149,2; 210)	225,5 (190; 282)	< 0,0001
ММЛЖ/рост <sup>1</sup> , г/м	120,3 (106,7; 140,65)	103,7 (89,8; 116,6)	137,8 (118,8; 164,7)	< 0,0001
ММЛЖ/рост <sup>2,7</sup> , г/м <sup>2,7</sup>	49,5 (43,3; 55,5)	42,34 (37,97; 46,26)	55,37 (51,3; 66,8)	< 0,0001

● **Таблица 1 (окончание).** Клиническая характеристика, эхокардиографические данные и биомаркеры исследуемой популяции, Ме (25; 75), н (%)

● **Table 1 (ending).** Clinical characteristics, echocardiographic parameters, and biomarkers of the study population, Me (25; 75), n (%)

Параметр	Вся популяция (n = 74), Ме (25; 75)	Стадия А СН (группа 1, n = 32), Ме (25; 75)	Стадия В СН (группа 2, n = 42), Ме (25; 75)	P, группа 1 против группы 2
Циркулирующие биомаркеры, Ме (25; 75)				
Nt-proBNP, пг/мл	34,18 (18,56; 63,27)	25,5 (16,1; 55,2)	46,5 (25,2; 86,6)	0,11
sST2, нг/мл	13,24 (10,45; 18,52)	15,4 (12,8; 18,4)	12,03 (9,53; 18,6)	0,21
вЧСРБ, мг/л	2,93 (1,45; 5,2)	2,11 (1,33; 3,66)	4,08 (2,28; 5,54)	0,02
Адипонектин, мг/мл	9,5 (6,9; 14,8)	9,9 (7,0; 14,8)	9,1 (6,45; 14,4)	0,62
Лептин, нг/мл	73,74 (41,04; 98,41)	61,5 (31,5; 84,9)	85,33 (45,7; 109,6)	0,01
Лептин/адипонектин, пг/мг	7,61 (4,0; 12,66)	5,49 (2,21; 1,75)	8,42 (4,4; 12,97)	0,17
Nt-proBNP/адипонектин, пг/мг	4,15 (1,72; 7,48)	2,39 (1,63; 6,65)	4,05 (2,46; 8,1)	0,16
sST2/адипонектин, нг/мг	1,33 (0,74; 2,44)	1,59 (0,89; 2,87)	1,19 (0,74; 2,18)	0,38

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; АМКР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов; АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЗС – задняя стенка левого желудочка; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ИМТ – индекс массы тела; КДО – конечно-диастолический объем; КДР – конечно-диастолический размер; ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; МЖП – межжелудочковая перегородка; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ОБ – окружность бедра; ОТ – окружность талии; ОТС – относительная толщина стенки левого желудочка; САД – систолическое артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; СН – сердечная недостаточность; ФВ – фракция выброса; CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; Е/е' – отношение скорости раннего наполнения трансмитрального потока (пик Е) к скорости диастолического наполнения по данным движения фиброзного кольца митрального клапана в тканевом допплеровском режиме (пик е'); НОМА-IR – оценка модели гомеостаза – резистентности к инсулину; Nt-проБНР – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; sST2 – стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, растворимая форма.

в группе 2. Соотношение лептин/адипонектин негативно коррелировало с показателем ММЛЖ/рост<sup>2,7</sup> в группе 1 и позитивно коррелировало со значениями ЗС и ОТС в группе 2 (все p < 0,05). Значимые позитивные связи прослеживались между маркерами ГЛЖ и уровнем глюкозы натощак, НОМА-IR, sST2/адипонектин только в группе 2.

#### Анализ согласованных пар

Для исключения возможного влияния неоднородности групп по возрасту, полу, ИМТ, индексу ОТ/ОБ и длительности ожирения был проведен анализ согласованных пар. В группах «близнецов» использовался аналогичный номер группы, соответствующий принадлежности к стадии СН. В анализ включен 21 пациент с СН стадии А (группа 1) и 21 пациент с СН стадии В (группа 2) соответственно. В табл. 2 представлены характеристики соответствующих групп пациентов.

Пациенты групп «близнецов» не различались по уровню циркулирующих адипокинов. Однако соотношение sST2/адипонектин, а также уровень вЧСРБ были выше у «близнецов» группы 2 (все p < 0,05). В целом анализ согласованных пар подтвердил выводы, полученные при анализе полных наборов данных. Сильные отрицательные корреляции некоторых параметров ГЛЖ с уровнями циркулирующего лептина в группе 1 «близнецов» и с уровнями циркулирующего адипонектина в группе 2 «близнецов» сохранялись как при однофакторном, так и при многофакторном анализе. Данные многофакторного анализа групп «двойников» представлены в табл. 3.

Отрицательные корреляции были обнаружены между уровнем циркулирующего лептина и значениями МЖП,

OTC, ММЛЖ/рост<sup>1</sup>, ММЛЖ/рост<sup>2,7</sup> в группе 1 «близнецовых» ( $\beta = -0,40, -0,66, -0,96$  и  $-0,47$  соответственно, все p < 0,05). В то же время уровень адипонектина отрицательно ассоциировался с толщиной МЖП и значением ОТС в группе 2 «близнецовых» ( $\beta = -0,49$  и  $-0,74$  соответственно, все p < 0,01). Возраст, мужской пол, ИМТ были сильными детерминантами маркеров ГЛЖ вне зависимости от доклинической стадии СН, в то время как индекс ОТ/ОБ положительно коррелировал с ММЛЖ/рост<sup>1</sup> ( $\beta = 0,43$ , p < 0,05) только в группе 1, а уровень глюкозы натощак и НОМА-IR с толщиной МЖП только в группе 2 «близнецовых» ( $\beta = 0,13$  и  $0,10$  соответственно, все p < 0,01). Положительные ассоциации между отношением sST2/адипонектин и МЖП ( $\beta = 0,71$ , p < 0,01) и ЗС ( $\beta = 0,12$ , p < 0,05) наблюдались в группе 2 «близнецовых». Не было обнаружено значимых ассоциаций между параметрами ГЛЖ и вЧСРБ во всех исследованных когортах пациентов, включая группы согласованных пар.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

В представленной работе показана связь ГЛЖ с параметрами ожирения и метаболическими рисками, как хорошо описанными ранее, так и малоизученными. Целью настоящего исследования была оценка ассоциаций уровня селективных адипокинов с РС у пациентов с ожирением и дополнительными кардиометаболическими факторами риска на доклинических стадиях СН. Выявлены разнонаправленные ассоциации циркулирующих адипокинов с ГЛЖ в группах пациентов, не имеющих маркеров ГЛЖ и находящихся в зоне риска

**Таблица 2.** Клиническая характеристика, данные эхокардиографии и циркулирующих биомаркеров в группах «близнецов», Me (25; 75), n (%)  
**Table 2.** Clinical characteristics, echocardiography and circulating biomarker data in the twin groups, Me (25; 75), n (%)

Параметр	Стадия А СН (группа 1, n = 21), Me (25; 75)	Стадия В СН (группа 2, n = 21), Me (25; 75)	P, группа 1 против группы 2
Возраст, лет	43 (32; 53)	43 (31; 47)	0,6
Мужской пол, n (%)	3 (14,3%)	3 (14,3%)	1
АГ, n (%)	2 (9,5%)	6 (28,6%)	0,12
САД, мм рт. ст.	120 (110; 130)	120 (120; 130)	0,22
Нарушение глюкозы натощак, n (%)	5 (23,8%)	2 (9,5%)	0,21
Глюкоза, ммоль/л	5,39 (5,08; 5,68)	5,35 (5,32; 5,61)	0,64
HOMA-IR	5,6 (3,55; 5,77)	4,96 (3,35; 7,96)	0,32
Индекс ОТ/ОБ	0,92 (0,9; 1,01)	0,91 (0,85; 0,97)	0,44
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	34,68 (32,84; 37,18)	33,81 (33,1; 38,7)	0,83
Длительность ожирения > 10 лет, n (%)	8 (38,1%)	8 (38,1%)	0,16
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	93,16 (84,05; 109,3)	88,15 (83,6; 100,18)	0,33
ЛПНП, ммоль/л	2,69 (2,22; 3,24)	3,26 (2,82; 3,42)	0,13
ЛПВП, ммоль/л	1,34 (1,2; 2,1)	1,45 (1,4; 1,5)	0,36
Триглицериды, ммоль/л	1,24 (1,0; 2,34)	1,55 (1,12; 1,83)	0,48
<b>Эхокардиографические параметры, Me (25; 75)</b>			
МЖП, мм	9 (9; 9)	10 (9; 11)	0,002
ЗС, мм	9 (9; 9)	9 (9; 10)	0,01
ОТС ЛЖ	0,39 (0,39; 0,40)	0,4 (0,4; 0,43)	0,19
ММЛЖ/рост <sup>1</sup> , г/м <sup>1</sup>	92,44 (88,33; 95,16)	112,9 (110,9; 136,3)	< 0,001
ММЛЖ/рост <sup>2,7</sup> , г/м <sup>2,7</sup>	40,26 (32,52; 43,26)	49,28 (48,89; 55,4)	< 0,001
<b>Циркулирующие биомаркеры, Me (25; 75)</b>			
Nt-proBNP, пг/мл	49,23 (49,23; 49,23)	44,94 (25,2; 78,9)	0,84
sST2, нг/мл	11,4 (11,4; 18,38)	11,44 (8,93; 18,56)	0,51
вчСРБ, мг/л	1,53 (1,06; 2,14)	3,94 (1; 5,54)	< 0,05
Адипонектин, мг/мл	7,9 (7,5; 20,0)	15,2 (10,4; 16,8)	0,42
Лептин, нг/мл	74,52 (72,96; 85,17)	105,1 (44,34; 107,9)	0,28
Лептин/адипонектин, нг/мг	9,94 (4,26; 9,94)	6,25 (4,4; 8,08)	0,37
sST2/адипонектин, нг/мг	1,52 (1,52; 2,88)	1,1 (0,74; 1,29)	0,001

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; ЗС – задняя стенка левого желудочка; ИМТ – индекс массы тела; ЛПВП – липопroteины высокой плотности; ЛПНП – липопroteины низкой плотности; МЖП – межжелудочковая перегородка; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ОБ – окружность бедер; ОТ – окружность талии; ОТС ЛЖ – относительная толщина стенки левого желудочка; САД – систолическое артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; СН – сердечная недостаточность; HOMA-IR – оценка модели гомеостаза – резистентности к инсулину; Nt-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; sST2 – стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, растворимая форма.

● **Таблица 3.** Пошаговый множественный линейный регрессионный анализ между маркерами гипертрофии левого желудочка и другими переменными в группах «близнецовых» на разных доклинических стадиях сердечной недостаточности

● **Table 3.** Stepwise multivariate linear regression analysis between left ventricular hypertrophy markers and other variables in the twin groups at different preclinical stages of heart failure

Параметр	Стадия А СН (группа 1, n = 21), $\beta$	Стадия В СН (группа 2, n = 21), $\beta$
<b>МЖП (мм)</b>		
Возраст	0,68*	-
Мужской пол	0,71*	-
ИМТ	0,31*	-
Глюкоза натощак	-	0,13*
HOMA-IR	-	0,10*
Лептин	-0,40*	-
Адипонектин	-	-0,49*
sST2/адипонектин	-	0,71*
<b>ЗС (мм)</b>		
Возраст	0,32*	
Мужской пол	-	0,41*
sST2/адипонектин	-	0,12**
<b>ОТС</b>		
Лептин	-0,66*	-
Адипонектин	-	-0,74*
<b>ММЛЖ/рост<sup>2,7</sup> (г/м<sup>2,7</sup>)</b>		
Мужской пол	-	0,96*
ИМТ	-	0,33*
Индекс ОТ/ОБ	0,43**	-
Лептин	-0,96*	-
<b>ММЛЖ/рост<sup>2,7</sup> (г/м<sup>2,7</sup>)</b>		
Возраст	-	0,68*
Мужской пол	-	0,82*
ИМТ	-	0,47*
Лептин	-0,47**	-

Примечание. ЗС – задняя стенка левого желудочка; ИМТ – индекс массы тела; МЖП – межжелудочковая перегородка; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ОБ – объем бедер; ОТ – объем талии; ОТС – относительная толщина стенки левого желудочка; СН – сердечная недостаточность; HOMA-IR – оценка модели гомеостаза – резистентность к инсулину; sST2 – стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, растворимая форма.

\* $p < 0,01$ . \*\* $p < 0,05$ .

развития СН (стадия А), и пациентов с наличием маркеров ГЛЖ и относящихся к стадии В СН, или пресердечной недостаточности.

У пациентов с СН стадии А без каких-либо структурно-функциональных нарушений миокарда уровень циркулирующего лептина был отрицательно связан с маркерами ГЛЖ. Полученные данные указывают на возможную антигипертрофическую роль лептина на определенном этапе сердечно-сосудистого континуума. Большинство клинических и популяционных исследований демонстрируют связь лептина с РС, предполагая, что лептин способствует ГЛЖ [42]. В то же время ряд исследований на животных с ожирением и дефицитом лептина не подтвердили роль последнего в развитии ГЛЖ, в связи с чем роль данного адипокина в патологическом процессе гипертрофии миокарда продолжает обсуждаться [29]. Антигипертрофический эффект лептина показан в ряде экспериментальных данных и ассоциирован с нарушением лептиновой сигнализации [43, 44]. Серия исследований на людях показывает антигипертрофический эффект лептина, демонстрируя аналогичные результаты, полученные в представленной работе [45–48]. В популяционном перекрестном исследовании, проведенном M. Pladenvall et al. на выборке пациентов с избыточной массой тела на доклинической стадии СН после поправки на пол, возраст, САД, HOMA-IR, уровень циркулирующего лептина отрицательно ассоциировался с ММЛЖ/рост<sup>2,7</sup> [45]. Следует отметить, что различный методологический подход в обсервационных работах, а также множество дополнительных причинных факторов могут обуславливать неоднозначные результаты при изучении связи лептина с процессами ГЛЖ. Необходимо подчеркнуть, что в большинстве случаев исследователи акцентировали внимание на одном маркере ГЛЖ, тогда как в нашей работе мы использовали мультимаркерный подход для оценки взаимосвязи между циркулирующими адипокинами и эхокардиографическими параметрами.

Гиперлептинемия связана с гипертрофией сердца, но наличие многих факторов, обычно сопровождающих избыточную массу тела и способных самостоятельно индуцировать ГЛЖ, таких как АГ, ИР, гипергликемия, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной систем, гиперволемия, затрудняет установление причинно-следственной связи. В то же время повышение уровня циркулирующего лептина наблюдается при увеличении массы тела [49], АГ [50], нарушении гликемического статуса и ИР [51, 52] независимо от ожирения и связано с центральными механизмами [50, 51]. Некоторые исследования показали, что уровень лептина в сыворотке постепенно снижается в процессе старения независимо от ИМТ и других возрастных эндокринных изменений [53]. Предполагается, что резистентность к лептину, наблюдавшаяся у пациентов с ожирением, влияет на его способность надлежащим образом вызывать кардиозащитные эффекты, особенно при наличии дополнительных кардиометаболических факторов риска [22]. Следует отметить, что пациенты стадии А СН в нашем исследовании были моложе, меньше страдали АГ, а также имели меньшую степень

ожирения и его длительность, соотношение ОТ/ОБ и меньшую лептинемию, по сравнению с пациентами группы стадии В СН, в которой были выявлены противоположные корреляции между циркулирующим лептином и маркерами ГЛЖ. Анализ согласованных пар пациентов, сопоставимых по возрасту, полу, ИМТ, индексу ОТ/ОБ и длительности ожирения, имеющих сопоставимые встречаемость АГ и уровень адипокинов, выявил аналогичную направленность ассоциаций между циркулирующим уровнем лептина и маркерами ГЛЖ в группе стадии А СН, в то время как в группе стадии В СН ассоциаций лептина с ГЛЖ получено не было. Вместе с тем метаболические факторы, включая параметр гликемического статуса (уровень гликемии и ИР (HOMA-IR)) были положительно связаны с некоторыми маркерами ГЛЖ на стадии В СН. В исследовании, проведенном N. Cauwenberghs et al., было показано, что ИР является независимым фактором, ассоциируемым с увеличением индекса ММЛЖ и ухудшением систолической и диастолической функции ЛЖ с течением времени [18]. С другой стороны, мы продемонстрировали, что в группе пациентов с ожирением и структурными нарушениями миокарда адипонектин был связан с антигипертрофической ролью. Вероятно, наряду со множеством дополнительных факторов тяжесть ожирения и последующая лептино-резистентность [54] могут играть важную роль в сложном процессе взаимоотношений причин ремоделирования в рамках сердечно-сосудистого континуума. Существует мнение, что гиперлептинемия напрямую не вызывает гипертрофию сердца, а, скорее, может играть неотъемлемую роль в структурных изменениях сердца, которые возникают в ответ на ожирение и связанные с ним гемодинамические и метаболические изменения [29]. Положительное влияние лептина на метаболические процессы в миокарде, в частности метаболизм жирных кислот и глюкозы [29], а также его протективная роль в отношении чрезмерного накопления липидов в сердце [55] указывает на тонкий баланс взаимоотношений данного адипокина с динамическими процессами функционально-структурных изменений сердца. Надо заметить, что повышенный уровень лептина плазмы в исследовании U.L. Faxén et al. наблюдался у пациентов с СН независимо от ее фенотипа [56]. Примечательно, что в этом исследовании уровень лептина обратно коррелировал с уровнем Nt-proBNP только у пациентов с СН и низкой ФВ, тем самым авторы поддержали идею, что гиперлептинемия у пациентов с СН с сФВ, имеющих большее количество метаболических нарушений, включая ожирение, преимущественно связана с метаболическим синдромом при данном фенотипе СН.

Ожирение ассоциировано со снижением уровня натрийуретических пептидов при СН за счет различных механизмов [57]. В связи с этим sST2-рецептор, являющийся членом семейства рецепторов ИЛ-1, маркером воспаления и миокардиального стресса [58], представляет несомненный интерес. Повышение уровня sST2 наблюдается у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая ишемическую болезнь сердца, атеросклероз, и часто ассоциируемыми с ними ожирением и сахарным диабетом 2-го типа [59–61]. В некоторых попу-

ляционных исследованиях были показаны положительные ассоциации sST2 с маркерами ГЛЖ и концентрическим ремоделированием миокарда [62, 63]. Растворимая циркулирующая в кровотоке форма sST2 блокирует кардиопротективный эффект ИЛ-33, секретирующегося в ответ на натяжение стенки сердца и запускающего каскад реакций, препятствующих развитию гипертрофии, фиброза и РС [64–66]. Следует отметить, что эффекты ИЛ-33 являются либо провоспалительными, либо противовоспалительными в зависимости от заболевания и экспериментальной модели [67]. Вопросы, связанные с ролью комплекса ИЛ-33/sST2 в сердце, остаются открытыми, а вклад иммунных клеток в реализацию действия ИЛ-33 на ГЛЖ подлежит изучению, при этом не исключено влияние вненервенных источников sST2 и ИЛ-33 [59]. Показано, что резидентные мультипотентные стромальные клетки в белой жировой ткани могут выступать в качестве резервуара для ИЛ-33 [68]. Экспериментальные данные демонстрируют, что ИЛ-33 в жировой ткани участвует в иммунометаболических взаимодействиях и поддерживает метаболический гомеостаз, активируя иммунный ответ типа 2, ослабляя воспаление, снижая уровень глюкозы и увеличивая чувствительность к инсулину [69]. Надо подчеркнуть, что повышенная концентрация sST2 у пациентов с метаболическим синдромом была ассоциирована с большей вероятностью ГЛЖ, чем с диастолической дисфункцией [70]. Очевидно, что стадия заболевания, относительный вклад системного и сердечно-сосудистого воспаления, а также степень и тип механической нагрузки на сердце также могут существенно влиять на корреляции между циркулирующим sST2 и РС [59, 71]. Недавнее экспериментальное исследование показало роль ИЛ-33 в регуляции аутофагии и противодействии РС при сахарном диабете [72]. Важно отметить, что в нашей работе мы впервые попытались проанализировать связь ГЛЖ с балансом прогипертрофического маркера sST2 и адипонектина, обладающего антигипертрофическим и противовоспалительным действием. Соотношение sST2/адипонектин было выше и положительно ассоциировано с ГЛЖ только в группе В СН, что свидетельствует об участии сигнальных путей ИЛ-33/sST2 в патофизиологических механизмах РС при ожирении на стадии морфологических изменений. Вместе с тем, принимая во внимание более высокий уровень вчСРБ в группе пациентов стадии В СН, вклад системного хронического вялотекущего воспаления при ожирении в полученные результаты полностью не исключается.

## ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Относительно небольшая выборка, возможное участие других факторов, не вошедших в анализ, которые могли повлиять на баланс адипокинов, ИР, гликемический статус, ГЛЖ, такие как длительность АГ, толщина эпикардального жира, состав тела, баланс автономной нервной системы и др., являются ограничениями проведенного исследования. В нашей работе не представлены данные по проспективному наблюдению за пациентами с ожирением и исходам, что, несомненно, может представлять научный и практический интерес.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные показывают, что баланс циркулирующих адипокинов и направленность связей с маркерами ГЛЖ, по-видимому, зависят от доклинической стадии СН, обусловленной структурными нарушениями миокарда и дополнительными факторами риска ремоделинга у пациентов с ожирением. В представленной группе пациентов с ожирением без структурных нарушений миокарда, находящихся в зоне риска развития СН, циркулирующий лептин был ассоциирован с кардиопротекторным эффектом в отношении ГЛЖ. В то же время циркулирующий адипонектин выступал в роли кардиопротектор-

ного агента только на стадии В СН, когда маркеры ГЛЖ уже присутствуют. Обнаруженная положительная ассоциация соотношения sST2/адипонектин и HOMA-IR с ГЛЖ у пациентов стадии В СН может указывать на вовлеченность комплексных про- и антивоспалительных механизмов и ИР в процессы РС на определенной ступени сердечно-сосудистого континуума. Необходимы дальнейшие исследования в целях лучшего понимания физиологической роли адипокинов и их взаимодействий на клеточном и молекулярном уровнях в процессе ГЛЖ.



Поступила / Received 08.08.2022

Поступила после рецензирования / Revised 23.08.2022

Принята в печать / Accepted 29.08.2022

## Список литературы / References

- Badimon L., Bugiardini R., Cenko E., Cubedo J., Dorobantu M., Duncker D.J. et al. Position paper of the European Society of Cardiology-working group of coronary pathophysiology and microcirculation: obesity and heart disease. *Eur Heart J.* 2017;38(25):1951–1958. <https://doi.org/10.1093/euroheartj/ehx181>.
- Heidenreich P.A., Bozkurt B., Aguilar D., Allen L.A., Byun J.J., Colvin M.M. et al. AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;145(18):e895–e1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>.
- Bozkurt B., Aguilar D., Deswal A., Dunbar S.B., Francis G.S., Horwitz T. et al. Contributory Risk and Management of Comorbidities of Hypertension, Obesity, Diabetes Mellitus, Hyperlipidemia, and Metabolic Syndrome in Chronic Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2016;134(23):e535–e578. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000450>.
- Prenner S.B., Mather P.J. Obesity and heart failure with preserved ejection fraction: A growing problem. *Trends Cardiovasc Med.* 2018;28(5):322–327. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2017.12.003>.
- Albakri A. Obesity cardiomyopathy: a review of literature on clinical status and meta-analysis of diagnostic and clinical management. *Med Clin Arch.* 2018;2(3):1–13. <https://doi.org/10.15761/MCA.1000134>.
- Abel E.D., Litwin S.E., Sweeney G. Cardiac remodeling in obesity. *Physiol Rev.* 2008;88(2):389–419. <https://doi.org/10.1152/physrev.00017.2007>.
- Sletten A.C., Peterson L.R., Schaffer J.E. Manifestations and mechanisms of myocardial lipotoxicity in obesity. *J Intern Med.* 2018;284(5):478–491. <https://doi.org/10.1111/joim.12728>.
- Ashrafiyan H., Athanasiou T., le Roux C.W. Heart remodelling and obesity: the complexities and variation of cardiac geometry. *Heart.* 2011;97(3):171–172. <https://doi.org/10.1136/heart.2010.207092>.
- Selthoffer-Relatić K., Belovari T., Bijelić N., Kibel A., Rajc J. Presence of Intramyocardial Fat Tissue in the Right Atrium and Right Ventricle – Postmortem Human Analysis. *Acta Clin Croat.* 2018;57(1):122–129. <https://doi.org/10.20471/acc.2018.57.01.15>.
- Packer M., Kitzman D.W. Obesity-Related Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction: The Mechanistic Rationale for Combining Inhibitors of Aldosterone, Neprilysin, and Sodium-Glucose Cotransporter-2. *JACC Heart Fail.* 2018;6(8):633–639. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.01.009>.
- Oh A., Okazaki R., Sam F., Valero-Muñoz M. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Adipose Tissue: A Story of Two Tales. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:110. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00110>.
- Packer M. Leptin-Aldosterone-Neprilysin Axis: Identification of Its Distinctive Role in the Pathogenesis of the Three Phenotypes of Heart Failure in People With Obesity. *Circulation.* 2018;137(15):1614–1631. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032474>.
- Trayhurn P., Wood I.S. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochem Soc Trans.* 2005;33(Pt 5):1078–1081. <https://doi.org/10.1042/BST0331078>.
- Bahrami H., Bluemke D.A., Kronmal R., Bertoni A.G., Lloyd-Jones D.M., Shahar E. et al. Novel metabolic risk factors for incident heart failure and their relationship with obesity: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(18):1775–1783. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.12.048>.
- Rosen B.D., Cushman M., Nasir K., Bluemke D.A., Edvardsen T., Fernandes V. et al. Relationship between C-reactive protein levels and regional left ventricular function in asymptomatic individuals: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(5):594–600. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.09.040>.
- Wu H., Ballantyne C.M. Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. *Circ Res.* 2020;126(11):1549–1564. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315896>.
- Witteles R.M., Fowler M.B. Insulin-resistant cardiomyopathy clinical evidence, mechanisms, and treatment options. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(2):93–102. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.10.021>.
- Cauwenberghs N., Knez J., Thijss L., Haddad F., Vanassche T., Yang W.Y. et al. Relation of Insulin Resistance to Longitudinal Changes in Left Ventricular Structure and Function in a General Population. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(7):e008315. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.008315>.
- Velagaleti R.S., Gona P., Chuang M.L., Salton C.J., Fox C.S., Blesee S.J. et al. Relations of insulin resistance and glycemic abnormalities to cardiovascular magnetic resonance measures of cardiac structure and function: the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010;3(3):257–263. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.109.911438>.
- Shah R.V., Abbasi S.A., Heydari B., Rickers C., Jacobs D.R.Jr., Wang L. et al. Insulin resistance, subclinical left ventricular remodeling, and the obesity paradox: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(16):1698–1706. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.053>.
- Wong C., Marwick T.H. Obesity cardiomyopathy: pathogenesis and pathophysiology. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2007;4(8):436–443. <https://doi.org/10.1038/ncpcardio0943>.
- Ghantous C.M., Azrak Z., Hanache S., Abou-Kheir W., Zeidan A. Differential Role of Leptin and Adiponectin in Cardiovascular System. *Int J Endocrinol.* 2015;534320. <https://doi.org/10.1155/2015/534320>.
- Ebong I.A., Goff D.C.Jr., Rodriguez C.J., Chen H., Bertoni A.G. Mechanisms of heart failure in obesity. *Obes Res Clin Pract.* 2014;8(6):e540–548. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2013.12.005>.
- Rajapurohitam V., Gan X.T., Kirshenbaum L.A., Karmazyn M. The obesity-associated peptide leptin induces hypertrophy in neonatal rat ventricular myocytes. *Circ Res.* 2003;93(4):277–279. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000089255.37804.72>.
- Smith C.C., Yellon D.M. Adipocytokines, cardiovascular pathophysiology and myocardial protection. *Pharmacol Ther.* 2011;129(2):206–219. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2010.09.003>.
- Karmazyn M., Purdham D.M., Rajapurohitam V., Zeidan A. Leptin as a cardiac hypertrophic factor: a potential target for therapeutics. *Trends Cardiovasc Med.* 2007;17(6):206–211. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2007.06.001>.
- Bantüla M., Roca-Ferrer J., Arismendi E., Picado C. Asthma and Obesity: Two Diseases on the Rise and Bridged by Inflammation. *J Clin Med.* 2021;10(2):169. <https://doi.org/10.3390/jcm10020169>.
- Kamareddine L., Ghantous C.M., Allouch S., Al-Ashmar S.A., Antalar G., Kannan S. et al. Between Inflammation and Autophagy: The Role of Leptin-Adiponectin Axis in Cardiac Remodeling. *J Inflamm Res.* 2021;14:5349–5365. <https://doi.org/10.2147/JIR.S322231>.
- Hall M.E., Harmancey R., Stec D.E. Lean heart: Role of leptin in cardiac hypertrophy and metabolism. *World J Cardiol.* 2015;7(9):511–524. <https://doi.org/10.4330/wjc.v7.i9.511>.
- Woodward L., Akoumianakis I., Antoniades C. Unravelling the adiponectin paradox: novel roles of adiponectin in the regulation of cardiovascular disease. *Br J Pharmacol.* 2017;174(22):4007–4020. <https://doi.org/10.1111/bph.13619>.
- Shibata R., Ouchi N., Ito M., Kihara S., Shiojima I., Pimentel D.R. et al. Adiponectin-mediated modulation of hypertrophic signals in the heart. *Nat Med.* 2004;10(12):1384–1389. <https://doi.org/10.1038/nm1137>.
- Anthony S.R., Guarneri A.R., Gozdzik A., Helsley R.N., Phillip Owens A., Tranter M. Mechanisms linking adipose tissue inflammation to cardiac hypertrophy and fibrosis. *Clin Sci (Lond).* 2019;133(22):2329–2344. <https://doi.org/10.1042/CS20190578>.

33. Norvik J.V., Schirmer H., Ytrehus K., Jenssen T.G., Zykova S.N., Eggen A.E. et al. Low adiponectin is associated with diastolic dysfunction in women: a cross-sectional study from the Tromsø Study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):79. <https://doi.org/10.1186/s12872-017-0509-2>.
34. Biolo A., Shibata R., Ouchi N., Kihara S., Sonoda M., Walsh K., Sam F. Determinants of adiponectin levels in patients with chronic systolic heart failure. *Am J Cardiol.* 2015;105(8):1147–1152. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.12.015>.
35. Villarreal-Molina M.T., Antuna-Puente B. Adiponectin: anti-inflammatory and cardioprotective effects. *Biochimie.* 2012;94(10):2143–2149. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2012.06.030>.
36. López-Jaramillo P., Gómez-Arbeláez D., López-López J., López-López C., Martínez-Ortega J., Gómez-Rodríguez A., Triana-Cubillos S. The role of leptin/adiponectin ratio in metabolic syndrome and diabetes. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2014;18(1):37–45. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2013-0053>.
37. 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. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
38. 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>.
39. McClatchey M.W., Cohen S.J., Reed F.M. The usefulness of matched pair randomization for medical practice-based research. *Fam Pract Res J.* 1992;12(3):235–243. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1414427/>.
40. Zhang Z. Introduction to machine learning: k-nearest neighbors. *Ann Transl Med.* 2016;4(11):218. <https://doi.org/10.21037/atm.2016.03.37>.
41. Liu T., Moore A. W., Gray A. New algorithms for efficient high-dimensional nonparametric classification. *J Mach Learn Res.* 2006;7(41):1135–1158. Available at: <http://people.ee.duke.edu/~lcarin/liu06a.pdf>.
42. Perego L., Pizzocri P., Corradi D., Maisano F., Paganelli M., Fiorina P. et al. Circulating leptin correlates with left ventricular mass in morbid (grade III) obesity before and after weight loss induced by bariatric surgery: a potential role for leptin in mediating human left ventricular hypertrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):4087–4093. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1963>.
43. Barouch L.A., Berkowitz D.E., Harrison R.W., O'Donnell C.P., Hare J.M. Disruption of leptin signaling contributes to cardiac hypertrophy independently of body weight in mice. *Circulation.* 2003;108(6):754–759. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000083716.82622.FD>.
44. Hall M.E., Maready M.W., Hall J.E., Stec D.E. Rescue of cardiac leptin receptors in db/db mice prevents myocardial triglyceride accumulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2014;307(3):E316–325. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00005.2014>.
45. Pladenvall M., Williams K., Guyer H., Sadurní J., Falces C., Ribes A. et al. The association between leptin and left ventricular hypertrophy: a population-based cross-sectional study. *J Hypertens.* 2003;21(8):1467–1473. <https://doi.org/10.1097/00000487-200308000-00009>.
46. Lieb W., Sullivan L.M., Aragam J., Harris T.B., Roubenoff R., Benjamin E.J., Vasan R.S. Relation of serum leptin with cardiac mass and left atrial dimension in individuals >70 years of age. *Am J Cardiol.* 2009;104(4):602–605. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.04.026>.
47. Paduszyńska A., Sakowicz A., Banach M., Maciejewski M., Dąbrowska M., Bielecka-Dąbrowska A. Cardioprotective properties of leptin in patients with excessive body mass. *Ir J Med Sci.* 2020;189(4):1259–1265. <https://doi.org/10.1007/s11845-020-02211-9>.
48. Kamimura D., Suzuki T., Wang W., deShazo M., Hall J.E., Winniford M.D. et al. Higher plasma leptin levels are associated with reduced left ventricular mass and left ventricular diastolic stiffness in black women: insights from the Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy (GENOA) study. *Hypertens Res.* 2018;41(8):629–638. <https://doi.org/10.1038/s41440-018-0062-0>.
49. Melhem S., Steven S., Taylor R., Al-Marbeh A. Effect of Weight Loss by Low-Calorie Diet on Cardiovascular Health in Type 2 Diabetes: An Interventional Cohort Study. *Nutrients.* 2021;13(5):1465. <https://doi.org/10.3390/nu13051465>.
50. Fujita Y., Kouda K., Ohara K., Nakamura H., Iki M. Leptin mediates the relationship between fat mass and blood pressure: The Hamamatsu School-based health study. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(12):e14934. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014934>.
51. D'souza A.M., Neumann U.H., Glavas M.M., Kieffer T.J. The glucoregulatory actions of leptin. *Mol Metab.* 2017;6(9):1052–1065. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.04.011>.
52. Pereira S., Cline D.L., Glavas M.M., Covey S.D., Kieffer T.J. Tissue-Specific Effects of Leptin on Glucose and Lipid Metabolism. *Endocr Rev.* 2021;42(1):1–28. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa027>.
53. Isidori A.M., Strollo F., Morè M., Caprio M., Aversa A., Moretti C. et al. Leptin and aging: correlation with endocrine changes in male and female healthy adult populations of different body weights. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(5):1954–1962. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.5.6572>.
54. Sahu A. Mini-review: A hypothalamic role in energy balance with special emphasis on leptin. *Endocrinology.* 2004;145(6):2613–2620. <https://doi.org/10.1210/en.2004-0032>.
55. Unger R.H. Hyperleptinemia: protecting the heart from lipid overload. *Hypertension.* 2005;45(6):1031–1034. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000165683.09053.02>.
56. Faxén U.L., Hage C., Andreasson A., Donal E., Daubert J.C., Linde C. et al. HFpEF and HFrEF exhibit different phenotypes as assessed by leptin and adiponectin. *Int J Cardiol.* 2017;228:709–716. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.194>.
57. Reinmann M., Meyer P. B-type natriuretic peptide and obesity in heart failure: a mysterious but important association in clinical practice. *Cardiovasc Med.* 2020;23:w2095. <https://doi.org/10.4414/cvm.2020.02095>.
58. Sarhene M., Wang Y., Wei J., Huang Y., Li M., Li L. et al. Biomarkers in heart failure: the past, current and future. *Heart Fail Rev.* 2019;24(6):867–903. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09807-z>.
59. Ghali R., Altara R., Louch W.E., Cataliotti A., Mallat Z., Kaplan A. et al. IL-33 (Interleukin 33)/sST2 Axis in Hypertension and Heart Failure. *Hypertension.* 2018;72(4):818–828. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11157>.
60. Altara R., Ghali R., Mallat Z., Cataliotti A., Booz G.W., Zouein F.A. Conflicting vascular and metabolic impact of the IL-33/sST2 axis. *Cardiovasc Res.* 2018;114(12):1578–1594. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy166>.
61. Zeyda M., Wernly B., Demyanets S., Kaun C., Hämmreiter M., Hantsch B. et al. Severe obesity increases adipose tissue expression of interleukin-33 and its receptor ST2, both predominantly detectable in endothelial cells of human adipose tissue. *Int J Obes (Lond).* 2013;37(5):658–665. <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.118>.
62. Ojji D.B., Opie L.H., Leclour S., Lacerda L., Adeyemi O., Sliwa K. Relationship between left ventricular geometry and soluble ST2 in a cohort of hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013;15(12):899–904. <https://doi.org/10.1111/jch.12205>.
63. Zhang Z., Xie Y., Shen B., Nie Y., Cao X., Xiang F., Zou J. Relationship between Soluble ST2 and Left Ventricular Geometry in Maintenance Hemodialysis Patients. *Blood Purif.* 2021;50(1):84–92. <https://doi.org/10.1159/000508402>.
64. Ibrahim N.E., Januzzi J.L. Jr. Established and Emerging Roles of Biomarkers in Heart Failure. *Circ Res.* 2018;123(5):614–629. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312706>.
65. Sarhene M., Wang Y., Wei J., Huang Y., Li M., Li L. et al. Biomarkers in heart failure: the past, current and future. *Heart Fail Rev.* 2019;24(6):867–903. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09807-z>.
66. Lebedev D.A., Lyasnikova E.A., Vasilyeva E.Y., Babenko A.Y., Shlyakhto E.V. Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Heart Failure with Midrange and Preserved Ejection Fraction: A Focus on Serum Biomarkers of Fibrosis. *J Diabetes Res.* 2020;6976153. <https://doi.org/10.1155/2020/6976153>.
67. Miller A.M. Role of IL-33 in inflammation and disease. *J Inflamm (Lond).* 2011;8(1):22. <https://doi.org/10.1186/1476-9255-8-22>.
68. Rana B.M.J., Jou E., Barlow J.L., Rodriguez-Rodriguez N., Walker J.A., Knox C. et al. A stromal cell niche sustains ILC2-mediated type-2 conditioning in adipose tissue. *J Exp Med.* 2019;216(9):1999–2009. <https://doi.org/10.1084/jem.20190689>.
69. Zhou Z., Yan F., Liu O. Interleukin (IL)-33: an orchestrator of immunity from host defence to tissue homeostasis. *Clin Transl Immunology.* 2020;9(6):e1146. <https://doi.org/10.1002/cti2.1146>.
70. Celic V., Majstorovic A., Pencic-Popovic B., Sljivic A., Lopez-Andres N., Roy I. et al. Soluble ST2 Levels and Left Ventricular Structure and Function in Patients With Metabolic Syndrome. *Ann Lab Med.* 2016;36(6):542–549. <https://doi.org/10.3343/alm.2016.36.6.542>.
71. Tseng C.C.S., Huibers M.M.H., van Kuik J., de Weger R.A., Vink A., de Jonge N. The Interleukin-33/ST2 Pathway Is Expressed in the Failing Human Heart and Associated with Pro-fibrotic Remodeling of the Myocardium. *J Cardiovasc Transl Res.* 2018;11(1):15–21. <https://doi.org/10.1007/s12265-017-9775-8>.
72. Wu M.X., Wang S.H., Xie Y., Chen Z.T., Guo Q., Yuan W.L. et al. Interleukin-33 alleviates diabetic cardiomyopathy through regulation of endoplasmic reticulum stress and autophagy via insulin-like growth factor-binding protein 3. *J Cell Physiol.* 2021;236(6):4403–4419. <https://doi.org/10.1002/jcp.30158>.

**Вклад авторов:**

Концепция статьи – **Бабенко А.Ю., Лясникова Е.А.**  
 Концепция и дизайн исследования – **Бабенко А.Ю.**  
 Написание текста – **Лясникова Е.А., Бабенко А.Ю.**

*Сбор и обработка материала – Матвеев Г.А., Голикова Т.И., Васильева Е.Ю.*  
*Обзор литературы – Голикова Т.И., Лясникова Е. А., Бабенко А.Ю.*  
*Перевод на английский язык – Голикова Т.И.*  
*Анализ материала – Матвеев Г.А., Деревицкий И.В., Федоров А.В.*  
*Статистическая обработка – Матвеев Г.А., Деревицкий И.В., Федоров А.В.*  
*Редактирование – Лясникова Е.А., Бабенко А.Ю.*

#### **Contribution of authors:**

*Concept of the article – Alina Yu. Babenko, Elena A. Lyasnikova*  
*Study concept and design – Alina Yu. Babenko*  
*Text development – Elena A. Lyasnikova, Alina Yu. Babenko*  
*Collection and processing of material – Georgii A. Matveev, Tatiana I. Golikova, Elena Y. Vasilyeva*  
*Literature review – Tatiana I. Golikova, Elena A. Lyasnikova, Alina Yu. Babenko*  
*Translation into English – Tatiana I. Golikova*  
*Material analysis – Georgii A. Matveev, Ilia V. Derevitskii, Anton V. Fedorov*  
*Statistical processing – Georgii A. Matveev, Ilia V. Derevitskii, Anton V. Fedorov*  
*Editing – Elena A. Lyasnikova, Alina Yu. Babenko*

#### **Информация об авторах:**

**Лясникова Елена Анатольевна**, к.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории высокотехнологичных методов лечения сердечной недостаточности научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности Института сердца и сосудов, доцент кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-0613-829X>

**Матвеев Георгий Александрович**, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории предиабета и других метаболических нарушений научно-исследовательского отдела генетических рисков и персонифицированной профилактики научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-2695-4924>; matveev\_ga@almazovcentre.ru

**Голикова Татьяна Игоревна**, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории предиабета и других метаболических рисков научно-исследовательского отдела генетических рисков и персонифицированной профилактики научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-4376-3721>

**Деревицкий Илья Владиславович**, инженер Национального центра когнитивных разработок; Национальный исследовательский университет ИТМО; 197101, Россия, Санкт-Петербург, Кронверкский проспект, д. 49; <https://orcid.org/0000-0002-8624-5046>

**Федоров Антон Владимирович**, к.б.н., заведующий научно-исследовательской лабораторией молекулярно-клеточных механизмов атеросклероза, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-7674-5258>

**Васильева Елена Юрьевна**, к.м.н., заведующий Центральной клинико-диагностической лабораторией, врач клинической лабораторной диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-2115-8873>

**Бабенко Алина Юрьевна**, д.м.н., руководитель научно-исследовательского отдела генетических рисков и персонифицированной профилактики, заведующий научно-исследовательской лабораторией предиабета и метаболических нарушений научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», заведующий научно-исследовательской лабораторией диабетологии, профессор кафедры внутренних болезней Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0559-697X>; alina\_babenko@mail.ru

#### **Information about the authors:**

**Elena A. Lyasnikova**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Research Laboratory of High-Tech Methods for the Treatment of Heart Failure of the Research Department of Heart Failure of the Institute of Heart and Vessels, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy with the Clinic of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0613-829X>

**Georgii A. Matveev**, Junior Researcher, Research Laboratory of Prediabetes and Other Metabolic Disorders, Research Department of Genetic Risks and Personalized Prevention, World-Class Scientific Center “Center for Personalized Medicine”, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2695-4924>; matveev\_ga@almazovcentre.ru

**Tatiana I. Golikova**, Junior Researcher, Research Laboratory of Prediabetes and Other Metabolic Risks, Research Department of Genetic Risks and Personalized Prevention, World-Class Research Center “Center for Personalized Medicine”, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4376-3721>

**Ilia V. Derevitskii**, Engineer of the National Center for Cognitive Research, ITMO University; 49, Kronverksky Ave., St Petersburg, 197101, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8624-5046>

**Anton V. Fedorov**, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Research Laboratory of Molecular Cellular Mechanisms of Atherosclerosis, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7674-5258>

**Elena Yu. Vasilyeva**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Central Clinical Diagnostic Laboratory, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2115-8873>

**Alina Yu. Babenko**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Research Department of Genetic Risks and Personalized Prevention, Head of the Research Laboratory of Prediabetes and Metabolic Disorders of the World-Class Research Center “Center for Personalized Medicine”, Head of the Research Laboratory of Diabetology, Professor of the Department of Internal Diseases of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0559-697X>; alina\_babenko@mail.ru

# Место дилтиазема в лечении больных стабильной стенокардией при сопутствующей бронхиальной астме

**Н.Ю. Григорьева**, <https://orcid.org/0000-0001-6795-7884>, grigoreva28@mail.ru

**К.С. Колосова**, <https://orcid.org/0000-0003-2586-0982>, ksunay@yandex.ru

**Д.В. Соловьева**, <https://orcid.org/0000-0001-5695-0433>, dsolow52@yandex.ru

**Е.И. Блохина**, <https://orcid.org/0000-0001-8234-3151>, ekatigorblokh@yandex.ru

Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н.И. Лобачевского; 603950, Россия, Нижний Новгород, проспект Гагарина, д. 23

## Резюме

**Введение.** При лечении стабильной стенокардии у больных с сопутствующей бронхиальной астмой (БА) возможно негативное влияние ряда лекарственных препаратов на бронхолегочную систему. Дилтиазем может быть препаратом выбора, когда требуется антиангинальная терапия с пульсурежающим эффектом, но бета-блокаторы противопоказаны.

**Цель –** сравнить антиангинальный, пульсурежающий и вазопротективный эффекты антагониста кальция (АК) дилтиазема, антагониста кальция верапамила и кардиоселективного бета-адреноблокатора (БАБ) бисопролола при лечении больных стабильной стенокардией (СС) с сопутствующей БА.

**Материалы и методы.** В исследование включено 60 больных стабильной стенокардией II–III ФК с сопутствующей БА легкого или среднего персистирующего течения. Пациенты поделены на три группы по 20 человек в зависимости от назначаемого антиангинального препарата: группа 1 получала бета-адреноблокатор бисопролол, группа 2 – антагонист кальция верапамил, группа 3 – антагонист кальция дилтиазем. Всем больным проведено исходно и через 2, 4, 6 нед. лечения кардиография (ЭхоДПКГ), функция внешнего дыхания (ФВД), исследование эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД).

**Результаты.** У пациентов всех групп при исследовании ФВД в динамике через 6 нед. лечения отрицательной динамики показателя ОФВ1 выявлено не было. Обращало внимание статистически значимое увеличение ОФВ1 через 6 нед. лечения у больных 3-й группы, получающих дилтиазем ( $p = 0,032$ ). На фоне лечения произошло статистически значимое снижение ЧСС во всех трех группах, однако во 2-й группе при лечении верапамилом динамика была значительно меньше. Анализ СрДЛА больных показал, что во всех группах через 6 нед. лечения происходит его снижение, однако достоверная динамика отмечается лишь в 3-й группе. При проведении пробы с ЭЗВД через 6 нед. лечения выявлена положительная динамика, при этом статистически значимое увеличение показателя регистрировалось у пациентов 1-й и 3-й групп.

**Выводы.** При лечении больных стабильной стенокардией с БА легкого и среднего персистирующего течения вне обострения антиангинальная терапия антагонистом кальция дилтиаземом обладает выраженным антиангинальным, пульсурежающим действием, оказывает вазопротективное действие на сосуды малого и большого кругов кровообращения, улучшает показатели бронхиальной проходимости.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, антиангинальная терапия, недигидропиридиновые антагонисты кальция, бета-адреноблокаторы, бисопролол, дилтиазем, верапамил

**Для цитирования:** Григорьева Н.Ю., Колосова К.С., Соловьева Д.В., Блохина Е.И. Место дилтиазема в лечении больных стабильной стенокардией при сопутствующей бронхиальной астме. *Медицинский совет*. 2022;16(17):92–99. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-92-99>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# The place of diltiazem in the treatment of patients with stable angina in concomitant bronchial asthma

**Natalia U. Grigorieva**, <https://orcid.org/0000-0001-6795-7884>, grigoreva28@mail.ru

**Ksenia S. Kolosova**, <https://orcid.org/0000-0003-2586-0982>, ksunay@yandex.ru

**Daria V. Soloveva**, <https://orcid.org/0000-0001-5695-0433>, dsolow52@yandex.ru

**Ekaterina I. Blokhina**, <https://orcid.org/0000-0001-8234-3151>, ekatigorblokh@yandex.ru

National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod; 23, Gagarin Ave., Nizhny Novgorod, 603022, Russia

## Abstract

**Introduction.** In the treatment of stable angina in patients with concomitant bronchial asthma (BA), the bronchopulmonary system may be adversely affected by a number of drugs. Diltiazem may be the drug of choice when antianginal therapy with a pulse-slowning effect is required, but  $\beta$ -blockers are contraindicated.

**Aim of the study.** To compare the antianginal, pulse-slowing and vasoprotective effects of the calcium antagonist (CA) diltiazem, the calcium antagonist verapamil and the cardioselective beta-adrenoblocker (BAB) bisoprolol in the treatment of stable angina (SA) patients with concomitant BA.

**Materials and methods.** The study included 60 patients with stable angina II-III FC with concomitant mild or moderate persistent BA. The patients were divided into three groups of 20 patients depending on antianginal drugs: Group 1 received beta-adrenoblocker bisoprolol, Group 2 – calcium antagonist verapamil, Group 3 – calcium antagonist diltiazem. All patients underwent cardiography (Doppler EchoCG), external respiration function (ERF), endothelium-dependent vasodilation (EDVD) study at baseline and after 2, 4, 6 weeks of treatment.

**Results.** No negative dynamics of FEV1 was found in patients of all groups during the study of ERF after 6 weeks of treatment. There was a statistically significant increase in FEV1 after 6 weeks of treatment in group 3 patients receiving diltiazem ( $p = 0.032$ ). There was a statistically significant decrease in HR in all three groups during treatment, but in group 2 the dynamics were significantly lower when treated with verapamil. Analysis of mPAP of patients showed that it decreased in all groups after 6 weeks of treatment, but significant dynamics was noted only in Group 3. EDVD test after 6 weeks of treatment revealed positive dynamics, with a statistically significant increase in the index registered in patients of groups 1 and 3.

**Conclusions.** In treatment of patients with stable angina with mild and intermediate persistent disease without exacerbation, antianginal therapy with the calcium antagonist diltiazem has marked antianginal, pulse-slowing action, has vasoprotective effect on the small and large circulatory vessels, improves the parameters of bronchial permeability.

**Keywords:** coronary heart disease, antianginal therapy, non-dihydropyridine calcium antagonists, beta-adrenoblockers, bisoprolol, diltiazem, verapamil

**For citation:** Grigorieva N.Yu., Kolosova K.S., Soloveva D.V., Blokhina Y.I. The place of diltiazem in the treatment of patients with stable angina in concomitant bronchial asthma. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(17):92–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-92-99>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

В современном мире все чаще встречаются пациенты, которые на определенном этапе жизни имеют сразу несколько заболеваний, что, безусловно, оказывает влияние как на течение коморбидных заболеваний, так и на их лечение. Сложным с клинической точки зрения является наличие у одного больного ишемической болезни сердца (ИБС) и бронхиальной астмы (БА). Подобное сочетание все чаще встречается в клинической практике [1, 2]. Так, по данным немецкого регистра GEDA, у пациентов с БА самой частой коморбидной патологией является артериальная гипертензия, которая встречается в 37,9% случаев, и ИБС – в 16,7% случаев [2].

При лечении ИБС у больных с сопутствующей БА нередко возникают сложности, прежде всего связанные с развитием возможного негативного влияния ряда лекарственных препаратов на бронхолегочную систему [3, 4]. Существуют доказательства того, что прием неселективных бета-адреноблокаторов (БАБ), назначаемых с целью получения антиангинального и противоаритмического эффекта, у больных ИБС в сочетании с БА негативно влияет на бронхиальную проходимость, поэтому их применение противопоказано или нежелательно [4, 5]. Неоднозначен и сложен вопрос об использовании высокоселективных бета-адреноблокаторов при БА [4–9]. Селективность БАБ подразумевает воздействие исключительно на бета1-адренорецепторы, расположенные в миокарде, и практически отсутствие влияния на бета2-адренорецепторы, которые находятся в стенке бронхов [8]. Вместе с тем хорошо известно, что селективность может теряться при назначении больших доз. Ряд больных БА могут демонстрировать непереносимость БАБ, назначение которых само по себе может вызывать

бронхобструктивный синдром. Сложен вопрос клинической интерпретации причины бронхобструкции при назначении БАБ пациенту с БА, которая может быть спровоцирована, с одной стороны, приемом БАБ, а с другой стороны, это может быть потеря контроля над симптомами астмы или даже обострение вследствие вариабельного течения болезни. Таким образом, несмотря на доказательства того, что при нетяжелых формах БА возможно использование низких доз БАБ, остается много вопросов о тактике их использования.

Хорошо известные свойства антагонистов кальция, такие как лечение гипоксической периферической вазоконстрикции, коррекция нарушений легочной гемодинамики, уменьшение гиперсекреции слизи и воспаления в бронхах, релаксация гладкой мускулатуры бронхов, антиоксидантные и антиагрегантные свойства, позволяют нередко считать их препаратами выбора в лечении ИБС у больных с хроническими бронхобструктивными заболеваниями. Кроме того, хроническая гипоксия, а также прием пациентами неселективных бета2-агонистов способствуют развитию различного рода аритмий. Синусовая тахикардия, наджелудочковая экстрасистолия, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, а также постоянная форма фибрилляции предсердий нередко являются первым и единственным проявлением ИБС у больных БА, которое требует назначения своевременной ритмуреющей терапии при одновременной безопасности для бронхолегочной системы. Этими свойствами, безусловно, обладают антагонисты кальция, такие как верапамил и дилтиазем, что указано, в частности, в Российских клинических рекомендациях по фибрилляции предсердий 2020 г. [10]. Установлено, что использование дилтиазема в комплексной терапии пациентов с бронхобструктивными заболеваниями сопровождается достоверным

повышением сатурации крови кислородом, уменьшением выраженности одышки по Боргу и увеличением пройденной дистанции в teste 6-минутной ходьбы, снижением потребности в бета2-агонистах короткого действия в дневное и ночное время суток как средствах скорой помощи. Таким образом, включение дилтиазема в схему лечения пациентов улучшает гемодинамический профиль, снижает риск развития желудочковых нарушений ритма сердца, уменьшает количество наджелудочковых экстрасистол и нормализует среднее давление в легочной артерии. Дилтиазем может быть препаратом выбора как раз в тех случаях, когда требуется пульсурежающая терапия, но бета2-блокаторы противопоказаны (неконтролируемая и тяжелая бронхиальная астма, тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)). Причем в отличие от верапамила дилтиазем не вызывает резкой кардиодепрессии, а в отличие от препаратов дигидропиридинового ряда – активации симпатической нервной системы. В связи с этим для многих пациентов, которым нужна пульсурежающая терапия, особенно имеющих склонность к запорам (побочный эффект верапамила), препаратом выбора является дилтиазем.

Сопутствующая патология нередко требует модификации антиангинальной терапии у пожилых больных. Данные последних лет свидетельствуют о том, что лекарства с антихолинергическим эффектом, в т. ч. бета-блокаторы, увеличивают риск развития деменции и связаны с повышенным риском падения у пожилых людей [11]. Кроме того, жесткость сосудистой стенки, увеличивающаяся с возрастом, приводит к повышению пульсового АД и, как следствие, вариабельности ритма сердца. Уникальными лекарственными препаратами, снижающими высокую вариабельность, являются антагонисты кальция [12].

Таким образом, однозначного мнения об эффективной и вместе с тем безопасной антиангинальной терапии больных ИБС с сопутствующей БА в настоящее время не существует. В связи с этим предпринято данное исследование, **цель** которого – сравнить антиангинальный, пульсурежающий и вазопротективный эффект антагониста кальция дилтиазема, антагониста кальция верапамила и кардиоселективного бета-адреноблокатора бисопролола при лечении больных стабильной стенокардией (СС) с сопутствующей бронхиальной астмой легкого и среднего персистирующего течения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование включено 60 больных, имеющих хроническую форму ишемической болезни сердца – стабильную стенокардию II–III ФК. Все пациенты в качестве сопутствующей патологии имели БА легкого или среднего персистирующего течения, контролируемую, вне обострения. После прохождения скрининга и проверки соответствия критериям включения и невключения испытуемые были случайно распределены на три группы по 20 человек каждая в зависимости от назначаемого антиангинального препарата: первая группа получала бета-адреноблокатор бисопролол, 2-я – антагонист каль-

ция верапамил, 3-я – антагонист кальция дилтиазем. Согласно клиническим рекомендациям по ведению пациентов с хроническими формами ИБС, пациентам проводилось поэтапное титрование доз лекарственных препаратов через каждые 2 нед. (пациенты 1-й группы получали бисопролол 2,5–5 мг; 2-й – верапамил 120–240–240 мг; 3-й – дилтиазем 180–270–360 мг) [12–15]. Критерием достижения оптимальной дозы лекарственного препарата была целевая ЧСС < 70 уд/мин [12, 13, 15]. У всех пациентов 1-й и 3-й групп через 6 нед. лечения удалось достичь данного уровня ЧСС (65,4 [64,8; 68,2] и 67,6 [66,1; 69,1] соответственно), тогда как у пациентов 2-й группы средняя ЧСС составила 73,8 [70,6; 74,2], однако дальнейшая титрация дозы препарата была невозможна, т. к. достигла максимальной терапевтической у данного лекарственного препарата. Больные продолжали прием назначенной ранее терапии: нитраты по требованию для купирования приступов стенокардии, блокаторы рецепторов ангиотензина II, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), дезагреганты, статины, бета2-агонисты длительного действия, ингаляционные глюкокортикоиды. Дозы бронхолитических препаратов в течение периода наблюдения за больными не менялись. У ряда больных потребовалось снижение дозы ингибиторов АПФ или блокатора рецепторов ангиотензина II из-за вызванного антиангинальной терапией чрезмерного снижения артериального давления.

Все больные соответствовали следующим критериям включения: мужчины и женщины в возрасте от 45 до 75 лет; ИБС, стабильная стенокардия II и III ФК; БА легкой и средней степени тяжести вне обострения, контролируемая, пациенты с ЧСС > 70 уд/мин на момент включения в исследование.

Также были разработаны критерии невключения пациентов из исследования: хроническая обструктивная болезнь легких и другие хронические бронхологические заболевания, кроме БА; нестабильная стенокардия; пациенты с инфарктом миокарда, которые перенесли его менее чем за последние 5 мес. до включения в исследование; сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса и выше 3-го ФК; дыхательная недостаточность (ДН) выше 2-й степени по шкале одышки mMRS; неконтролируемая артериальная гипертония с цифрами артериального давления выше 180/100 мм рт. ст. на момент включения в исследование; островоспалительные, онкологические заболевания.

Всем больным проводилось полное клинико-инструментальное обследование в динамике исходно и через 2, 4, 6 нед. лечения, а именно: офисное измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), эхоДПКГ с измерением среднего давления легочной артерии (СрДЛА), функция внешнего дыхания (ФВД), исследование эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД). В течение первых шести дней после назначенной терапии пациентам дважды в день проводили пикфлюметрию.

Диагноз «ИБС» устанавливается в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями «Стабильная ишеми-

ческая болезнь сердца» 2013, 2020 гг. Селективная коронарография проведена у 74,2% больных. Критериями эффективности антиангинальной терапии считали: уменьшение количества приступов стенокардии за 1 нед.; уменьшение приема таблеток нитроглицерина за 1 нед. Диагноз «БА» выставляли в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению бронхиальной астмы 2016, 2019 гг. При оценке тяжести БА руководствовались рекомендациями международной программы GINA 2019, 2020 гг. Наличие или отсутствие контроля БА осуществляли с помощью вопросника ACQ-5 ( $<0,75$ ) (GINA, 2019 г.). Диагноз «БА легкого и среднего персистирующего течения» устанавливался на основании классификации БА по степени тяжести согласно GINA 2019 г., степень одышки оценивалась по шкале mMRS. Все пациенты ежедневно вели дневник самоконтроля, где фиксировали показатели АД, ЧСС, ПСВ, а также нежелательные побочные явления.

Статистическая обработка данных проводилась методами параметрической и непараметрической статистики с помощью прикладного пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft) и SPSS Statistics 25 (IBM). Нормальность распределения анализируемых показателей определялась критерием Шапиро – Уилка. При распределении отличном от нормального результаты представлялись в виде медианы и 25-го и 75-го перцентилей (Me [25p; 75p]). Статистическую значимость различий трех групп определяли по критерию Краскела – Уоллиса. В дальнейшем о различиях между группами попарно судили по U-критерию Манна – Уитни. Сравнение групп по качественному бинарному признаку производили с помощью вычисления относительных частот, статистическую значимость определяли с помощью хи-квадрата Пирсона, если ожидаемые частоты были меньше 5, то р определяли с помощью точного теста Фишера. При множественных сравнениях долей применялась поправка Бонферони для корректировки уровня значимости. Априорный уровень значимости альфа (ошибку первого рода) для всех проверок статистических гипотез принимали равной 0,05. Значения показателя р менее 0,001 указаны как  $p < 0,001$ .

Одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (Протокол №15 от 26.10.2020).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 60 наблюдавшихся пациентов мужчин было 27 (45%), женщин – 33 (55%). Средний возраст составлял 62 (58; 64) года. Сопутствующая патология была представлена артериальной гипертонией (АГ) у 60 пациентов (100%), сахарным диабетом (СД) 2-го типа – у 9 пациентов (15%), постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) – у 16 больных (26,6%) (табл. 1).

Исходно у пациентов 1-й группы, принимающих бисопролол, пиковая скорость выдоха (ПСВ) составила  $340,4 \pm 33,2$  л/мин, к шестому дню лечения –  $347,12 \pm 8,6$  л/мин ( $p = 0,064$ ). Во 2-й группе пациентов, принимающих верапамил, исходно ПСВ показывала

$333,6 \pm 42,4$  л/мин, через шесть дней лечения –  $348,6 \pm 12,2$  л/мин ( $p = 0,652$ ). В 3-й группе пациентов, принимающих дилтиазем, исходно ПСВ составила  $336,6 \pm 11,4$  л/мин, через шесть дней –  $356,4 \pm 11,8$  л/мин ( $p = 0,048$ ), что говорит о пусть и незначительной, но достоверной положительной динамике данного показателя, что может быть связано с благоприятным действием дилтиазема на показатели бронхиальной проходимости. Этот факт подтверждается и данными ФВД. При исследовании ФВД в динамике через 2, 4, 6 нед. лечения статистической разницы показателя ОФВ1 в 1-й и 2-й группах выявлено не было. У пациентов 3-й группы через 6 нед. лечения отмечалось статистически значимое увеличение показателя ОФВ1 ( $p = 0,043$ ) (табл. 2, рис. 1). Таким образом, у пациентов с ИБС с сопутствующей БА во всех группах препараты не оказывали негативного влияния как на ПСВ в первые дни лечения, так и на показатели ФВД, прежде всего ОФВ1, что отражает отсутствие отрицательного воздействия назначенной лекарственной терапии на бронхиальную проходимость, а значит, ее безопасность, что особенно важно для пациентов 1-й группы, получающих бисопролол. Наше исследование показало, с одной стороны, безопасность использования высокоселективного БАБ бисопролола в дозе не более 5 мг/сут у больных СС с сопутствующей БА нетяжелого течения вне обострения, а с другой стороны, выявило положительное влияние АК дилтиазема на бронхиальную проходимость, что можно объяснить механизмом действия данного препарата, в ходе которого достигается релаксация гладкой мускулатуры бронхов.

Во всех трех группах проведена оценка клинического состояния и параметров гемодинамики.

Так, на фоне лечения у пациентов 1-й группы к 6-й нед. уменьшился прием нитроглицерина с  $5,1 \pm 1,2$  до  $0,09 \pm 0,06$  табл/нед ( $p = 0,001$ ), среднее количество

● **Таблица 1.** Общая характеристика пациентов со стабильной стенокардией на фоне сопутствующей бронхиальной астмы, включенных в исследование ( $n = 60$ )

● **Table 1.** General characteristics of patients with stable angina pectoris with concomitant bronchial asthma included in the study ( $n = 60$ )

Показатель	Значение
Мужчины, абс. (% в группе)	27 (45%)
Женщины, абс. (% в группе)	33 (55%)
Средний возраст, лет	62,9 [58; 64]
Длительность ИБС, лет	18,2 [17,0; 19,5]
Длительность БА, лет	23,4 [21,1; 24,8]
СС II ФК, абс. (% в группе)	26 (43,4%)
СС III ФК, абс. (% в группе)	34 (56,6%)
АГ, абс. (% в группе)	60 (100%)
ЧСС, уд/мин	87,2 [94; 82]
ОФВ1, % д. в.	78,3 [74; 82]

**Таблица 2.** Характеристика основных гемодинамических показателей и объема форсированного выдоха за одну секунду через 6 нед. лечения различными видами антиангиональной терапии больных стабильной стенокардией с сопутствующей бронхиальной астмой

**Table 2.** Characteristics of basic hemodynamic indices and forced expiratory volume in one second after 6 weeks of treatment with different types of antianginal therapy in patients with stable angina pectoris with concomitant bronchial asthma

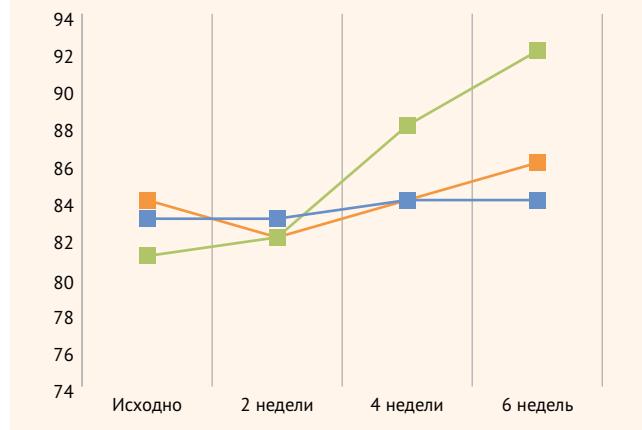
Показатель	Группа 1 бисопролол 5 мг	Группа 2 верапамил 240 мг	Группа 3 дилтиазем 360 мг	p-значения
ОФВ1, %	84,4 [82,6; 86,1]	86,2 [84,1; 87,8]	92,8 [84,8; 96,2]	p = 0,04 p1-3 = 0,003 p1-2 = 0,01 p2-3 = 0,01
ЧСС, уд/мин	65,4 [64,8; 68,2]	73,8 [70,6; 74,2]	67,6 [66,1; 69,1]	p mg < 0,001 p1-3 = 0,001 p1-2 = 0,001 p2-3 = 0,001
СрДЛА, мм рт. ст.	19,6 [18,6; 21,4]	21,3 [19,6; 22,3]	16,5 [14,4; 20,8]	p mg < 0,001 p1-3 = 0,001 p1-2 = 0,001 p2-3 = 0,001
ЭЗВД, %	8,42 [8,1; 8,8]	7,78 [7,2; 8,1]	9,06 [8,9; 9,4]	p mg = 0,002 p1-3 = 0,001 p1-2 = 0,001 p2-3 = 0,001

Примечание. Критерий Краскела – Уоллиса.

**Рисунок 1.** Динамика показателя объема форсированного выдоха за одну секунду на фоне лечения различными антиангиональными препаратами

**Figure 1.** Dynamics of forced expiratory volume in one second during treatment with different antianginal drugs

■ Бисопролол ■ Верапамил ■ Дилтиазем

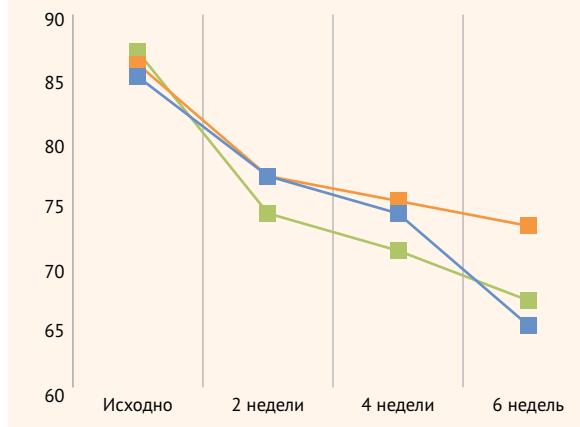


приступов стенокардии уменьшилось с  $5,7 \pm 1,08$  до  $0,9 \pm 0,7$  в неделю ( $p = 0,001$ ). У пациентов 2-й группы потребность в нитроглицерине уменьшилась с  $5,8 \pm 1,4$  до  $2,02 \pm 0,07$  табл/нед ( $p = 0,001$ ), среднее количество приступов стенокардии уменьшилось с  $5,2 \pm 1,1$  до  $2,09 \pm 0,23$  в неделю ( $p = 0,001$ ). У пациентов 3-й группы отмечено снижение приема нитроглицерина с  $5,2 \pm 1,3$  до  $0,06 \pm 0,03$  табл/нед ( $p = 0,001$ ), уменьшение среднего количества приступов стенокардии с  $8,21 \pm 2,06$  до  $1,1 \pm 0,47$  ( $p = 0,001$ ) соответственно.

**Рисунок 2.** Динамика показателя частоты сердечных сокращений на фоне лечения различными антиангиональными препаратами

**Figure 2.** Changes in heart rate during treatment with different antianginal drugs

■ Бисопролол ■ Верапамил ■ Дилтиазем

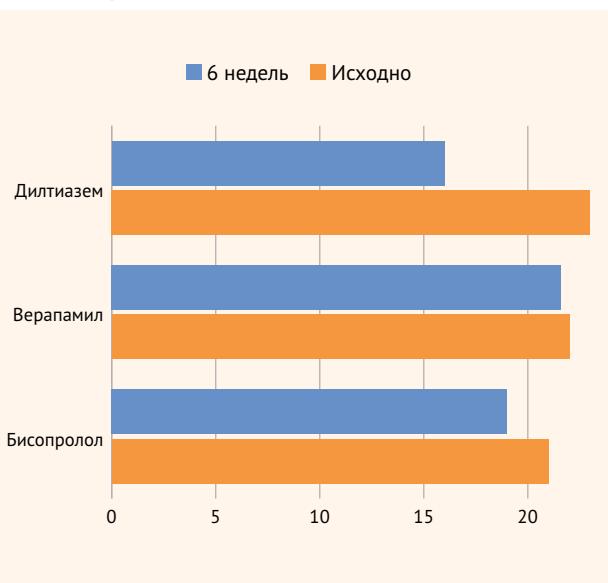


Произошло статистически значимое снижение ЧСС у пациентов во всех трех группах, однако во 2-й при лечении верапамилом положительная динамика была значительно менее выражена по сравнению с другими группами. Обращает внимание, что в 1-й группе пациентов через 6 нед. лечения ЧСС составила  $65,4 \pm 4,8$  уд/мин ( $p = 0,001$  по сравнению с исходным), что статистически меньше, чем во 2-й и 3-й (табл. 2, рис. 2).

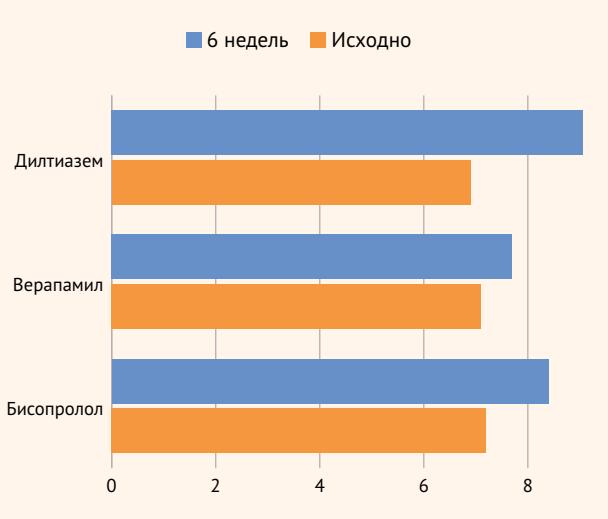
По результатам сравнительного анализа показателя СрДЛА при ЭхоДПКГ у больных ИБС с сопутствующей БА

выявлено следующее. В 1-й группе испытуемых, принимающих бисопролол, к шестой неделе лечения СрДЛА уменьшилось с  $21,77 \pm 2,31$  до  $19,60 \pm 6,62$  мм рт. ст.; во 2-й группе лиц, принимающих верапамил, СрДЛА снизилось с  $22,20 \pm 2,29$  до  $21,03 \pm 3,5$  мм рт. ст.; в 3-й группе больных, принимающих дилтиазем, к шестой неделе СрДЛА снизилось с  $23,53 \pm 1,88$  до  $16,5 \pm 5,87$  мм рт. ст. ( $p = 0,023$ ) (табл. 2, рис. 3). Анализ СрДЛА больных показал, что во всех группах на фоне лечения происходит его снижение, однако в 3-й группе пациентов отмечается более выраженная положительная динамика, что, вероятнее всего, связано с тем, что АК дилтиазем обладает дополнительными плейотропными эффектами, а именно положительно влияет на гемодинамику малого круга кровообращения, а значит, косвенно и на течение самой БА (табл. 2).

● **Рисунок 3.** Изменение среднего давления легочной артерии у пациентов исследуемых групп через 6 нед. лечения  
 ● **Figure 3.** Change in mean pulmonary artery pressure in the study groups after 6 weeks of treatment



● **Рисунок 4.** Изменение эндотелий-зависимой вазодилатации у пациентов исследуемых групп через 6 нед. лечения  
 ● **Figure 4.** Change in endothelium-dependent vasodilation in patients in the study groups after 6 weeks of treatment



У пациентов на фоне лечения также оценивали функцию эндотелия с помощью пробы с ЭЗВД. Исходно ЭЗВД в 1-й группе лиц, принимающих бисопролол, составила  $7,24 \pm 1,6\%$ , в 2-й, принимающих верапамил, –  $7,12 \pm 1,06\%$ , в 3-й, принимающих дилтиазем, –  $6,92 \pm 1,21\%$ . При оценке ЭЗВД у пациентов 1-й группы увеличение диаметра плечевой артерии после ее декомпрессии произошло до  $8,42 \pm 1,22\%$  ( $p = 0,001$ ); у 2-й группы – до  $7,78 \pm 2,28\%$  ( $p = 0,07$ ); у 3-й – до  $9,06 \pm 1,31\%$  ( $p = 0,001$ ) (табл. 2, рис. 4). Показатель  $\Delta$ ЭЗВД в группе 1 составил  $1,2 \pm 1,1\%$  величины по отношению к исходному значению, во 2-й группе –  $0,6 \pm 0,3\%$ , в 3-й группе –  $2,14 \pm 1,4\%$  от исходного ( $p = 0,02$ ). Таким образом, так же как и при оценке СрДЛА, наибольшая положительная динамика ЭЗВД выявлена у пациентов группы 3, что в очередной раз позволяет предположить наличие дополнительного вазопротективного действия у АК дилтиазема.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Целями лекарственного лечения пациентов с хроническими формами ИБС являются уменьшение симптомов стенокардии и стресс-индуцированной ишемии, а также предотвращение осложнений. Терапия должна подбираться индивидуально для каждого пациента [11, 13, 14]. Причем первоначальный выбор антиангинального препарата зависит от клинического фенотипа каждого конкретного пациента. Бета-адреноблокаторы или блокаторы кальциевых каналов рекомендуются в качестве препаратов первой линии терапии [15, 16]. Кроме того, результаты метаанализа 46 исследований и 71 сравнительного анализа подтвердили в качестве первой линии терапии назначение комбинации БАБ и антагониста кальция (АК) [17]. Тот же метаанализ показал, что несколько антиишемических препаратов второго ряда (нитраты пролонгированного действия, ранолазин, триметазидин и в меньшей степени ивабрадин) могут оказаться полезными в сочетании с БАБ или АК. Исследования демонстрируют у больных хроническими формами ИБС при использовании дилтиазема повышение толерантности к физическим нагрузкам за счет вазодилатирующего действия коронарных артерий, что приводит к снижению ЧСС и системного АД при выполнении субмаксимальных и максимальных нагрузок. Хорошо известно, что риск неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий выше в утренние часы, и вполне закономерно встает вопрос о времени и частоте использования дилтиазема. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании оценили эффективность и безопасность дилтиазема один раз в день при приеме в 22:00 или 8:00 [18]. Было показано, что при вечернем приеме дилтиазема у больных стабильной стенокардией увеличивалась толерантность к физическим нагрузкам по сравнению с плацебо, тогда как при утреннем приеме не было отличий по сравнению

с плацебо. Авторы пришли к выводу, что дилтиазем, принимаемый в вечернее время, значительно увеличивает толерантность к физической нагрузке у пациентов со стабильной стенокардией в течение 24 ч с наибольшей эффективностью утром с 7 до 11 ч, что является самым высоким периодом сердечно-сосудистого риска. Кроме того, дилтиазем был безопасен и хорошо переносился.

Таким образом, в последних клинических рекомендациях по диагностике и лечению хронических форм ИБС в качестве препаратов первой линии для снижения частоты стенокардии и улучшения толерантности к физической нагрузке у пациентов остаются БАБ и АК, причем выбор между этими двумя классами лекарственных препаратов будет делаться исходя из индивидуальных характеристик пациента, одними из которых являются возраст пациента и наличие у него сопутствующих заболеваний, а также конкретной клинической ситуации.

Наше исследование продемонстрировало варианты назначения антиангинальной терапии пациентам с СС с сопутствующей БА. Кроме традиционно использующихся в клинической практике АК верапамила и дилтиазема, показана возможность использования бета-адреноблокатора бисопролола. На наш взгляд, назначение бета-адреноблокаторов пациентам с БА возможно при соблюдении как минимум двух условий: высокой селективности препарата, с одной стороны, а также стабильного течения и полного контроля над симптомами БА – с другой. При назначении бета-адреноблокаторов больному с БА следует помнить о том, что вероятность развития бронхоспастики тем меньше, чем выше селективность применяемого бета-адреноблокатора и меньше используемая доза.

## Список литературы / References

- Cazzola M., Calzetta L., Bettoncelli G., Cricelli C., Romeo F., Matera M.G., Rogliani P. Cardiovascular disease in asthma and COPD: a population-based retrospective cross-sectional study. *Respir Med.* 2012;106(2):249–256. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.07.021>.
  - Steppuhn H., Langen U., Keil T., Scheidt-Nave C. Chronic disease co-morbidity of asthma and unscheduled asthma care among adults: results of the national telephone health interview survey German Health Update (GEDA) 2009 and 2010. *Prim Care Respir J.* 2014;23(1):22–29. <https://doi.org/10.4104/pcrj.2013.00107>.
  - Girodet P.O., Dournes G., Thumerel M., Begueret H., Dos Santos P., Ozier A. et al. Calcium channel blocker reduces airway remodeling in severe asthma. A proof-of-concept study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(8):876–883. <https://doi.org/10.1164/rccm.201410-1874OC>.
  - Reddel H.K., FitzGerald J.M., Bateman E.D., Bacharier L.B., Becker A., Bruselle G. et al. *Global strategy for asthma management and prevention (Update 2019)*. 2019. 199 p. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>.
  - Graudins A., Lee H.M., Druda D. Calcium channel antagonist and beta-blocker overdose: antidotes and adjunct therapies. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81(3):453–461. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12763>.
  - Kotecha D., Flather M.D., Altman D.G., Holmes J., Rosano G., Wikstrand J. et al.; Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Heart Rate and Rhythm and the Benefit of Beta-Blockers in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(24):2885–2896. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.04.001>.
  - Garcia-Araújo A.S., Pires Di Lorenzo V.A., Labadessa I.G., Jürgensen S.P., Di Thommazo-Luporini L., Garbim C.L., Borghi-Silva A. Increased sympathetic modulation and decreased response of the heart rate variability in controlled asthma. *J Asthma.* 2015;52(3):246–253. <https://doi.org/10.3109/02770903.2014.957765>.
  - Morales D.R., Dreischulte T., Lipworth B.J., Donnan P.T., Jackson C., Guthrie B. Respiratory effect of beta-blocker eye drops in asthma: population-based study and meta-analysis of clinical trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(3):814–822. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13006>.
  - Sorbets E., Steg P.G., Young R., Danchin N., Greenlaw N., Ford I. et al.; CLARIFY Investigators. B-blockers, calcium antagonists, and mortality in stable coronary artery disease: an international cohort study. *Eur Heart J.* 2019;40(18):1399–1407. <https://doi.org/10.1093/euroheartj/ehy811>.
  - Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., Голицын С.П., Голухова Е.З., Горев М.В. и др. *Фибрилляция и трепетание предсердий: клинические рекомендации*. М.: Минздрав РФ; 2020. 185 с. Режим доступа: <http://rkdb.ru/wp-content/uploads/2020/12/%D0%A4%D0%B8%D0%B1%D1%80%D0%BB%D0%BB%D1%8F%D1%86%D0%B8%D1%8F-%D0%BB8-%D1%82%D1%80%D0%B5%D0%BF%D0%B5%D1%82%D0%BB%D0%BD%D0%BB%D0%B5%D0%BF%D1%80%D0%B5%D0%B4%D1%81%D0%BB5%D1%80%D0%BB4%D0%BB8%D0%B9-2020-%D0%B2.pdf>.
  - Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., Голицын С.П., Голухова Е.З., Горев М.В. et al. *Atrial fibrillation and flutter: clinical guidelines*. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. 185 p. (In Russ.) Available at: [http://rkdb.ru/wp-content/uploads/2020/12/%D0%A4%D0%BB8%D0%BB%D1%80%D0%BB8%D0%BB%D0%BB%D1%8F%D1%86%D0%BB8%D1%8F-%D0%BB8-%D1%82%D1%80%D0%BB%D0%BB%D0%BF%D1%80%D0%BB5%D0%BB8%D1%84%D1%81%D0%BB5%D1%80%D0%BB4%D0%BB8%D0%BB9-2020-%D0%B2.pdf](http://rkdb.ru/wp-content/uploads/2020/12/%D0%A4%D0%BB8%D0%BB%D1%80%D0%BB8%D0%BB%D0%BB%D1%8F%D1%86%D0%BB8%D1%8F-%D0%BB8-%D1%82%D1%80%D0%BB%D0%BB%D1%8F%D0%BB5%D1%82%D0%BB%D0%BD%D0%BB%D0%BB%D0%BF%D1%80%D0%BB5%D0%BB8%D1%84%D1%81%D0%BB5%D1%80%D0%BB4%D0%BB8%D0%BB9-2020-%D0%B2.pdf).
  - Green A.R., Reifler L.M., Bayliss E.A., Weffald L.A., Boyd C.M. Drugs Contributing to Anticholinergic Burden and Risk of Fall or Fall-Related Injury among Older Adults with Mild Cognitive Impairment, Dementia and Multiple Chronic Conditions: A Retrospective Cohort Study. *Drugs Aging.* 2019;36(3):289–297. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-00630-z>.
  - Кнуuti J. 2019 Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(2):3757. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-2-3757>.

Начинать лечение таких пациентов следует с низких доз бета-адреноблокаторов, подбирая их методом медленной титрации. В реальной клинической практике такие условия очень часто недостижимы, что диктует необходимость использования более безопасных с точки зрения влияния на БА антиангинальных препаратов.

По нашим данным, терапия АК верапамилом и дилтиаземом не приводит к ухудшению бронхиальной проходимости и вместе с тем обладает антиангинальным действием. Однако только при лечении АК дилтиаземом реализуются дополнительные положительные эффекты на сердечно-сосудистую систему, а также отмечается положительное влияние и на течение БА, а именно: снижение давления в легочной артерии, положительное действие на функцию эндотелия.

## Выводы

При лечении больных стабильной стенокардией с БА легкого и среднего персистирующего течения вне обострения антиангинальная терапия антагонистом кальция дилтиаземом имеет ряд преимуществ по сравнению с терапией антагонистом кальция верапамилом и бета-адреноблокатором бисопрололом, а именно: обладает выраженным антиангинальным, пульсурежающим действием, оказывает вазопротективное действие на сосуды малого и большого кругов кровообращения, улучшает показатели бронхиальной проходимости.

Поступила / Received 15.08.2022

Поступила после рецензирования / Revised 31.08.2022

Принята в печать / Accepted 01.09.2022

- Knuuti J. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):3757. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-2-3757>.
13. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2020;41(3):407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>.
14. Husted S.E., Ohman E.M. Pharmacological and emerging therapies in the treatment of chronic angina. *Lancet*. 2015;386:691–701. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61283-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61283-1).
15. Thadani U. Management of stable angina – current guidelines: a critical appraisal. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016;30:419–426. <https://doi.org/10.1007/s10557-016-6681-2>.
16. Rousan T.A., Mathew S.T., Thadani U. Drug therapy for stable angina pectoris. *Drugs*. 2017;77:265–284. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0691-7>.
17. Belsey J., Savelieva I., Mugelli A., Camm A.J. Relative efficacy of antianginal drugs used as add-on therapy in patients with stable angina: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22:837–848. <https://doi.org/10.1177/2047487314533217>.
18. Glasser S.P., Gana T.J., Pascual L.G., Albert K.S. Efficacy and safety of a once-daily graded-release diltiazem formulation dosed at bedtime compared to placebo and to morning dosing in chronic stable angina pectoris. *Am Heart J*. 2005;149(2):e1–9. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.08.002>.

### Информация об авторах:

**Григорьева Наталья Юрьевна**, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой клинической медицины, Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н.И. Лобачевского; 603950, Россия, Нижний Новгород, проспект Гагарина, д. 23; grigoreva28@mail.ru

**Колосова Ксения Сергеевна**, к.м.н., ассистент кафедры клинической медицины, Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н.И. Лобачевского; 603950, Россия, Нижний Новгород, проспект Гагарина, д. 23; ksunay@yandex.ru

**Соловьева Дарья Вячеславовна**, ассистент кафедры клинической медицины, Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н.И. Лобачевского; 603950, Россия, Нижний Новгород, проспект Гагарина, д. 23; dsolow52@yandex.ru

**Блохина Екатерина Игоревна**, ассистент кафедры клинической медицины, Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н.И. Лобачевского; 603950, Россия, Нижний Новгород, проспект Гагарина, д. 23; ekatigorblokh@yandex.ru

### Information about the authors:

**Natalia Yu. Grigorieva**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Clinical Medicine, National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod; 23, Gagarin Ave., Nizhny Novgorod, 603022, Russia; grigoreva28@mail.ru

**Ksenia S. Kolosova**, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the of the Department of Clinical Medicine, National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod; 23, Gagarin Ave., Nizhny Novgorod, 603022, Russia; ksunay@yandex.ru

**Daria V. Soloveva**, Assistant of the of the Department of Clinical Medicine, National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod; 23, Gagarin Ave., Nizhny Novgorod, 603022, Russia; dsolow52@yandex.ru

**Ekaterina I. Blokhina**, Assistant of the of the Department of Clinical Medicine, National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod; 23, Gagarin Ave., Nizhny Novgorod, 603022, Russia; ekatigorblokh@yandex.ru

# Синдром обструктивного апноэ сна у пациентов с ревматической болезнью сердца

В.С. Петров<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8631-8826>, dr.vspetrov@gmail.com

Л.А. Зотова, <https://orcid.org/0000-0001-7658-7846>, dr.zotova@gmail.com

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань,  
ул. Высоковольтная, д. 9

## Резюме

**Введение.** Наличие синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) увеличивает сердечно-сосудистую и общую смертность в сравнении с больными без нарушений дыхания во сне.

**Цель.** Оценить распространенность и динамику СОАС у пациентов с ХСН, обусловленной хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС).

**Материалы и методы.** В исследование включено 172 пациента с ХРБС. Оценка СОАС проводилась с помощью кардиореспираторного монитора «Кардиотехника-04-3Р (М)».

**Результаты и обсуждение.** Анализ результатов ЭхоКГ продемонстрировал значимое увеличение линейных размеров левого желудочка (ЛЖ): для конечного диастолического размера (КДР)  $B = 0,020$  (0,013; 0,027),  $p = 0,001$ ,  $R^2 = 0,087$ ; для конечного систолического размера (КСР)  $B = 0,017$  (0,010; 0,024),  $p = 0,001$ ,  $R^2 = 0,073$ . Выявлено также увеличение показателей гипертрофии – толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ): для ТМЖП  $B = 0,008$  (0,006; 0,010),  $p = 0,001$ ,  $R^2 = 0,148$ ; для ТЗСЛЖ  $B = 0,006$  (0,004; 0,08),  $p = 0,001$ ,  $R^2 = 0,087$ . Наибольшие значения показатели ЭхоКГ достигали в группе с СОАС III, в сравнении с пациентами без СОАС. Значимо различались: для КДР – 0,86 см, для КСР – 0,56 см, для ТМЖП – 0,41 см, для ТЗСЛЖ – 0,34 см. В группе без СОАС были не только минимальные показатели линейных размеров и гипертрофии ЛЖ, но и была максимальная дистанция теста 6-минутной ходьбы – 390,02 (360,15; 419,88) м. Оценка качества жизни по данным суммарных шкал опросников демонстрировала более высокий уровень качества жизни в группе без СОАС по ФКЗ SF-36 ( $B = -0,100$  (-0,169; -0,031),  $p = 0,005$ ,  $R^2 = 0,029$ ), ПКЗ SF-36 ( $B = 0,120$  (-0,091; 0,115),  $p = 0,821$ ) и по ФС KCCQ ( $B = -0,289$  (-0,473; -0,105),  $p = 0,002$ ,  $R^2 = 0,036$ ).

**Выводы.** В динамике за 10 лет у пациентов с ХРБС отмечается увеличение числа эпизодов обструктивного и центрального апноэ, увеличение частоты эпизодов апноэ/гипопноэ с десатурацией и храпом. Однако значимое увеличение достигнуто только в случае эпизодов обструктивного апноэ сна – на 14,60 эпизода.

**Ключевые слова:** клапанные пороки сердца, хроническая ревматическая болезнь сердца, митральный стеноз, синдром обструктивного апноэ сна, хроническая сердечная недостаточность

**Для цитирования:** Петров В.С., Зотова Л.А. Синдром обструктивного апноэ сна у пациентов с ревматической болезнью сердца. Медицинский совет. 2022;16(17):100–105. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-100-105>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Obstructive sleep apnea syndrome in patients with chronic rheumatic heart disease

Vadim S. Petrov<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8631-8826>, dr.vspetrov@gmail.com

Liudmila A. Zotova, <https://orcid.org/0000-0001-7658-7846>, dr.zotova@gmail.com

Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltnaya St., Ryazan, 390013, Russia

## Abstract

**Introduction.** The presence of obstructive sleep apnea (OSAS) in patients with chronic heart failure (CHF) increases cardiovascular and overall mortality in comparison with patients without breathing disorders during sleep.

**Aim of study.** Assessment of prevalence and dynamics of OSAS in patients with CHF due to rheumatic heart disease (RHD).

**Materials and methods.** The study included 172 patients with RHD. OSAS was assessed using a cardiorespiratory monitor “Kardiotehnika-04-3P (M)”.

**Results and discussion.** Analysis of echocardiography results showed a significant increase in the linear dimensions of the LV: for LVED  $B = 0.020$  (0.013; 0.027),  $p = 0.001$ ,  $R^2 = 0.087$ ; for LVES  $B = 0.017$  (0.010; 0.024),  $p = 0.001$ ,  $R^2 = 0.073$ . An increase in the indices of hypertrophy was also revealed – LVPW and IVS: for IVS  $B = 0.008$  (0.006; 0.010),  $p = 0.001$ ,  $R^2 = 0.148$ ; for LVPW  $B = 0.006$  (0.004; 0.08),  $p = 0.001$ ,  $R^2 = 0.087$ . The highest values of echocardiography indicators were achieved in the group with OSAS III, in comparison with patients without OSAS. significantly differed: for LVED – 0.86 cm, for LVES – 0.56 cm, for IVS – 0.41 cm, for LVPW – 0.34 cm. but there was also the maximum distance of the 6-minute walk test – 390.02 (360.15; 419.88) meters. Assessment of the quality of life according to the summary scales of the questionnaires showed a higher level of quality of life in the group without OSAS according to the physical health SF-36 ( $B = -0.100$  (-0.169; -0.031),  $p = 0.005$ ,  $R^2 = 0.029$ ), mental health SF-36

( $B = 0.120$  (-0.091; 0.115),  $p = 0.821$ ) and according to overall summary score KCCQ ( $B = -0.289$  (-0.473; -0.105),  $p = 0.002$ ,  $R^2 = 0.036$ ). **Conclusion.** In the dynamics over 10 years, in patients with RHD, there was an increase in the number of episodes of obstructive and central apnea, an increase in the frequency of episodes of apnea / hypopnea with desaturation and snoring. However, a significant increase was achieved only in the case of obstructive sleep apnea episodes – by 14.60 episodes.

**Keywords:** valvular heart disease, rheumatic heart disease, mitral stenosis, obstructive sleep apnea syndrome, chronic heart failure

**For citation:** Petrov V.S., Zotova L.A. Obstructive sleep apnea syndrome in patients with chronic rheumatic heart disease. *Meditinskij Sovet*. 2022;16(17):100–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-100-105>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

В литературе, помимо традиционных факторов риска [1, 2], влияющих на течение сердечно-сосудистой патологии и хронической сердечной недостаточности (ХСН), обсуждается роль нарушений сна [3–6], в том числе синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС). При наличии СОАС у пациентов с ХСН возможно увеличение сердечно-сосудистой и общей смертности в сравнении с больными без нарушений дыхания во сне, что было продемонстрировано в опубликованном в 2015 г. мета-анализе [7]. Эпизоды апноэ с остановкой легочной вентиляции на 10 с и более, которые возникают при СОАС, а также эпизоды гипопноэ со снижением воздушного потока более 50%, сопровождающиеся снижением сатурации на 3% и более, вызывают увеличение преднагрузки и венозного возврата к сердцу и приводят к усилению отрицательного внутригрудного давления. Одновременно происходит увеличение внутрипредсердного давления, что сопровождается расширением и ремоделированием предсердий, которые в свою очередь способствуют развитию аритмий [8]. Происходящая остановка дыхания активирует симпатоадреналовую систему и приводит к развитию гипоксемии с гиперкапнией, что негативно влияет на течение ХСН [9]. С другой стороны, снижается активность парасимпатической нервной системы, изменяя вариабельность сердечного ритма, что увеличивает риск развития желудочковых аритмий и фибрилляции предсердий (ФП) [10].

Следует отметить, что присутствие ХСН у пациента приводит к застою жидкости с возможностью перераспределения в область шеи в положении лежа и колебаниям легочной вентиляции из-за застойных явлений, которые приводят к появлению СОАС [11, 12]. Вопрос влияния изменений легочной вентиляции на СОАС дискутируется, т. к. ряд работ по оценке функции внешнего дыхания у пациентов с СОАС [13, 14] не продемонстрировал изменений на спирометрии при отсутствии хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы [15].

Однако большая часть исследований выполнялась у пациентов с ХСН, обусловленной артериальной гипертензией и коронарной болезнью сердца [11] или у больных с резистентной артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка [16]. Меньшее количество работ связано с распространностью и течением СОАС у больных с различными вариантами клапанной болезни сердца [17–22]. В связи с этим интересно оценить осо-

бенности СОАС у пациентов с ХСН на фоне, например, хронической ревматической болезни сердца (ХРБС). Поскольку изучение медленно прогрессирующей ХСН на фоне митрального стеноза, часто сопровождающегося фибрилляцией предсердий, является интересной моделью для оценки СОАС [23–25].

**Цель** – оценить распространность и динамику СОАС у пациентов с ХСН, обусловленной ХРБС.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 172 пациента, подписавших информированное согласие и имевших установленный диагноз ХРБС. Диагноз ХРБС устанавливался с учетом данных медицинской документации, анамнеза заболевания и данных о перенесенной ранее острой ревматической лихорадке и наличии митрального стеноза по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). Пациенты с врожденными пороками сердца, системными заболеваниями соединительной ткани и возможными неревматическими причинами митрального стеноза из исследования исключались. В исследование не включались больные с проведенным или планируемым вмешательством на клапанах, страдающие хронической обструктивной болезнью легких или бронхиальной астмой. В среднем возраст больных был менее 60 лет –  $58,68 \pm 0,47$  года; мужчин было 30 (17,4%) пациентов, женщин – 142 (82,6%); средний рост пациентов –  $163,05 \pm 0,45$  см, масса тела –  $77,05 \pm 0,86$  кг.

Для выявления СОАС использовался кардиореспираторный монитор «Кардиотехника-04-3Р» компании «Инкарт». Выполнялась оценка храпа, спирограммы, реопневмограммы и оксиметрии, что позволяло выделять центральный и обструктивный варианты апноэ. СОАС определялся по стандартным критериям, степенью тяжести СОАС являлась частота апноэ и гипопноэ в час – индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ). У пациентов проводилась оценка наиболее распространенных факторов риска СОАС, заполнялась шкала сонливости Эпфорта.

Оценка качества жизни проводилась по суммарным шкалам опросника Short Form Medical Outcomes Study (SF 36): физический (ФКЗ) и психический компонент здоровья (ПКЗ); канзасского опросника для больных кардиомиопатией (KCCQ) с оценкой двух суммарных показателей: функционального статуса (ФС) и суммарного клинического показателя (СКП); миннесотского опросника качества жизни больных ХСН (MHFLQ), опросника качества жизни (EQ-5D-3L). Дополнительно была проведена

оценка одышки по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в 100 мм. Функциональный класс (ФК) ХСН оценивали с помощью теста 6-минутной ходьбы, выполненной по стандартной методике.

Линейные размеры сердца, градиенты давления на клапанах и патологические потоки в полостях сердца оценивались на аппарате Philips Affinity 50: конечный диастолический размер (КДР) и конечный систолический размер (КСР) левого желудочка (ЛЖ), левого предсердия (ЛП), правого предсердия (ПП), правого желудочка (ПЖ), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), площадь митрального отверстия (SMo), фракция выброса (ФВ), давление на трикуспидальном клапане (ТК).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью StatSoft Statistica 13.0. Нормальность распределения количественных показателей определялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Данные имели нормальное распределение. Рассчитывались M (среднее), SD (стандартное отклонение), ДИ (95% доверительный интервал для среднего), p (достигнутый уровень значимости). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ ; для множественных сравнений применялся ANOVA. Проводился множественный линейный регрессионный с оценкой регрессионного коэффициента – В, коэффициента детерминации –  $R^2$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка факторов риска развития СОАС при оценке анамнеза не выявила состояний, которые приводили бы к развитию СОАС: заболеваний лор-органов, гипотиреоза, бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. Пациенты относились к европеоидной расе, транквилизаторы или снотворные препараты не получали; злоупотребляющих алкоголем не было. Индекс массы тела соответствовал избыточной массе тела – 29,43 кг/м<sup>2</sup>. Т. е. у включенных в исследование пациентов не было распространенных факторов риска СОАС. Все пациенты получали стандартную терапию по поводу хронической сердечной недостаточности: иАПФ, β-а/б, спиронолактон, не различающуюся по частоте в группах. По оценке храпа у пациентов частота составила 60,1% случаев. Показатель шкалы сонливости Эпфорта в среднем был  $6,59 \pm 0,35$  балла, что соответствует повышенной нормальной дневной сонливости. Значения шкалы Эпфорта у пациентов нарастали ( $p = 0,001$ ) от группы без СОАС – 6,60 (5,26; 7,94) до 8,50 (7,16; 9,84) при СОАС III, хотя при СОАС I значения были минимальны – 4,36 (3,58; 5,14); при СОАС II 8,00 (6,77; 9,23).

При выполнении кардиореспираторного мониторинга исследуемые были разделены на 4 группы: без СОАС (нормальный ИАГ) – 16,3% пациентов; легкая степень СОАС I (ИАГ 5-14) – 52,5% исследуемых; умеренная степень СОАС II (ИАГ 15-29) – 22,5% исследуемых; тяжелая степень СОАС III (ИАГ 30 и более) – 8,8% пациентов. Пациенты в группе без СОАС были моложе ( $p = 0,001$ ) – 50,31

(47,13; 53,48), а с СОАС III старше – 61,71 (59,03; 64,40), что, вероятно, связано с увеличением распространенности СОАС с возрастом. Возраст для пациентов с СОАС I составлял 58,09 (56,82; 59,37) года; а для СОАС II – 61,22 (59,15; 63,29). С другой стороны, масса тела исследуемых в группе без СОАС хоть и не значимо ( $p = 0,152$ ), но была выше – 81,33 (77,34; 85,33) кг, чем в группе СОАС III – 77,71 (76,60; 79,64) кг. Окружность шеи в среднем составляла 35,37 (35,20; 36,13) см и значимо не различалась между группами.

При оценке числа эпизодов обструктивного апноэ в зависимости от ФК ХСН выявлено незначимое увеличение ( $p = 0,180$ ) у исследуемых со II (32,70 (25,64; 39,75)) и III ФК ХСН (33,00 (22,17; 43,83)) в сравнении с I ФК ХСН (16,71 (9,91; 23,52)) и IV ФК ХСН (27,33 (18,69; 35,97)). Однако сравнение дистанции теста 6-минутной ходьбы 4 групп позволило выявить значимую разницу ( $p = 0,047$ ): в группе без СОАС дистанция была максимальной и составляла 390,02 (360,15; 419,88) м; в группе СОАС I – 305,78 (286,96; 324,60) м; СОАС II – 323,72 (301,92; 345,53) м; СОАС III – 385,95 (346,02; 425,89) м.

Оценка результатов ЭхоКГ (табл. 1) в группах пациентов выявила значимое увеличение линейных размеров ЛЖ: для КДР В = 0,020 (0,013; 0,027),  $p = 0,001$ ,  $R^2 = 0,087$ ; для КСР В = 0,017 (0,010; 0,024),  $p = 0,001$ ,  $R^2 = 0,073$ . Выявлено также увеличение показателей гипертрофии – ТЗСЛЖ и ТМЖП: для ТМЖП В = 0,008 (0,006; 0,010),  $p = 0,001$ ,  $R^2 = 0,148$ ; для ТЗСЛЖ В = 0,006 (0,004; 0,08),  $p = 0,001$ ,  $R^2 = 0,087$  (для ТМЖП не достигнута статистическая значимость). Наибольшие значения показатели достигали в группе с СОАС III. В этой же группе отмечался наименьший размер SMo и наибольшее давление на ТК, однако результаты были незначимы.

В группе пациентов с митральным стенозом, имевших по данным ЭхоКГ легочную гипертензию (ЛГ), и показатели шкалы Эпфорта, и число эпизодов обструктивного апноэ и апноэ с десатурацией было меньше в группе с ЛГ (табл. 2). По частоте СОАС у этих пациентов ( $\chi^2 = 24,991$ ,  $p = 0,006$ ): легкое апноэ – 50,0% (54,3%); апноэ средней тяжести – 20,6% (23,9%); тяжелое апноэ – 17,6% (2,2%). В группе с ЛГ, в сравнении с пациентами без ЛГ, выявлялось значимо меньшее число эпизодов центрального апноэ (В = -5,454 (-9,881; -1,026),  $p = 0,016$ ,  $R^2 = 0,027$ ) и апноэ с храпом (В = -16,033 (-31,787; -0,279),  $p = 0,046$ ,  $R^2 = 0,016$ ), возможно, из-за большей тяжести ХСН у исследуемых с ЛГ.

Оценка качества жизни по данным суммарных шкал опросников (табл. 3) выявила снижение показателей в исследуемых группах. Исследуемые без СОАС демонстрировали более высокий уровень качества жизни по ФКЗ SF-36 (В = -0,100 (-0,169; -0,031),  $p = 0,005$ ,  $R^2 = 0,029$ ), ПКЗ SF-36 (В = 0,120 (-0,091; 0,115),  $p = 0,821$ ) и по ФС KCCQ (В = -0,289 (-0,473; -0,105),  $p = 0,002$ ,  $R^2 = 0,036$ ). Пациенты с тяжелым СОАС, наоборот, имели минимальные показатели качества жизни по ФКЗ SF-36 и ФС KCCQ. Аналогичные значения были получены и по опроснику EQ-5D (В = -0,003 (-0,005; -0,001),  $p = 0,021$ ,  $R^2 = 0,024$ ), как и по опроснику MHFLQ качество жизни

● **Таблица 1.** Показатели ЭхоКГ у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна  
 ● **Table 1.** Echocardiography indicators in patients with obstructive sleep apnea syndrome

Показатели ЭхоКГ	p	Без COAC M ± SD	COAC I M ± SD	COAC II M ± SD	COAC III M ± SD
Ао, см	0,087	3,02 ± 0,51	3,27 ± 0,33	3,23 ± 0,21	3,16 ± 0,48
ЛП, см	0,370	4,50 ± 0,90	4,93 ± 0,80	4,95 ± 0,82	4,69 ± 0,40
КДР ЛЖ, см	0,008	5,09 ± 0,39	5,45 ± 0,63	5,60 ± 0,84	5,97 ± 1,11
КСР ЛЖ, см	0,001	3,26 ± 0,25	3,70 ± 0,63	3,65 ± 0,57	4,23 ± 1,10
ФВ, %	0,008	65,08 ± 3,81	60,64 ± 5,74	61,94 ± 7,61	62,23 ± 8,01
ТМЖП, см	0,055	0,92 ± 0,18	1,08 ± 0,16	1,13 ± 0,17	1,24 ± 0,16
ТЗСЛЖ, см	0,006	0,91 ± 0,18	1,06 ± 0,17	1,11 ± 0,17	1,18 ± 0,11
ПЗР ПЖ, см	0,004	2,56 ± 0,45	2,84 ± 0,44	2,66 ± 0,40	2,60 ± 0,18
ПП, см	0,003	4,54 ± 0,83	4,89 ± 0,84	5,34 ± 0,79	4,40 ± 0,11
SMo, см <sup>2</sup>	0,069	1,85 ± 0,61	1,65 ± 0,46	1,82 ± 0,61	1,76 ± 0,60
Давление на ТК, мм рт. ст.	0,491	37,00 ± 13,18	36,41 ± 14,08	37,67 ± 6,90	53,00 ± 29,55

Примечание. ЛП – левое предсердие; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка; ФВ – фракция выброса; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ПЗР ПЖ – передне-задний размер правого желудочка; ПП – правое предсердие; SMo – площадь митрального отверстия; ТК – трикуспидальный клапан

● **Таблица 2.** Показатели синдрома обструктивного апноэ сна при легочной гипертензии

● **Table 2.** Obstructive sleep apnea syndrome indicators in pulmonary hypertension

Показатели СОАС	ХРБС без ЛГ М (95% ДИ)	ХРБС с ЛГ М (95% ДИ)	p
Шкала Эпфорта	6,65 (6,06; 7,24)	5,34 (4,78; 5,91)	0,002
Обструктивное апноэ	43,28 (31,41; 55,15)	24,23 (20,15; 28,32)	0,001
Смешанное апноэ	0,60 (0,26; 0,94)	0,70 (0,14; 1,26)	0,775
Центральное апноэ	9,20 (6,30; 12,10)	9,83 (7,22; 12,45)	0,748
Апноэ с храпом	57,14 (44,94; 69,35)	42,71 (34,52; 50,91)	0,046
Апноэ с десатурацией	12,41 (7,97; 16,85)	3,58 (2,19; 4,97)	0,001

Примечание. ХРБС – хроническая ревматическая болезнь сердца; ЛГ – легочная гипертензия

● **Таблица 3.** Суммарные шкалы опросников качества жизни и одышки при синдроме обструктивного апноэ сна

● **Table 3.** Summary scales of quality of life questionnaires and dyspnea in obstructive sleep apnea syndrome

Опросники качества жизни	p	Без COAC M ± SD	COAC I M ± SD	COAC II M ± SD	COAC III M ± SD
SF 36 ФК3	0,009	37,67 ± 6,40	33,47 ± 6,53	33,04 ± 6,87	31,87 ± 2,72
SF 36 ПК3	0,023	39,80 ± 10,52	36,68 ± 9,13	40,53 ± 8,98	35,81 ± 9,27
KCCQ ФС	0,004	53,38 ± 15,53	40,94 ± 18,16	43,06 ± 15,69	34,49 ± 12,57
KCCQ СКП	0,001	58,65 ± 24,12	44,84 ± 17,23	43,21 ± 18,74	48,57 ± 12,39
MHFLQ	0,092	40,67 ± 20,46	46,63 ± 16,25	50,73 ± 22,78	53,00 ± 23,10
EQ-5D	0,001	0,615 ± 0,21	0,441 ± 0,20	0,441 ± 0,23	0,379 ± 0,15
ВАШ EQ-5D	0,011	61,60 ± 16,72	44,10 ± 17,38	52,62 ± 9,54	52,67 ± 10,98
ВАШ одышки	0,008	40,80 ± 22,01	54,37 ± 19,15	50,75 ± 19,32	52,00 ± 35,82

● **Таблица 4.** Динамика показателей синдрома обструктивного апноэ сна в течение 10 лет  
 ● **Table 4.** Dynamics of obstructive sleep apnea syndrome indicators over 10 years

Значения COAC	Средняя разность M (95% ДИ)	p	Исходно M ± SD	Через 10 лет M ± SD
Шкала Эпфорта	0,64 (-0,005; 1,28)	0,051	5,68 ± 2,41	5,04 ± 3,11
Обструктивное апноэ	-14,60 (-23,78; -5,41)	0,002	17,80 ± 17,03	32,40 ± 31,00
Центральное апноэ	-3,27 (-8,21; 1,67)	0,191	6,27 ± 7,75	9,53 ± 18,34
Апноэ с храпом	-14,48 (-24,98; -3,97)	0,008	41,10 ± 55,91	55,57 ± 42,20
Апноэ с десатурацией	-3,37 (-6,53; -0,21)	0,037	4,52 ± 7,44	7,89 ± 14,54

ухудшалось от группы без COAC к группе с COAC III, но разница была незначимой ( $B = 0,258$  (0,054; 0,462),  $p = 0,013$ ,  $R^2 = 0,022$ ). Значимо различались и значения одышки, влияющей на качество жизни пациентов и являющейся одним из основных клинических симптомов XCH.

Изучение динамики за 10 лет показателей COAC демонстрировало нарастание числа эпизодов обструктивного и центрального апноэ и увеличение частоты эпизодов апноэ/гипопноэ с десатурацией и храпом (табл. 4). Однако значимое увеличение достигнуто только в случае эпизодов обструктивного апноэ сна.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка распространенности COAC у исследуемых с митральным стенозом продемонстрировала преобладание легкой степени COAC – 52,5%, а в 16,3% случаев COAC не выявлялся. По литературным данным, частота COAC у больных с XCH, не имеющих клапанной патологии, составляет 10–11% [11], увеличиваясь при сопутствующей фибрилляции предсердий до 22% [11]. Обследуемые пациенты в целом относились ко II ФК XCH по данным теста 6-минутной ходьбы. Для больных с митральным стенозом, имевших COAC, были характерны дилатация ЛЖ с гипертрофией стенок, но без описываемых в литературе изменений предсердий [8]. Показатели ЭхоКГ у пациентов без COAC и с COAC III значимо различались: для КДР – 0,86 см, для КСР – 0,56 см, для ТМЖП – 0,41 см, для ТЗСЛЖ – 0,34 см. Таким образом, больные без COAC имели максимальную дистанцию теста 6-минутной ходьбы и минимальные показатели линейных размеров и гипертрофии ЛЖ. Вероятно, свое воздействие оказывал мозговой натрийуретический пептид, уровень которого должен увеличиваться у больных с COAC вследствие растяжения кардиомиоцитов, но в этой работе его уровень не оценивался. И если по данным ЭхоКГ меньшая S<sub>Mo</sub>, увеличение ЛП и ПЖ связаны с более тяжелым ФК XCH, то наличие у исследуемых COAC связано с увеличением ПП и статистически незначимым увеличением давления на ТК. Однако остается не до конца ясным связь

между снижением дистанции теста 6-минутной ходьбы, S<sub>Mo</sub> и снижением числа эпизодов апноэ/гипопноэ. Теоретически усугубление XCH должно приводить к прогрессированию COAC. Уточнение этого вопроса требует дополнительного длительного наблюдения за исследуемыми с митральным стенозом с оценкой изменений COAC. Возможно, использование повышенного положения головного конца пациентом с более тяжелой XCH (III ФК) приводило к уменьшению отека тканей шеи и как результат уменьшало выраженность COAC.

Влияние COAC на качество жизни пациентов с митральным стенозом было ожидаемым [16]. В группе с COAC III были наихудшие значения суммарных шкал опросников: SF-36 ФКЗ, KCCQ ФС и MHFLQ. Хотя для MHFLQ значения были статистически незначимы. Показатель одышки по ВАШ, являющейся частым симптомом XCH, у пациентов с COAC так же был минимальным.

При оценке COAC в динамике у исследуемых с митральным стенозом выявлено нарастание и эпизодов обструктивного апноэ, и центрального, а также число эпизодов апноэ/гипопноэ с десатурацией и с храпом. Значимость достигнута для числа эпизодов обструктивного апноэ и апноэ с десатурацией; прирост для обструктивного апноэ составил 14,6 эпизода. Динамики по шкале Эпфорта, достигавшей статистической значимости, не получено.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, для исследуемых с XCH, вызванной ХРБС, характерна высокая распространенность COAC II-III – до 31,3%. Наличие COAC у этих пациентов сопровождается дилатацией, гипертрофией левого желудочка и снижением качества жизни. На протяжении 10 лет наблюдения у пациентов с ХРБС происходит статистически значимое увеличение числа эпизодов обструктивного апноэ на 14,60.

Поступила / Received 22.11.2021  
 Поступила после рецензирования / Revised 27.12.2021  
 Принята в печать / Accepted 29.12.2021



## Список литературы / References

1. Данилов А.В., Кобзарь И.И., Нагибин О.А., Панфилова М.С., Филиппов Е.В., Хоминец В.В., Якушин С.С. Заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Рязанской области: 2014–2018 гг. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(3):439–449. <https://doi.org/10.23888/HMJ201973439-449>.
2. Паршикова Е.Н., Филиппов Е.В. Смертность от всех причин у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от типа реперfusionной терапии (данные Рязанской области, 2018–2020 гг.). *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2020;28(4):479–487. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2020284479-487>.
3. Царева Е.В. Нарушения сна у жителей мегаполиса. *Медицинский совет*. 2019;(12):48–53. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-48-53>. Tsareva E.V. Sleep disorders in metropolitan residents. *Meditinskij Sovet*. 2019;(12):48–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-48-53>.
4. Ващенко Н.В., Кожев А.И., Азимова Ю.Э. Нарушения сна при мигрени. *Медицинский совет*. 2021;(2):111–120. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-2-111-120>. Vashchenko N.V., Kozhev A.I., Azimova Yu.E. Sleep disorders in migraine. *Meditinskij Sovet*. 2021;(2):111–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-2-111-120>.
5. Hui W., Slorach C., Guerra V., Parekh R.S., Hamilton J., Messihia S. et al. Effect of Obstructive Sleep Apnea on Cardiovascular Function in Obese Youth. *Am J Cardiol*. 2019;123(2):341–347. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.09.038>.
6. Курушина О.В., Барулин А.Е., Багирова Д.Я. Современные подходы к лечению инсомнии в общетерапевтической практике. *Медицинский совет*. 2019;(6):20–26. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-20-26>. Kurushina O.V., Barulin A.E., Bagirova D.Y. Modern approaches to the management of insomnia in general therapeutic practice. *Meditinskij Sovet*. 2019;(6):20–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-20-26>.
7. Nakamura S., Asai K., Kubota Y., Murai K., Takano H., Tsukada Y.T., Shimizu W. Impact of sleep-disordered breathing and efficacy of positive airway pressure on mortality in patients with chronic heart failure and sleep disordered breathing: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol*. 2014;104:208–216. <https://doi.org/10.1007/s00392-014-0774-3>.
8. Oliveira W., Campos O., Bezerra Lira-Filho E., Cintra F.D., Vieira M., Ponchirrolli A. et al. Left atrial volume and function in patients with obstructive sleep apnea assessed by real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:1355–1361. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2008.09.007>.
9. Cowie M.R. Sleep-Disordered Breathing – Do We Have to Change Gears in Heart Failure? *Curr Heart Fail Rep*. 2016;13:255–265. <https://doi.org/10.1007/s11897-016-0304-x>.
10. Bitter T., Westerheide N., Prinz C., Hossain M.S., Vogt J., Langer C. et al. Cheyne-Stokes respiration and obstructive sleep apnoea are independent risk factors for malignant ventricular arrhythmias requiring appropriate cardioverter-defibrillator therapies in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J*. 2011;32:61–74. <https://doi.org/10.1093/euroheartj/ehq327>.
11. Медведева Е.А., Коростовцева Л.С., Сазонова Ю.В., Бочкарёв М.В., Свириев Ю.В., Конради А.О. Синдром обструктивного апноэ во сне при хронической сердечной недостаточности: взгляд кардиолога. *Российский кардиологический журнал*. 2018;153(1):78–82. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-78-82>. Medvedeva E.A., Korostovtseva L.S., Sazonova Yu.V., Bochkarev M.V., Sviryev Yu.V., Konradi A.O. Obstructive sleep apnea syndrome in congestive heart failure: cardiologist perspective. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(1):78–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-78-82>.
12. White L.H., Bradley T.D. Role of nocturnal rostral fluid shift in the pathogenesis of obstructive and central sleep apnoea. *J Physiol*. 2013;591(5):1179–1193. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.245159>.
13. Hoffstein V., Oliver Z. Pulmonary function and sleep apnea. *Sleep Breath*. 2003;7(4):159–165. <https://doi.org/10.1007/s11325-003-0159-8>.
14. Vučoja M., Milicic D., Bokan A., Andrijević I., Kopitović I. Lung function in patients with obstructive sleep apnoea. *ERJ Open Research*. 2017;3(14). <https://doi.org/10.1183/23120541.sleepandbreathing-2017.P14>.
15. Khatri S.B., Ioachimescu O.C. The intersection of obstructive lung disease and sleep apnea. *Clev Clin J Med*. 2016;83(2):127–140. <https://doi.org/10.3949/ccjm.83a.14104>.
16. Monahan K., Redline S. Role of obstructive sleep apnea in cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol*. 2011;26(6):541–547. <https://doi.org/10.1097/HCO.0b013e32834b806a>.
17. Ding N., Ni B.-Q., Zhang X.-L., Zha W.-J., Hutchinson S.Z., Lin W. et al. Elimination of central sleep apnea by cardiac valve replacement: a continuous follow-up study in patients with rheumatic valvular heart disease. *Sleep Med*. 2014;15(8):880–886. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.02.007>.
18. Lurie A. Cardiovascular disorders associated with obstructive sleep apnea. *Adv Cardiol*. 2011;46:197–266. <https://doi.org/10.1159/000325110>.
19. Ding N., Ni B.-Q., Zhang X.-L., Huang H.-P., Su M., Zhang S.-J., Wang H. Prevalence and Risk Factors of Sleep Disordered Breathing in Patients with Rheumatic valvular Heart Disease. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(8):781–787. <https://doi.org/10.5664/jcsm.2920>.
20. Pelaia C., Armentaro G., Miceli S., Perticone M., Toscani A.F., Condoleo V. et al. Association Between Sleep Apnea and Valvular Heart Diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:1–10. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.667522>.
21. Prinz C., Bitter T., Oldenburg O., Faber L., Horstkotte D., Piper C. Sleep apnoea in severe aortic stenosis. *Postgrad Med J*. 2011;87(1029):458–462. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2010.112052>.
22. He Z.M., Schoebel C., Penzel T., Fietze I., Ye Z. Sleep-disordered breathing and severe aortic stenosis. *Somnologie*. 2017;21:265–272. <https://doi.org/10.1007/s11818-017-0108-6>.
23. Петров В.С., Жданов А.И., Смирнова Е.А. Влияние аортального стеноза на проявления хронической ревматической болезни сердца. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(4):493–500. <https://doi.org/10.23888/HMJ201974493-500>. Petrov V.S., Zhdanov A.I., Smirnova E.A. Influence of aortal stenosis on manifestations of chronic rheumatic heart disease. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(4):493–500. (In Russ.) <https://doi.org/10.23888/HMJ201974493-500>.
24. Pressman G.S., Figueiredo V.M., Romero-Corral A., Murali G., Kotler M.N. Effect of Obstructive Sleep Apnea on Mitral Valve Tenting. *Am J Cardiol*. 2012;109(7):1055–1059. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.11.037>.
25. Петров В.С. Хроническая ревматическая болезнь сердца и синдром обструктивного апноэ сна: клинико-инструментальные сопоставления. *Кардиологический вестник*. 2018;13(3):16–20. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20181303116>. Petrov V.S. Chronic rheumatic heart disease and obstructive sleep apnea syndrome: clinical-instrumental comparisons. *Kardiologicheskii Vestnik*. 2018;13(3):16–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20181303116>.

### Информация об авторах:

**Петров Вадим Сергеевич**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; dr.vspetrov@gmail.com  
**Зотова Людмила Алексеевна**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; dr.zotova@gmail.com

### Information about the authors:

**Vadim S. Petrov**, Dr. Sci. (Med.), Professor of Hospital Therapy Department with medical and social examination course, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltchnaya St., Ryazan, 390013, Russia; dr.vspetrov@gmail.com  
**Liudmila A. Zotova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Hospital Therapy Department with medical and social examination course, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltchnaya St., Ryazan, 390013, Russia; dr.zotova@gmail.com

# Оценка эндогенной интоксикации на основе изучения веществ средней и низкой молекулярной массы у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких

Т.В. Прокофьева<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3260-2677>, prokofeva-73@inbox.ru

О.С. Полунина, <https://orcid.org/0000-0001-8299-6582>, admed@yandex.ru

Е.А. Полунина, <https://orcid.org/0000-0002-3679-432X>, gilti2@yandex.ru

И.В. Севостьянова, <https://orcid.org/0000-0002-0635-3494>, irina-nurzhanova@yandex.ru

П.Н. Воронина, <https://orcid.org/0000-0002-1684-9530>, voroninaluda74@mail.ru

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

## Резюме

**Введение.** Часто встречающаяся коморбидность хронической обструктивной болезни легких и инфаркта миокарда обусловлена общностью ряда этиопатогенетических звеньев и развитием синдрома эндогенной интоксикации. Убедительными маркерами синдрома эндогенной интоксикации являются молекулы средней массы, включающие в себя вещества средней и низкой молекулярной массы и олигопептиды.

**Цель.** Изучить уровни веществ средней и низкой молекулярной массы у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

**Материалы и методы.** Обследовано 225 больных инфарктом миокарда. У 195 человек инфаркт развился на фоне ХОБЛ, у 130 – без ХОБЛ. Группу сравнения составили 110 соматически здоровых лиц. Вещества средней и низкой молекулярной массы (ВСиНММ) и олигопептиды (ОП) определялись методом прямой спектрометрии (по Малаховой М.Я., 1995 г.) в плазме, эритроцитах и моче. На основе данных показателей рассчитывались индексы эндогенной интоксикации и коэффициент интоксикации. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ SPSS 26.0.

**Результаты.** В плазме и эритроцитах крови уровни молекул средней массы в обеих обследуемых группах были статистически значимо выше по сравнению с контролем. Наиболее высокие уровни выявлялись у коморбидных больных. В группе больных инфарктом миокарда без ХОБЛ 60% обследованных имели I фазу эндогенной интоксикации. Среди коморбидных больных инфарктом миокарда на фоне ХОБЛ превалировала III фаза интоксикации – 62,6%.

**Выводы.** Молекулы средней массы показали себя как информативные показатели синдрома эндогенной интоксикации у больных с инфарктом миокарда на фоне ХОБЛ. Это открывает перспективы использования данных показателей при разработке оценочных шкал и при создании прогностических алгоритмов у пациентов с кардиореспираторной коморбидностью.

**Ключевые слова:** коморбидность, инфаркт миокарда, хроническая обструктивная болезнь легких, эндогенная интоксикация, молекулы средней массы, вещества средней и низкой молекулярной массы, олигопептиды

**Для цитирования:** Прокофьева Т.В., Полунина О.С., Полунина Е.А., Севостьянова И.В., Воронина П.Н. Оценка эндогенной интоксикации на основе изучения веществ средней и низкой молекулярной массы у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких. *Медицинский совет*. 2022;16(17):106–115. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-106-115>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Assessment of endogenous intoxication based on the study of medium and low molecular weight substances in patients with myocardial infarction against a background of chronic obstructive pulmonary disease

Tatiana V. Prokofieva<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3260-2677>, prokofeva-73@inbox.ru

Olga S. Polunina, <https://orcid.org/0000-0001-8299-6582>, admed@yandex.ru

Ekaterina A. Polunina, <https://orcid.org/0000-0002-3679-432X>, gilti2@yandex.ru

Irina V. Sevostyanova, <https://orcid.org/0000-0002-0635-3494>, irina-nurzhanova@yandex.ru

Polina N. Voronina, <https://orcid.org/0000-0002-1684-9530>, voroninaluda74@mail.ru

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

**Abstract**

**Introduction.** Frequent comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and myocardial infarction is due to the commonality of a number of etiopathogenetic links and the development of endogenous intoxication syndrome. The convincing markers of endogenous intoxication syndrome are medium and low molecular weight molecules including medium and low molecular weight substances and oligopeptides.

**Aim.** To study the levels of medium and low molecular weight substances in patients with myocardial infarction against the background of chronic obstructive pulmonary disease.

**Materials and methods.** 225 patients with myocardial infarction were examined. In 195 patients the infarction developed against the background of COPD, in 130 patients – without COPD. The comparison group consisted of 110 somatically healthy individuals. Substances of medium and low molecular weight (MLMWS) and oligopeptides (OP) were determined by direct spectrometry (according to M.Y. Malakhova, 1995) in plasma, erythrocytes and urine. Endogenous intoxication indices and intoxication coefficient were calculated on the basis of these indices. Statistical processing of the data was performed using SPSS 26.0 software package.

**Results.** In blood plasma and erythrocytes, the levels of average molecules in both studied groups were statistically significantly higher compared to controls. The highest levels were detected in comorbid patients. In the group of patients with myocardial infarction without chronic obstructive pulmonary disease 60% of the examined patients had phase I endogenous intoxication. Phase III intoxication prevailed among comorbid patients with myocardial infarction against chronic obstructive pulmonary disease – 62,6%.

**Conclusions.** Molecules of average mass have proven to be informative indices of endogenous intoxication syndrome in patients with myocardial infarction accompanied by chronic obstructive pulmonary disease. This opens the prospect of using these indices in the development of assessment scales and the creation of prognostic algorithms in patients with cardiorespiratory comorbidity.

**Keywords:** comorbidity, myocardial infarction, chronic obstructive pulmonary disease, endogenous intoxication, medium and low molecular weight substances, oligopeptides

**For citation:** Prokofieva T.V., Polunina O.S., Polunina E.A., Sevostyanova I.V., Voronina P.N. Assessment of endogenous intoxication based on the study of medium and low molecular weight substances in patients with myocardial infarction against chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(17):106–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-106-115>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Коморбидность – актуальная междисциплинарная проблема последних десятилетий [1, 2]. Одной из предпосылок является увеличение продолжительности жизни во всем мире с увеличением удельного веса лиц старших возрастных групп. Ведь известно, что количество сосуществующих у одного больного заболеваний напрямую связано с возрастом пациента [3, 4]. Пристальному вниманию к коморбидности способствует и развитие высокоточных диагностических методов, углубляющих наши знания о патогенетической основе и взаимовлиянии различных нозологических форм. Кроме того, все расширяющийся арсенал лекарственных средств требует учета сосуществующих у пациента заболеваний, что также делает коморбидного больного объектом пристального внимания клиницистов и исследователей.

Часто встречающимся сочетанием является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и различные формы ишемической болезни сердца, в частности инфаркт миокарда (ИМ) [5–9]. Тесное переплетение этих двух жизненно опасных форм обусловлено общностью ряда предрасполагающих факторов – мужской пол, курение, а также единство ряда патогенетических звеньев [10, 11]. В основе обоих заболеваний лежат системное воспаление, активация перекисного окисления белков и липидов, дисбаланс продукции и элиминации эндотоксинов. Эти процессы составляют суть синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ) [12, 13]. Этиопатогенетическое многообразие и многокомпонентность СЭИ требуют использования диагностических методов, позволяющих одномоментно

определять большое количество токсичных продуктов в биологическом материале [14]. Общепризнанными маркерами эндогенной интоксикации являются молекулы средней массы (МСМ) [15–18]. Это гетерогенная группа биологически активных веществ с молекулярной массой менее 5 000 дальтон. Повышение уровня МСМ происходит при нарастании катаболизма белка, при ухудшении функционирования детоксицирующих систем организма либо при сочетании этих процессов. Изучение пула МСМ позволило выделить в нем 2 группы веществ: вещества со средней и низкой молекулярной массой (ВСиНММ) и олигопептиды (ОП). К 1-й группе относятся небелковые соединения: мочевина, креатинин, органические кислоты, жирные кислоты, продукты свободнорадикального окисления, токсические метаболиты (спирты, карбоновые кислоты), некоторые витамины, токсичные компоненты кишечного содержимого, промежуточные метаболиты (кетоны, альдегиды, аммиак). Во 2-ю группу входят вещества белковой природы: гликопептиды, нуклеопептиды, гормоны, олигосахариды, медиаторы иммунного ответа и др. В общей сложности насчитывается порядка 200 соединений нормального и аномального метabolизма, относящихся к группе ВСиНММ и ОП [19].

Являясь изначально маркерами эндотоксикоза, ВСиНММ и ОП в дальнейшем сами становятся вторичными токсинами, направляя течение патологического процесса по неблагоприятному пути и оказывая негативное влияние на жизнедеятельность всех систем организма [20].

Спектр действия ВСиНММ и ОП широк. Они подавляют активность ферментов рецепторов, угнетают биосин-

тез белка, разобщают процессы окисления и фосфорилирования, нарушают трансмембранный поток ионов, оказывают нейро- и эмбриотокическое действие, влияют на гемопоэз, фагоцитоз, ухудшают микрогемодинамику и вызывают иммуносупрессию.

Есть данные, что уровень ВСиНММ и ОП повышается при асептическом воспалении, когда, вследствие нарушения целостности клеточных мембран, происходит выход белка из цитозоля в экстрацеллюлярное пространство и сосудистое русло. Активация процессов перекисного окисления, убедительно присутствующая при ХОБЛ, тоже сопровождается деградацией белков, липидов и накоплением их токсических фрагментов, относящихся к ВСиНММ и ОП. Поскольку при ИМ имеет место гибель кардиомиоцитов с развитием асептического воспаления, а для ХОБЛ характерно хроническое персистирующее воспаление системного характера, существуют патогенетические предпосылки для увеличения ВСиНММ и ОП в обследуемых группах. Нам представлялось интересным оценить и сопоставить уровень ВСиНММ и ОП у больных ИМ, ХОБЛ и ИМ на фоне ХОБЛ. Аналогичных работ в доступной нам литературе не встретилось.

**Цель исследования** – изучить уровень ВСиНММ у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 225 больных с диагнозом ИМ, получавших лечение в региональном сосудистом центре ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» г. Астрахани в 2016–2019 гг. Больные с ИМ были распределены на 2 группы:

- 130 человек с ИМ без ХОБЛ,
- 195 с ИМ на фоне ранее документированной ХОБЛ стабильного течения.

Диагностика и лечение больных с ИМ осуществлялись в соответствии с клиническими рекомендациями [21, 22, 23]. Все пациенты имели ИМ I типа, поступили в первые 2 ч от момента начала заболевания и подверглись коронарографическому обследованию.

У всех больных ИМ на фоне ХОБЛ диагноз легочной патологии был документально подтвержден ранее, в соответствии с клиническими рекомендациями «GOLD» 2019 г. пересмотра<sup>1</sup>. В группе больных ИМ на фоне ХОБЛ были отмечены средняя и тяжелая степени тяжести легочного процесса. Время от момента постановки диагноза ХОБЛ составило 6 (4; 8) лет, стаж курения составил 35 (30; 40) лет. На момент исследования доля курящих лиц составила 88,2%, в анамнезе курение отмечалось в 100%. Индекс курения составил 18,85 (16; 22,7) пачек в год.

Возраст больных ИМ без ХОБЛ составил 59,21 ± 7,12 года, больных ИМ на фоне ХОБЛ – 55,88 ± 8,57 года. Среди больных ИМ без ХОБЛ соотношение мужчин и женщин было 89 : 41, среди больных ИМ на фоне ХОБЛ – 189 : 6.

В исследование не включались лица старше 65 лет, имеющие хронические заболевания, способные повлиять на уровни изучаемых показателей.

Группу контроля составили 110 соматически здоровых лиц, проходящих диспансеризацию в поликлиниках г. Астрахани. Лица группы контроля были сопоставимы по возрастным и половым характеристикам с обследуемыми больными.

Данная работа представляет собой обсервационное кросс-секционное исследование, проведение его было одобрено Региональным независимым этическим комитетом (от 18.01.2016, протокол № 12). От всех участников исследования было получено письменное согласие на участие в исследовании.

Уровень ВСиНММ и ОП определяли по методу Малаховой М.Я. (1995 г.) методом прямой спектрометрии на спектрофотометре Cary 50 Scan UV VS («Varian», Австралия) при длинах волн 254 и 280 нм (238–310). Расчет ВСиНММ производился путем интегрального измерения площади фигуры между осью абсцисс и спектральной кривой экстинкции в области 238–300 нм для каждой пробы. Уровни ВСиНММ и ОП определялись в плазме, эритроцитах и моче. Также определялась величина катаболического пула (КП), являющая собой сумму экстинкций в диапазоне длин волн 238–285, и процент КП (%КП), представляющий собой отношение величины КП к общему количеству ВСиНММ в плазме крови:

$$\%КП = \frac{КП}{BCиHMMпл}$$

На основе полученных показателей рассчитывались коэффициент интоксикации (КИ) и индекс эндогенной интоксикации (ИЭИ), индексы интоксикации плазмы (ИИпл) и эритроцитов (ИИэр):

$$КИ = \frac{ИИпл + ИИэр}{ИИпл \times ИИэр}$$

$$ИИпл = BCиHMMпл \times ОПпл$$

$$ИИэр = BCиHMMэр \times ОПэр$$

$$ИЭИ = ИИпл + ИИэр$$

Итоговой характеристикой являлась степень эндогенной интоксикации, определяемая на основе распределения ВСиНММ в плазме и эритроцитах.

Анализ полученных данных проводился при помощи программы SPSS, версия 26.0. Проверка на нормальность распределения количественных признаков в группах и отдельных подгруппах осуществлялась с использованием частотных гистограмм, критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. При нормальном распределении для описания показателей использовались среднее и стандартное отклонение (M, SD), при распределении, отличном от нормального, – медиана, 25-й и 75-й процентили (Me, Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>). Для выявления статистической значимости в 3 исследуемых группах использовался критерий Краскела – Уоллиса с поправкой Бонферони с последующими попарными апостериорными сравнениями групп между собой. При сопоставлении групп по категориальному признаку использовался  $\chi^2$  Пирсона.

<sup>1</sup> Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2019; URL: <https://goldcopd.org/pocketguidereferences>.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровень ВСиНММ плазмы в группе контроля составил 9,32 (7,49; 11,66) усл. ед. (рис. 1).

У больных ИМ без ХОБЛ отмечалось незначительное повышение данного показателя – 9,86 (7,5; 19,88) усл. ед., что было сопоставимо с показателями в группе контроля ( $p = 0,001$ ). Наиболее высокие значения ВСиНММ регистрировались у больных ИМ на фоне ХОБЛ. Уровень ВСиНММ здесь составил 25,26 (21,54; 33,71) усл. ед., что было статистически значимо ( $p < 0,001$ ) выше, чем в группе контроля и у больных ИМ без ХОБЛ.

Уровень ОП плазмы в группе контроля составил 0,41 (0,27; 0,62) г/л (рис. 2).

У больных ИМ отмечалось повышение уровней ОП – до 0,52 (0,37; 0,58) г/л у пациентов с ИМ без ХОБЛ и 0,96 (0,91; 1,07) г/л у больных с ИМ на фоне ХОБЛ. В обоих случаях это было статистически значимо ( $p < 0,001$ ) выше по сравнению с группой контроля. Примечательно, что уровень ОП плазмы у больных ИМ на фоне ХОБЛ более чем в два раза превышал соответствующий показатель в группе контроля.

Изменения ВСиНММ и ОП в эритроцитах были аналогичны изменениям ВСиНММ в плазме (рис. 3).

Уровень ВСиНММ эритроцитов в группе контроля составил 17,35 (15,32; 28,32) усл. ед., у больных ИМ без ХОБЛ – 23,88 (18,13; 26,74) усл. ед., что было статистически значимо ( $p < 0,001$ ) выше значений в группе контроля. Наиболее высокий уровень ВСиНММ эритроцитов регистрировался у больных ИМ на фоне ХОБЛ – 28,88 (26,24; 37,88) усл. ед. Здесь он был статистически значимо ( $p < 0,001$ ) выше, чем в группе контроля и у больных ИМ без ХОБЛ.

Уровень ОП эритроцитов в группе контроля составил 0,71 (0,51; 0,82) г/л (рис. 4).

У больных ИМ без ХОБЛ уровень ОП эритроцитов составил 0,73 [0,52; 0,83] г/л, что статистически значимо ( $p = 0,004$ ) превышало значения данного показателя в группе контроля. В группе больных ИМ на фоне ХОБЛ уровень ОП эритроцитов составил 0,99 (0,84; 1,66) г/л, что было статистически значимо ( $p < 0,001$ ) выше значений соответствующего показателя как в группе контроля, так и у больных ИМ без ХОБЛ.

Известно, что с нарастанием интоксикации количество ВСиНММ и ОП, выделяемых с мочой, уменьшается. Нами были сопоставлены уровни ВСиНММ и ОП мочи в обследуемых группах.

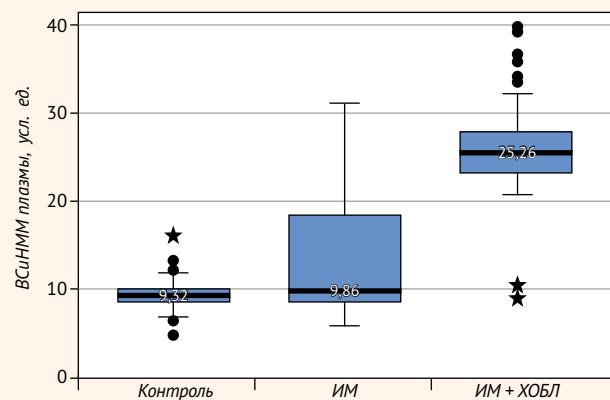
У больных ИМ без ХОБЛ уровень ВСиНММ мочи составил 34,22 (30,15; 37,93) усл. ед., что было сопоставимо ( $p = 0,23$ ) со значениями в группе контроля – 34,7 (30,15; 39,51) усл. ед. (рис. 5).

Самый низкий уровень ВСиНММ мочи определялся в группе больных ИМ на фоне ХОБЛ. Он составил 26,82 (22,72; 29,84) усл. ед. Это было статистически значимо ( $p < 0,001$ ) ниже по сравнению с группой контроля и больными ИМ без ХОБЛ.

Уровень ОП мочи у больных ИМ без ХОБЛ составил 5,41 (4,88; 6,42) г/л, что было сопоставимо ( $p = 0,17$ )

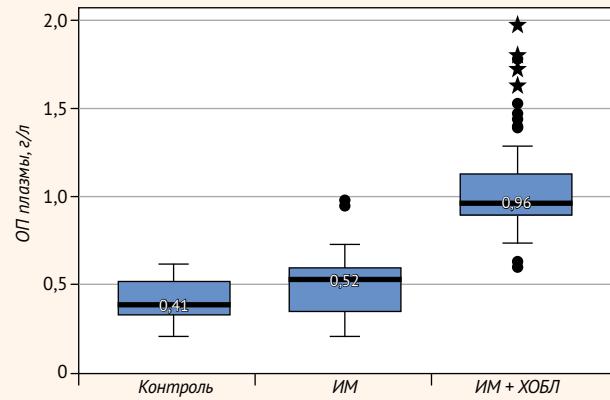
● **Рисунок 1.** Уровень веществ средней и низкой молекулярной массы плазмы ( усл. ед.) у больных ИМ без ХОБЛ и ИМ на фоне ХОБЛ

● **Figure 1.** Levels of medium and low molecular weight plasma substances (units) in patients with MI without COPD and MI with COPD background



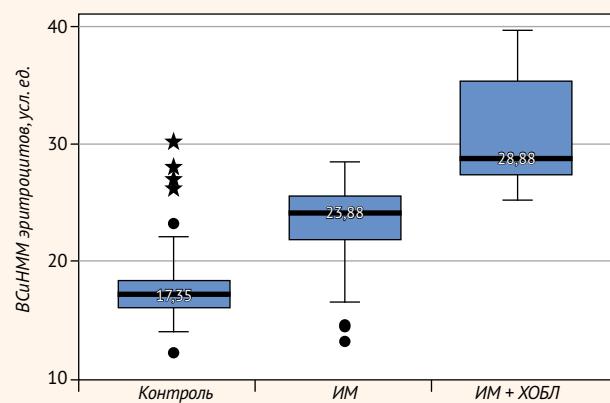
● **Рисунок 2.** Уровень олигопептидов плазмы ( усл. ед.) у больных ИМ без ХОБЛ и ИМ на фоне ХОБЛ

● **Figure 2.** Plasma oligopeptide levels (units) in patients with MI without COPD and MI with COPD background



● **Рисунок 3.** Уровень веществ средней и низкой молекулярной массы эритроцитов ( усл. ед.) у больных ИМ без ХОБЛ и ИМ на фоне ХОБЛ

● **Figure 3.** Levels of medium and low molecular weight substances in erythrocytes (conditional units) in patients with MI without COPD and MI with COPD background

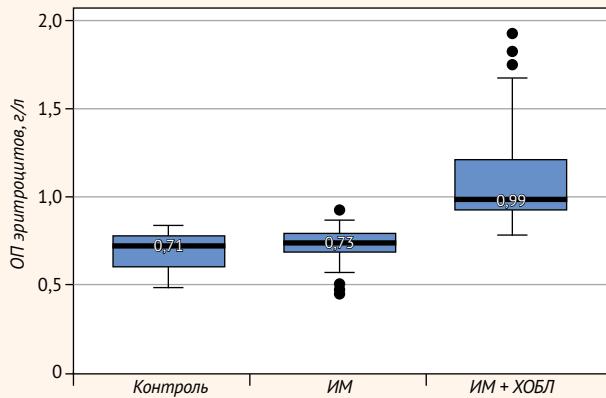


с группой контроля – 5,44 (4,93; 6,5) г/л (рис. 6). Лишь у больных ИМ на фоне ХОБЛ отмечалось существенное снижение уровня ОП в моче до 4,18 (3,42; 4,84) г/л, что было статистически значимо ( $p < 0,001$ ) ниже значений как в группе контроля, так и у больных ИМ без ХОБЛ.

В дальнейшем нами рассчитывался КП и % КП. На спектрограмме в диапазоне волн 238–242 нм регистрируются продукты катаболического происхождения. Поскольку в норме их количество незначительно, то обычно на длинах волн 238–242 нм спектрограмма сопряжена с осью абсцисс, т. е. имеет нулевые значения экстинкций. Начиная с длины волны 246 нм, спектро-

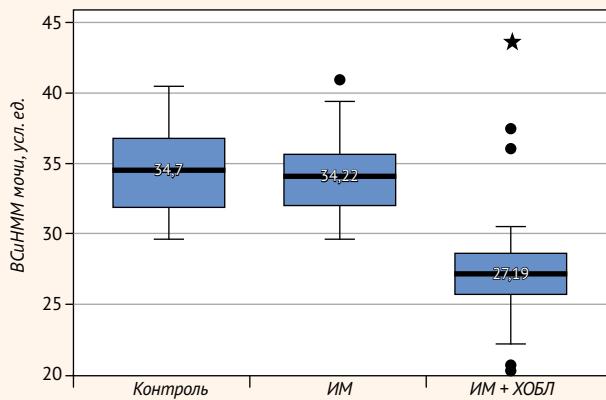
**Рисунок 4.** Уровень олигопептидов эритроцитов ( усл. ед.) у больных ИМ без ХОБЛ и ИМ на фоне ХОБЛ

**Figure 4.** Erythrocyte oligopeptide levels (conditional units) in patients with MI without COPD and MI with COPD background



**Рисунок 5.** Уровень веществ средней и низкой молекулярной массы мочи ( усл. ед.) у больных ИМ без ХОБЛ и ИМ на фоне ХОБЛ

**Figure 5.** Levels of medium- and low-molecular-weight urinary substances (units) in patients with MI without COPD and MI with COPD background



**Таблица 1.** Уровень катаболического пула плазмы в обследованных группах

**Table 1.** Level of catabolic plasma pool in the examined groups

	Контроль (n = 110)	Больные ИМ без ХОБЛ (n = 130)	Больные ИМ на фоне ХОБЛ (n = 195)
Катаболический пул	1,48 (1,13; 1,94)	2,52 (1,46; 2,99), $p_1 < 0,001$	4,83 (4,21; 5,77), $p_1 < 0,001$ , $p_2 < 0,001$
% катаболического пула	15,77 (10,72; 22,68)	22,42 (11,77; 34,43), $p_1 < 0,001$	18,77 (15,28; 24,01), $p_1 < 0,001$ , $p_2 = 0,007$

Примечание.  $p_1$  – уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц (контроль);  $p_2$  – уровень статистической значимости различий с группой пациентов с инфарктом миокарда без ХОБЛ.

граммма имеет равномерно восходящие экстинкции с максимумом на длине волны 282 нм. При накоплении в организме эндогенных токсинов увеличиваются экстинкции при длинах волн 238–242 нм. Сумма экстинкций в диапазоне длин волн 238–285 нм характеризует наличие эндогенной интоксикации и именуется катаболическим пулом.

Полученные данные представлены в табл. 1.

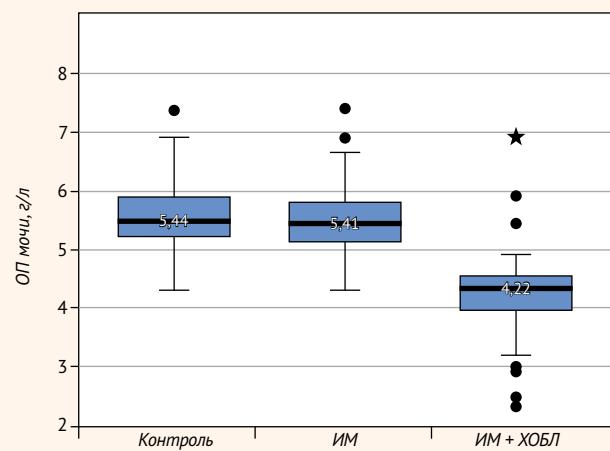
У больных ИМ без ХОБЛ КП составил 2,52 (1,46; 2,99), что было статистически значимо ( $p < 0,001$ ) выше, чем в группе контроля – 1,48 (1,13; 1,94). Наиболее высоким КП был у больных ИМ на фоне ХОБЛ – 4,83 (4,21; 5,77). Это было статистически значимо ( $p < 0,001$ ) выше, чем в группе контроля и у больных ИМ без ХОБЛ.

Процент КП представляет собой отношение КП к общему количеству ВСиНММ в плазме крови. У больных ИМ без ХОБЛ % КП составил 22,42 (11,77; 34,43), что статистически значимо ( $p < 0,001$ ) превышало значение данного показателя в группе контроля – 15,77 (10,72; 22,68). В группе больных ИМ на фоне ХОБЛ % КП составил 18,77 (15,28; 24,01), что было статистически значимо ( $p < 0,001$ ) выше, чем в группе контроля, но ниже, чем в группе больных ИМ без ХОБЛ ( $p = 0,007$ ).

В дальнейшем мы рассчитали и сопоставили ряд ИЭИ. Они удобны для суммарной оценки выраженности эндогенной интоксикации, т. к. единий числовой показатель аккумулирует несколько величин и упрощает анализ данных в сравниваемых группах. Рассчитывались ИИпл и ИИэр. На основе данных показателей рассчитывался ИЭИ и КИ. Полученные данные представлены в табл. 2.

**Рисунок 6.** Уровень олигопептидов мочи ( усл. ед.) у больных ИМ без ХОБЛ и ИМ на фоне ХОБЛ

**Figure 6.** Urinary oligopeptide levels (units) in patients with MI without and with COPD



● **Таблица 2.** Индексы интоксикации в обследованных группах  
 ● **Table 2.** Intoxication indices in the examined groups

Индексы		Контроль (n = 110)	ИМ без ХОБЛ (n = 130)	ИМ + ХОБЛ (n = 195)
Индекс интоксикации	плазма	3,92 (2,49; 6,05)	4,79 (2,57; 12,76), $p_1 < 0,001$	23,52 (16,02; 38,61), $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$
	эритроциты	12,26 (9,34; 18,22)	17,13 (11,66; 21,62), $p_1 < 0,001$	32,9 (23,62; 58,17), $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$
Индекс эндогенной интоксикации		16,44 (12,85; 23,74)	21,11 (15,45; 33,68), $p_1 < 0,001$	55,39 (44,23; 94,67), $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$
Коэффициент интоксикации		0,33 (0,25; 0,49)	0,27 (0,13; 0,46), $p_1 < 0,001$	0,08 (0,04; 0,09), $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$

Примечание:  $p_1$  – уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц (контроль) (критерий Краскела – Уоллиса);  $p_2$  – уровень статистической значимости различий с группой пациентов с инфарктом миокарда (критерий Краскела – Уоллиса).

● **Таблица 3.** Фазы эндогенной интоксикации по распределению ВСиНММ и ОП в биологических средах организма  
 ● **Table 3.** Phases of endogenous intoxication according to the distribution of MLMWS and OP in the biological media of the body

	I фаза	II фаза	III фаза	IV фаза	V фаза
ВСиНММ пл	N	↗	↗↗	↗↗↗	↗↗ или ↗
ВСиНММ эр	↗	↗↗	↗↗↗	↗↗	N

В группе больных ИМ без ХОБЛ ИИпл составил 4,79 (2,57; 12,76), что было статистически значимо ( $p < 0,001$ ) выше значений в группе контроля – 3,92 (2,49; 6,05). Наиболее высокий ИИпл регистрировался у больных ИМ на фоне ХОБЛ – 23,52 (16,02; 38,61). Он был статистически значимо ( $p < 0,001$ ) выше, чем в контрольной группе и у больных ИМ без ХОБЛ.

Аналогичные изменения наблюдались и при сопоставлении ИИэр. У больных ИМ без ХОБЛ ИИэр составил 17,13 (11,66; 21,62), статистически значимо ( $p < 0,001$ ) превышая значения в группе контроля – 12,26 (9,34; 18,22). У больных ИМ на фоне ХОБЛ отмечался максимальный ИИэр – 32,9 (23,62; 58,17). Это статистически значимо ( $p < 0,001$ ) превышало соответствующий показатель в группе контроля и у больных ИМ без ХОБЛ.

Интегральной характеристикой эндогенной интоксикации является ИЭИ, представляющий собой сумму индексов интоксикации плазмы и эритроцитов. У больных ИМ без ХОБЛ ИЭИ составил 21,11 (15,45; 33,68). Это было статистически значимо ( $p < 0,001$ ) выше данного показателя в группе контроля – 16,44 (12,85; 23,74). Наиболее высоким ИЭИ был в группе больных ИМ на фоне ХОБЛ – 55,39 (44,23; 94,67), это было статистически значимо ( $p < 0,001$ ) выше, чем в контрольной группе и у больных ИМ без ХОБЛ.

Еще одним интегральным ИЭИ является КИ, представляющий собой соотношение суммы и произведения ИИ плазмы и эритроцитов. Очевидно, что величина КИ обратно пропорциональна степени эндогенной интоксикации. У больных ИМ без ХОБЛ КИ составил 0,27 (0,13; 0,46), что было статистически значимо ( $p < 0,001$ ) ниже, чем в группе контроля. Минимальные значения КИ регистрировались у больных ИМ на фоне ХОБЛ – 0,08 (0,04; 0,09), это было статистически значимо ( $p < 0,001$ ) ниже значений в группе контроля и у больных ИМ без ХОБЛ.

Следует отметить, что вышеприведенные характеристики делают затруднительной целостную интерпретацию эндотоксемии. Поэтому исследователями предложены классификации эндогенной интоксикации, учитывающие сочетания имеющихся изменений спектрограмм. Так, М.Я. Малаховой с соавт. (1993) предложено выделять 5 последовательно сменяющих друг друга фаз развития эндогенной интоксикации:

- I – компенсаторно-приспособительная фаза;
- II – фаза неполной компенсации;
- III – фаза обратимой декомпенсации систем детоксикации;
- IV – фаза несостоительности систем гомеостаза и необратимой декомпенсации систем и органов детоксикации;
- V – фаза полной дезинтеграции систем и органов детоксикации, или терминальная.

В основе градации лежит перераспределение ВСиНММ между биологическими средами (табл. 3).

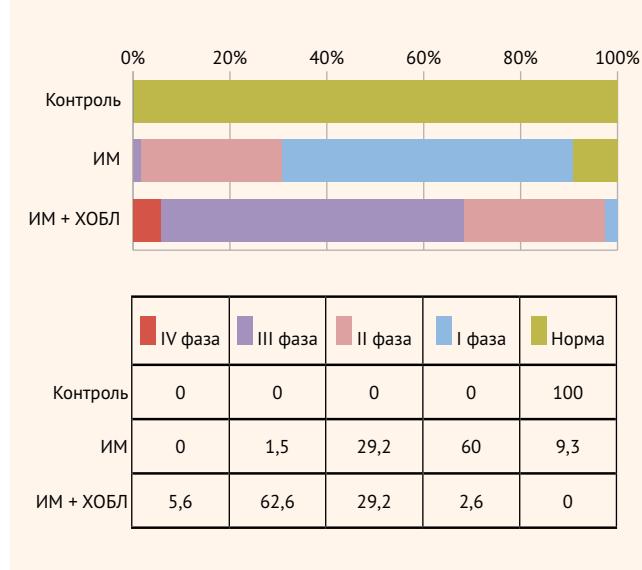
В I (латентной) фазе наблюдается повышение ВСиНММ в эритроцитах без значительного роста их концентрации в плазме. Происходит беспрепятственная физиологическая элиминация поступающих токсинов из очага интоксикации.

Во II фазе концентрация ВСиНММ в эритроцитах значительно возрастает при умеренном повышении их концентрации в плазме. Это фаза накопления токсических продуктов, при которой их образование превышает элиминацию.

В III фазе (полного насыщения) имеет место максимальная концентрация ВСиНММ в эритроцитах; параллельно происходит повышение токсических веществ в плазме.

IV фаза характеризуется нарастанием количества ВСиНММ в плазме, причем в эритроцитах из-за нарушения проницаемости мембранных их концентрация снижается. Это фаза необратимой декомпенсации систем и органов детоксикации.

● Рисунок 7. Частота встречаемости различных фаз эндогенной интоксикации (%) у больных ИМ без ХОБЛ и ИМ на фоне ХОБЛ (по распределению ВСиНММ и ОП в плазме крови)  
 ● Figure 7. Frequency of different phases of endogenous intoxication (%) in patients with MI without COPD and MI with COPD (according to the distribution of MLMWS and OP in blood plasma)



В V, терминальную, фазу происходит поступление продуктов катаболизма внутриклеточно, уменьшаются концентрации ВСиНММ в эритроцитах и в плазме.

Мы предприняли попытку классифицировать эндогенную интоксикацию и провести сравнение частоты встречаемости различных фаз эндогенной интоксикации в обследованных группах (рис. 7).

В группе контроля у всех обследованных регистрировались нормальные спектрограммы. У больных ИМ без ХОБЛ спектрограммы без патологических изменений выявлялись лишь у 12 (9,3%) человек. Подавляющее большинство больных этой группы – 78 человек (60%) – имели I фазу эндогенной интоксикации. II фаза эндогенной интоксикации имела место у 38 (29,2%) больных ИМ без ХОБЛ. У 2 (1,5%) больных выявлялась III фаза эндогенной интоксикации.

Среди больных ИМ на фоне ХОБЛ не встречалось неизмененных спектрограмм. I фаза эндогенной интоксикации встречалась у 5 (2,6%) человек, что было статистически значимо ( $\chi^2 = 77,08$ ;  $df = 1$ ;  $p < 0,001$ ) ниже, чем у больных ИМ без ХОБЛ. II фаза эндогенной интоксикации имела место у 57 (29,2%) больных ИМ на фоне ХОБЛ. Частота встречаемости II фазы эндогенной интоксикации у больных обеих исследуемых групп была сопоставима ( $\chi^2 = 0$ ;  $df = 1$ ;  $p = 1$ ). В этой группе доминировали больные с III fazой эндогенной интоксикации – 122 (62,6%) человека, что было достоверно выше по сравнению с группами больных ИМ без ХОБЛ ( $\chi^2$  с попр. Йетса = 61,89;  $df = 1$ ;  $p < 0,001$ ). Среди больных ИМ на фоне ХОБЛ IV фаза эндогенной интоксикации встречалась в 11 случаях (5,6%). V фаза эндогенной интоксикации не выявлялась ни в одной группе среди обследованных.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Значения уровней молекул средней массы в контрольной группе были аналогичны результатам, полученным М.М. Магриты с соавт. [17], Ю.В. Усаченко с соавт. [18], Б.С. Нагоевым с соавт. [24] и другими. В нашем исследовании в обеих обследуемых группах было выявлено статистически значимое повышение уровней ВСиНММ и ОП по сравнению с контролем. Уровни ВСиНММ и ОП повышались как в плазме, так и в эритроцитах. Полученные результаты совпадают с результатами исследований других авторов, демонстрирующими высокие значения МСМ в обеих биологических жидкостях в условиях патологии – у больных с ветряной оспой [17], ангионевротическим отеком [18], циррозом печени [19], рожей [21], у лиц с заболеваниями зубочелюстного аппарата [25], с холециститом [26, 27]. Наиболее высокие уровни ВСиНММ и ОП выявлялись нами у коморбидных больных с ИМ на фоне ХОБЛ. Это представляется логичным, ведь и в исследованиях других авторов выявлялась взаимосвязь между уровнями МСМ и тяжестью патологического процесса [17, 18, 21]. В исследованиях Г.К. Рубцова с соавт. и Н.В. Безручко с соавт. определялись более высокие уровни МСМ у больных с острым холециститом по сравнению с хронической формой заболевания [23, 27].

Следует отметить, что результаты представления показателей ВСиНММ и ОП в литературе отличаются разнородностью. Рядом авторов представлены данные только об уровнях МСМ, как правило, в динамике [17–19, 21], другие оценивают ряд индексов. Например, А.Н. Афанасьева с соавт. определяли коэффициент интоксикации у больных ИМ [12]. Ж.И. Бородина с соавт. оценивали КП, % КП, а также анализировали характер спектрограмм у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом [16]. Л.Б. Петросян с соавт. рассчитывали у стоматологических пациентов коэффициент распределения ВСиНММ в крови, величину КП, а также коэффициенты элиминации, распределения ОП между плазмой и эритроцитами, элиминации среднемолекулярных пептидов почками, коэффициент интоксикации и ИЭИ [22]. В работах Г.К. Рубцова, Н.В. Безручко, А.В. Сумароковой определялись коэффициенты, характеризующие распределение компонентов пула МСМ в плазме, эритроцитах и моче [26–28]. На наш взгляд, расчет таких показателей, как КП, % КП и индексы интоксикации, а также определение фаз эндогенной интоксикации объективизируют и упрощают понимание клиницистов о выраженности эндотоксикоза. В нашем исследовании у больных ИМ без ХОБЛ отмечалось увеличение КП и % КП, что свидетельствует о развитии эндотоксикоза при острой коронарной патологии. Наиболее высокие значения КП у больных ИМ на фоне ХОБЛ демонстрируют взаимоусугубляющее влияние хронической респираторной и острой коронарной патологии. Более низкий % КП у коморбидных больных ИМ на фоне ХОБЛ по сравнению с больными ИМ без ХОБЛ мы связываем со статистически значимо более высоким



уровнем ВСиНММ у больных ИМ на фоне ХОБЛ и считается более оправданным при оценке эндогенной интоксикации использовать именно величину КП.

Наиболее высокие значения индексов интоксикации плазмы и эритроцитов, а также интегрального ИЭИ, рассчитанного на их основе, регистрировались в группе коморбидных больных ИМ на фоне ХОБЛ. ИЭИ в этой группе обследованных более чем в 3 раза превышал значения соответствующего показателя в группе контроля. На наш взгляд, это свидетельствует о негативном влиянии хронической эндотоксикемии на течение острой коронарной патологии и предрасполагает к углубленному изучению данных характеристик у коморбидных больных.

Следует отметить отсутствие работ, в которых бы определялись и сравнивались фазы эндогенной интоксикации, несмотря на то, что основоположником данного метода М.Я. Малаховой рекомендовано их определение [15]. Полагаем, что это связано с неконкретностью определения той или иной фазы, что затрудняет работу исследователя. В нашей работе при сопоставлении фаз эндогенной интоксикации было выявлено, что в группе больных ИМ без ХОБЛ более половины обследованных (60%) имели I фазу эндогенной интоксикации. Сочетание ИМ и ХОБЛ усугубляет процесс накопления эндотоксинов, что проявляется превалированием III фазы интоксикации у больных данной подгруппы (62,6%) и увеличением количества больных с IV фазой интоксикации.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о развитии синдрома эндогенной интоксикации при острой коронарной патологии даже при отсутствии фоновых заболеваний. Вероятно, это связано с влиянием на организм биологически активных веществ из инфарцированной зоны. Наличие сопутствующей хронической обструктивной болезни легких приводит к усугублению аутоинтоксикации. Можно предположить, что это связано с гиперпродукцией эндотоксинов при системном воспалительном процессе, имеющем место при ХОБЛ. Снижение уровней ВСиНММ и ОП мочи только в группе коморбидных пациентов свидетельствует о вкладе дисфункции выделительной системы при ХОБЛ с нарушением элиминации эндотоксинов.

Полученные нами данные характеризуют молекулы средней массы как информативные показатели синдрома эндогенной интоксикации у больных с острой коронарной патологией и при наличии кардиореспираторной коморбидности. Это открывает перспективы использования показателей веществ средней и низкой молекулярной массы и олигопептидов при разработке оценочных шкал и при создании прогностических алгоритмов у данных категорий больных.

Поступила / Received 15.02.2022  
Поступила после рецензирования / Revised 01.03.2022  
Принята в печать / Accepted 03.03.2022

## Список литературы / References

1. Верткин А.Л. Коморбидность: история, современное представление, профилактика и лечение. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(2):74–79. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2015-2-74-79>. Vertkin A.L. Comorbidity: history, recent views, prevention and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(2):74–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2015-2-74-79>.
2. Тарловская Е.И. Коморбидность и полиморбидность – современная трактовка и насущные задачи, стоящие перед терапевтическим сообществом. *Кардиология*. 2018;58(S9):29–38. <https://doi.org/10.18087/cardio.2562>. Tarlovskaya E.I. Comorbidity and polymorbidity – a modern interpretation and urgent tasks facing the therapeutic community. *Cardiology*. 2018;58(S9):29–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2562>.
3. Путилина М.В. Коморбидный пациент в реальной клинической практике. *Consilium Medicum*. 2017;19(2):71–79. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/komorbidnyy-patsient-v-realnoy-klinicheskoy-praktike>. Putilina M.V. Comorbid patient in real clinical practice. *Consilium Medicum*. 2017;19(2):71–79. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/komorbidnyy-patsient-v-realnoy-klinicheskoy-praktike>.
4. Казимирова О.В., Газалиева М.А. Перспективы изучения коморбидных состояний в клинической медицине. *Медицина и экология*. 2017;(3):8–16. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/perspektivny-izucheniya-komorbidnyh-sostoyaniy-v-klinicheskoy-meditcine>. Kazimirova O.V., Gazaliyeva M.A. Prospects for the Study of Comorbid States in Clinical Medicine. *Medicine and Ecology*. 2017;(3):8–16. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/perspektivny-izucheniya-komorbidnyh-sostoyaniy-v-klinicheskoy-meditcine>.
5. Cazzola M., Rogliani P., Matera M.G. Cardiovascular disease in patients with COPD. *Lancet Respir Med*. 2015;3(8):593–595. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00279-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00279-9).
6. Roversi S., Fabbri L.M., Sin D.D., Hawkins N.M., Agusti A. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Diseases. An Urgent Need for Integrated Care. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(11):1319–1336. <https://doi.org/10.1164/rccm.201604-0690SO>.
7. Ватутин Н.Т., Смирнова А.С. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистой патологии: особенности лечения. *Пульмонология*. 2016;26(3):364–371. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-3-364-371>. Vatutin N.T., Smirnova A.S. Comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular pathology: features of treatment. *Pulmonology*. 2016;26(3):364–371. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-3-364-371>.
8. Танченко О.А., Нарышкина С.В. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких. *Амурский медицинский журнал*. 2016;1(13):87–93. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25861694&ysclid=l7k4t6hidf461905217>. Tanchenko O.A., Narishkina S.V. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease. *Amur Medical Journal*. 2016;1(13):87–93. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25861694&ysclid=l7k4t6hidf461905217>.
9. Кузьмичев Б.Ю., Воронина Л.П., Тарасочкина Д.С., Полунина О.С., Прокофьева Т.В., Липницкая Е.А., Полунина Е.А. Гипергомоцитеинемия как фактор риска осложненного течения инфаркта миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких. *Астраханский медицинский журнал*. 2019;14(3):79–88. <https://doi.org/10.17021/2019.14.3.79.87>. Kuz'michev B.Yu., Voronina L.P., Tarasochkina D.S., Polunina O.S., Prokof'eva T.V., Lipnickaya E.A., Polunina E.A. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for complicated myocardial infarction against chronic obstructive pulmonary disease. *Astrakhan Medical Journal*. 2019;14(3):79–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.17021/2019.14.3.79.87>.
10. Чаулин А.М., Дулляков Д.В. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(3):2539. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2539>. Chaulin A.M., Dul'yakov D.V. Comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):2539. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2539>.
11. Зафираки В.К., Космачева Е.Д. Клинические особенности проявлений ишемии миокарда у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017;24(6):48–53. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-6-48-53>. Zafiraki V.K., Kosmacheva E.D. Clinical features of myocardial ischemia manifestations in patients with stable angina pectoris combined with chronic obstructive pulmonary disease. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2017;24(6):48–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-6-48-53>.
12. Афанасьев А.Н., Демьянов С.В., Репин А.Н., Афанасьев С.А., Марков В.А., Евтушенко В.А. Лабораторная оценка эндогенной интоксикации у больных инфарктом миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2007;3(65):36–40. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/laboratoriya-otsenka-endogennoy-intoksikatsii-u-boльnyh-infarktom-miokarda>. Afanasyeva A.N., Demyanov S.V., Repin A.N., Afanasyev S.A., Markov V.A., Evtushenko V.A. Laboratory evaluation of endogenous intoxication in patients with myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2007;12(3):36–40. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/laboratoriya-otsenka-endogennoy-intoksikatsii-u-boльnyh-infarktom-miokarda>.

13. Джугостран В., Антипа В. Мониторинг эндогенной интоксикации у больных туберкулезом легких. *Смоленский медицинский альманах.* 2016;(4):30–32. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/monitoring-endogennoy-intoksikatsii-u-bolnyh-tuberkulezom-legkih>. Dzhugostran V., Antipa V. Monitoring of endogenous intoxication in patients with pulmonary tuberculosis. *Smolensk Medical Almanac.* 2016;(4):30–32. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/monitoring-endogennoy-intoksikatsii-u-bolnyh-tuberkulezom-legkih>.
14. Золотавина М.Л., Пашина Е.В. Современные методологические проблемы оценки эндогенной интоксикации. *Наука и мир.* 2014;(11–2):38–41. Режим доступа: <https://studylib.ru/doc/2372231/sovremennoye-metodologicheskie-problemy-ocenki-e-endogennoj>. Zolotavina M.L., Pashina E.V. Modern methodological problems of assessment of endogenous intoxication. *Science and the World.* 2014; (11–2):38–41. (In Russ.) Available at: <https://studylib.ru/doc/2372231/sovremennoye-metodologicheskie-problemy-ocenki-e-endogennoj>.
15. Малахова М.Я., Зубаткина О.В., Сovershaeva С.Л. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме. *Эфферентная терапия.* 2000;6(4):3–14. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41503510>. Malahova M.Ya., Zubatkina O.V., Sovershaeva S.L. Endogenous intoxication as a reflection of compensatory restructuring of metabolic processes in the body. *Efferent Therapy.* 2000;6(4):3–14. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41503510>.
16. Бородина Ж.И., Каменщикова Т.М., Малинин О.В., Манахов К.М. Значение содержания веществ низкой и средней молекулярной массы в патогенезе интоксикации при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2017;(6):11–15. Режим доступа: <https://medvestb.elpub.ru/jour/article/view/183>. Borodina Zh.I., Kamenshchikova T.M., Malinin O.V., Manahov K.M. The significance of the content of low and medium molecular weight substances in the pathogenesis of intoxication in hemorrhagic fever with renal syndrome. *Medical Bulletin of Bashkortostan.* 2017;(6):11–15. (In Russ.) Available at: <https://medvestb.elpub.ru/jour/article/view/183>.
17. Маргиты М.М., Маржохова М.Ю., Хадзегова С.Б. Значение содержания веществ низкой и средней молекулярной массы и олигопептидов в патогенезе ветряной оспы. *Медико-фармацевтический журнал «Лульса».* 2021;23(6):185–192. <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-6-185-192>. Margity M.M., Marzhohova M.Yu., Hadzegova S.B. Significance of low- and medium molecular weight substances and oligopeptides in the pathogenesis of varicella. *Pulse Medical and Pharmaceutical Journal.* 2021;23(6):185–192. (In Russ.) <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-6-185-192>.
18. Усаченко Ю.В., Крутиков С.Н., Кацев А.М., Лейченко Т.Н., Наумова Н.В., Крутикова М.С. Маркеры эндогенной интоксикации у больных острой крапивницей и анигоотеком. *Таврический медико-биологический вестник.* 2016;19(3):109–113. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/markery-endogennoy-intoksikatsii-u-bolnyh-ostroy-krapivnitsey-i-angiootekom>. Usachenko J.V., Krutikov S.N., Katsev A.M., Leichenko T.N., Naumova N.V., Krutikova M.S. Markers of endogenous intoxication in patients with acute urticaria and angioedema. *Tavrichesky Medicobiologichesky Vestnik.* 2016;19(3):109–113. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/markery-endogennoy-intoksikatsii-u-bolnyh-ostroy-krapivnitsey-i-angiootekom>.
19. Крутиков С.Н., Криворучченко Ю.Л., Крутикова М.С., Постникова О.Н., Польская Л.В. Маркеры эндогенной интоксикации у больных циррозом печени с различными вариантами бактериемии. *Таврический медико-биологический вестник.* 2017;20(3):62–67. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/markery-endogennoy-intoksikatsii-u-bolnyh-tsirrozom-pecheni-s-ratzlichnymi-variantami-bakteriemii>. Krutikov S.N., Krivoruchchenko Yu.L., Krutikova M.S., Postnikova O.N., Pol'skaya L.V. Markers of endogenous intoxication in patients with liver cirrhosis with different variants of bacteremia. *Tavrichesky Medicobiologichesky Vestnik.* 2017;20(3):62–67. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/markery-endogennoy-intoksikatsii-u-bolnyh-tsirrozom-pecheni-s-ratzlichnymi-variantami-bakteriemii>.
20. Никольская В.А., Данильченко Ю.Д., Меметова З.Н. Биохимический аспект рассмотрения роли молекул средней массы в организме. *Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского Серия «Биология, химия».* 2013;26(65):139–145. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/biohimicheskiy-aspekt-rassmotreniya-roli-molekul-sredney-massy-v-organizme>. Nikol'skaya V.A., Danil'chenko Yu.D., Memetova Z.N. Biochemical aspect of consideration of the role of middle mass molecules in the body. *Scientific Notes of V.I. Vernadsky Tavrichesky National University Biology and Chemistry Series.* 2013;26(65):139–145. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/biohimicheskiy-aspekt-rassmotreniya-roli-molekul-sredney-massy-v-organizme>.
21. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A. et al. Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда (2018). *Российский кардиологический журнал.* 2019;(3):107–138. Режим доступа: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/viewFile/3259/2531>. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A. et al. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;24(3):107–138. (In Russ.) Available at: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/viewFile/3259/2531>.
22. Руда М.Я., Аверков О.В., Панченко Е.П., Яволов И.С. Диагностика и лечение больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы: клинические рекомендации. М.; 2015. 95 с. Режим доступа: [https://www.volgmmed.ru/uploads/files/2018-10/90523-oks\\_bez\\_podema\\_st\\_na\\_ekg\\_2015\\_osnk.pdf](https://www.volgmmed.ru/uploads/files/2018-10/90523-oks_bez_podema_st_na_ekg_2015_osnk.pdf). Ruda M.Ya., Averkov O.V., Panchenko E.P., Yavelov I.S. Diagnosis and treatment of patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation electrocardiogram: clinical guidelines. Moscow; 2015. 95 p. (In Russ.) Available at: [https://www.volgmmed.ru/uploads/files/2018-10/90523-oks\\_bez\\_podema\\_st\\_na\\_ekg\\_2015\\_osnk.pdf](https://www.volgmmed.ru/uploads/files/2018-10/90523-oks_bez_podema_st_na_ekg_2015_osnk.pdf).
23. Абулов С.А., Алексян Б.Г., Архипов М.В., Барбараши О.Л., Бойцов С.А., Васильева Е.Ю. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. *Клинические рекомендации.* 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4103. <https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4103>. Abulov S.A., Alekseyan B.G., Arkhipov M.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A., Vasiliieva E.Yu. et al. Russian Society of Cardiology (2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4103. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4103>.
24. Нагоев Б.С., Маржохова М.Ю., Афашагова М.М., Маржохова А.Р. Содержание веществ средней и низкой молекулярной массы в биологических жидкостях у больных рожей. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2013;(7):41–44. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/soderzhanie-veschestv-nizkoy-i-sredneye-molekulyarnoy-massy-v-biologicheskikh-zhidkostyah-u-bolnyh-rozhey>. Nagoev B.S., Marzhohova M.Yu., Afashagova M.M., Marzhohova A.R. Content of medium and low molecular weight substances in biological fluids of patients with rye. *Clinical laboratory diagnosis.* 2013;(7):41–44. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/soderzhanie-veschestv-nizkoy-i-sredneye-molekulyarnoy-massy-v-biologicheskikh-zhidkostyah-u-bolnyh-rozhey>.
25. Петросян Л.Б., Цимбалистов А.В., Лопушанская Т.А., Малахова М.Я. Интоксикационный синдром у стоматологических больных и его верификация. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация.* 2018;41(3):379–392. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/intoksiaktionnyy-sindrom-u-stomatologicheskikh-bolnyh-i-ego-verifikatsiya>. Petrosyan L.B., Cimbalistov A.V., Lopushanskaya T.A., Malahova M.Ya. Intoxication syndrome in dental patients and its verification. *Scientific Journal of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy.* 2018;41(3):379–392. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/intoksiaktionnyy-sindrom-u-stomatologicheskikh-bolnyh-i-ego-verifikatsiya>.
26. Рубцов Г.К., Безручко Н.В., Садовникова Д.Г., Козлова Г.А., Анопин К.Д. Клинико-биохимическое значение комплексного изучения молекул средней массы и окислительной модификации белков для оценки эндотоксикоза. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2013;(2):041–047. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18812512&ysclid=l7k5ac57ko588142063>. Rubcov G.K., Bezruchko N.V., Sadovnikova D.G., Kozlova G.A., Anopin K.D. Clinical and biochemical significance of the complex study of molecules of average mass and oxidative modification of proteins for evaluation of endotoxemia. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry.* 2013;(2):041–047. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18812512&ysclid=l7k5ac57ko588142063>.
27. Безручко Н.В., Васильков В.Г., Рубцов Г.К., Генгин М.Т., Дивеева Е.Ю., Широкина А.А., Кривченкова Е.В. Биохимическая оценка эндотоксикоза при холецистите по соотношению составляющих пул молекул средней массы в крови и в моче. *Известия Пензенского государственного педагогического университета им. В.Г. Белинского.* 2012;(29):12–16. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/biohimicheskaya-otsenka-endotoksikoza-pri-holetsitite-po-sootnosheniyu-pula-molekul-sredney-massy-v-krovli-i>. Bezruchko N.V., Vasil'kov V.G., Rubcov G.K., Gengin M.T., Diveeva E.Yu., Shirokina A.A., Krivchenkova E.V. Biochemical evaluation of endotoxemia in cholecystitis by the ratio of levels of the constituents of the pool of average molecules in the blood and urine. *Izvestiya Penzenskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta im. V.G. Belinskogo.* 2012;(29):12–16. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/biohimicheskaya-otsenka-endotoksikoza-pri-holetsitite-po-sootnosheniyu-pula-molekul-sredney-massy-v-krovli-i>.
28. Сумарокова А.В., Бебякова Н.А. Оценка метаболизма по уровню низко- и среднемолекулярных веществ у женщин Архангельской области. *Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: Медико-биологические науки.* 2013;(2):71–77. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-metabolizma-po-urovnuy-srednemolekulyarnyh-veschestv-u-zhenschin-arhangelskoy-oblasti>. Sumarokova A.V., Bebyakova N.A. Assessment of metabolism by the levels of low- and medium-molecular weight substances in women of the Arkhangelsk region. *Bulletin of the Northern (Arctic) Federal University. Series: Medical and Biological Sciences.* 2013;(2):71–77. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-metabolizma-po-urovnuy-srednemolekulyarnyh-veschestv-u-zhenschin-arhangelskoy-oblasti>.

**Вклад авторов:**

*Концепция и дизайн исследования – Полунина О.С.*

*Написание текста – Прокофьева Т.В.*

*Сбор и обработка материала – Воронина П.Н.*

*Обзор литературы – Прокофьева Т.В.*

*Анализ материала – Полунина Е.А.*

*Статистическая обработка – Полунина Е.А.*

*Редактирование – Севостьянова И.В.*

*Утверждение окончательного варианта статьи – Севостьянова И.В.*

**Contribution of authors:**

*Study concept and design – Olga S. Polunina*

*Text development – Tatiana V. Prokofieva*

*Collection and processing of material – Polina N. Voronina*

*Literature review – Tatiana V. Prokofieva*

*Material analysis – Olga S. Polunina*

*Statistical processing – Olga S. Polunina*

*Editing – Irina V. Sevostyanova*

*Approval of the final version of the article – Irina V. Sevostyanova*

**Информация об авторах:**

**Прокофьева Татьяна Васильевна**, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; prokofeva-73@inbox.ru

**Полунина Ольга Сергеевна**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; admed@yandex.ru

**Полунина Екатерина Андреевна**, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; gilti2@yandex.ru

**Севостьянова Ирина Викторовна**, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет; 414040, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; irina-nurzhanova@yandex.ru

**Воронина Полина Николаевна**, студентка 4-го курса лечебного факультета, Астраханский государственный медицинский университет, 414040, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; voroninaluda74@mail.ru

**Information about the authors:**

**Tatiana V. Prokofieva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine of Pediatric Department, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; prokofeva-73@inbox.ru

**Olga S. Polunina**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Chair of Internal Diseases of Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; admed@yandex.ru

**Ekaterina A. Polunina**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Internal Medicine Department of Pediatric Department, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; gilti2@yandex.ru

**Irina V. Sevostyanova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Internal Medicine Department of Pediatric Department, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; irina-nurzhanova@yandex.ru

**Polina N. Voronina**, Student of the 4<sup>th</sup> year of Medical Faculty, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; voroninaluda74@mail.ru

# Особенности лабораторных показателей при новой коронавирусной инфекции COVID-19 на фоне сахарного диабета и хронической сердечной недостаточности

**Е.Ю. Плотникова<sup>1✉</sup>, eka-pl@rambler.ru, М.А. Синьков<sup>2</sup>, Л.К. Исаков<sup>1</sup>, М.Н. Синькова<sup>1</sup>, А.Ю. Тарасова<sup>1</sup>, В.Н. Золотухина<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Кемеровский государственный медицинский университет; 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

<sup>3</sup> Областная клиническая больница скорой медицинской помощи имени М.А. Подгорбунского; 650991, Россия, Кемерово, ул. Островского, д. 22

## Резюме

**Введение.** Новый коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) был объявлен Всемирной организацией здравоохранения пандемией в марте 2020 г. Новые волны различных генотипов вируса регулярно прокатываются по земному шару. Последние исследования демонстрируют худшие прогнозы для пациентов с имеющимся сердечно-сосудистым заболеванием, указывая на возможную связь между инфекцией SARS-CoV-2 и увеличением числа новых случаев сердечно-сосудистых заболеваний и диабета независимо от тяжести патологии. Если эта тенденция верна, то с сотнями миллионов инфицированных бремя болезней может предвещать потенциально тревожный рост сердечно-сосудистых заболеваний и диабета в будущем.

**Цель –** изучить лабораторные показатели пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 на фоне сахарного диабета (СД) 2-го типа и хронической сердечной недостаточности.

**Материалы и методы.** В исследование включен 51 пациент с верифицированных диагнозом новой коронавирусной инфекции COVID-19 средней степени тяжести на фоне СД 2-го типа и хронической сердечной недостаточностью. Всем пациентам проведено количественное определение лабораторных показателей крови. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

**Результаты и обсуждение.** Наиболее интересными, на наш взгляд, оказались многочисленные корреляционные связи между концентрацией глюкозы и маркерами дисфункции внутренних органов и систем: с концентрацией билирубина, международным нормализованным отношением, креатинином, с концентрацией углекислого газа ( $\text{ctCO}_2$ ), оснований (ВЕ), с концентрацией бикарбоната ( $\text{HCO}_3 \text{ act}$ ). Наиболее выраженной ( $r_s = 0,74$ ) оказалась корреляционная связь концентрации глюкозы с количеством базофилов, что может свидетельствовать о возможном влиянии механизмов гиперчувствительности на выраженность гипергликемии у пациентов с COVID-19.

**Выводы.** Уровень гипергликемии – это маркер выраженности не только метаболического ацидоза, но и дисфункции внутренних органов и систем у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, протекающей на фоне СД 2-го типа и сердечной недостаточности.

**Ключевые слова:** пандемия, сердечно-сосудистые заболевания, длительный COVID-19, SARS-CoV-2, корреляция Спирмена

**Для цитирования:** Плотникова Е.Ю., Синьков М.А., Исаков Л.К., Синькова М.Н., Тарасова А.Ю., Золотухина В.Н.

Особенности лабораторных показателей при новой коронавирусной инфекции COVID-19 на фоне сахарного диабета и хронической сердечной недостаточности. *Медицинский совет*. 2022;16(17):116–120. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-116-120>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Features of laboratory parameters in the new coronavirus infection COVID-19 against the background of diabetes mellitus and chronic heart failure

**Ekaterina Yu. Plotnikova<sup>1✉</sup>, eka-pl@rambler.ru, Maxim A. Sinkov<sup>2</sup>, Leonid K. Isakov<sup>1</sup>, Margarita N. Sinkova<sup>1</sup>,**

**Anna Yu. Tarasova<sup>1</sup>, Valentina N. Zolotukhina<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia

<sup>2</sup> Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russia

<sup>3</sup> Regional Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky; 22, Ostrovsky St., Kemerovo, 650991, Russia

**Abstract**

**Introduction.** The novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) was declared a pandemic by the World Health Organization (WHO) in March 2020. New waves of different virus genotypes regularly roll across the globe. Recent studies show the most serious prognosis for patients with known cardiovascular disease, indicating a possible relationship between SARS-CoV-2 infection and an increase in new cases of cardiovascular diseases and diabetes regardless of the severity of the pathology. If this trend is true, with hundreds of millions of infected patients the disease burden might presage a potentially alarming rise of cardiovascular diseases and diabetes in the future.

**The aim** is to study the laboratory test results of patients with novel coronavirus infection COVID-19 with underlying type 2 diabetes mellitus (DM) and chronic heart failure.

**Materials and methods.** A total of 51 patients with a verified diagnosis of moderately severe novel coronavirus infection COVID-19 with underlying type 2 diabetes and chronic heart failure were included in the study. All patients underwent quantitative laboratory blood tests. Correlation analysis was carried out using the Spearman's rank correlation coefficient.

**Results and discussion.** In our opinion, the most interesting were numerous correlations between glucose levels and internal organs and systems dysfunction markers: with bilirubin levels, international normalized ratios, creatinine levels, with carbon dioxide ( $\text{ctCO}_2$ ) levels, bases (BE) levels, with the bicarbonate ( $\text{HCO}_3 \text{ act}$ ) levels. The most pronounced ( $r_s = 0.74$ ) was the correlation between glucose levels and basophil counts, which may suggest a possible effect of hypersensitivity mechanisms on the severity of hyperglycemia in patients with COVID-19.

**Conclusions.** The hyperglycemia level indicates the severity of not only metabolic acidosis, but also the internal organs and systems dysfunction in patients with novel coronavirus infection COVID-19 with underlying type 2 diabetes and heart failure.

**Keywords:** pandemic, cardiovascular disease, long-term COVID-19, SARS-CoV-2, Spearman correlation

**For citation:** Plotnikova E.Yu., Sinkov M.A., Isakov L.K., Sinkova M.N., Tarasova A.Yu., Zolotukhina V.N. Features of laboratory parameters in the new coronavirus infection COVID-19 against the background of diabetes mellitus and chronic heart failure. *Meditinskij Sovet*. 2022;16(17):116–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-116-120>.

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

**ВВЕДЕНИЕ**

Ноябрь 2019 г. ознаменовался появлением нового инфекционного РНК-вируса (рибонуклеиновая кислота) человека, который спровоцировал глобальные кризисы и оставил неизгладимый след в обществе, науке и здравоохранении. Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) был назван так за его воздействие на дыхательную систему человека. Острые проявления заболевания варьируют от бессимптомного течения до острой гипоксической дыхательной недостаточности и летального исхода.

В то время как около 5% случаев COVID-19 приводят к критическим состояниям [1], большинство эпизодов, по-видимому, протекают практически без симптомов [2]. Хотя уровень смертности от COVID-19 снизился за последние месяцы в большинстве стран мира, появились новые варианты, и накапливающийся объем эпидемиологических и фундаментальных научных данных предполагает, что последствия COVID-19 для здоровья человека могут быть более длительными, чем острые фазы заболевания. Теперь мы знаем, что, помимо респираторных заболеваний, SARS-CoV-2 прямо и косвенно (а иногда и неизвестными способами) может поражать несколько систем – сердечную, гематологическую, поджелудочную, почечную и другие [3, 4]. Важные вопросы в будущем: каковы долгосрочные последствия инфекции SARS-CoV-2; какая будет нагрузка на пациентов и систему здравоохранения; а также как мы будем и впредь наилучшим образом про-

водить скрининг и лечение пациентов с COVID-19. Учитывая широту этой темы, в данной работе мы сосредоточимся на рассмотрении взаимосвязей между сердечной недостаточностью (СН), диабетом и инфекцией SARS-CoV-2.

СН является основной причиной заболеваемости, смертности и расходов на здравоохранение, но ее профилактика недооценивается при глобальной оценке риска сердечно-сосудистых заболеваний и вмешательстве в рамках превентивной кардиологии. Недавний анализ группы риска атеросклероза в сообществах ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities Study) показал, что плохо контролируемые факторы риска связаны с повышенной заболеваемостью СН. В этом обсервационном исследовании увеличение числа и тяжести модифицируемых факторов риска (артериальная гипертензия, ожирение и диабет) было связано с повышенным риском развития СН. Пациенты с множественными неконтролируемыми факторами риска были подвержены самому высокому риску развития СН [5].

Хотя мы не думаем о диабете и СН так же, как о диабете и сосудистых заболеваниях или микрососудистых осложнениях диабета, СН является очень частым осложнением диабета. Примерно у 22% всех больных сахарным диабетом (СД) в конечном счете развивается СН. Фактически оно в 2–4 раза чаще встречается у людей с диабетом 1-го или 2-го типа, чем у людей без диабета. Факторы риска СН при диабете как 1-го, так и 2-го типа включают продолжительность диабета, плохой

гликемический контроль, неконтролируемую артериальную гипертензию, гиперлипидемию, более высокий индекс массы тела, микроальбуминурию, почечную дисфункцию, ишемическую болезнь сердца и заболевание периферических сосудов. Строгий контроль диабета должен быть очень эффективным способом замедления прогрессирования СН у этих пациентов [6].

В исследованиях, проведенных в течение пандемии COVID-19, подтверждена прямая взаимосвязь между тяжестью течения новой коронавирусной инфекции и наличием в анамнезе СД 2-го типа. Так, в метаанализе с суммарным участием почти 50 тыс. пациентов показано, что второе место среди сопутствующей патологии после артериальной гипертензии занимает именно СД 2-го типа [7]. При этом очевидна связь высокого риска развития и тяжести течения COVID-19 как с нарушениями иммунитета, так и с повышенным исходным уровнем у таких пациентов провоспалительных факторов [8, 9]. Известно также, что на фоне СД 2-го типа инфекционный процесс чаще развивается в более тяжелой форме [1], и закономерна более высокая смертность как от основного, так и от развившихся осложнений фонового заболевания [10]. В реальной клинической практике СД достаточно часто сочетается с сердечно-сосудистой патологией. Более того, в последнее время многими авторами он считается скорее сердечно-сосудистым заболеванием в связи с похожими изменениями нейрогуморальных систем, особенно при развитии хронической СН [11].

Несмотря на очевидную этиологическую разницу, имеется определенная общность и синергизм патогенетических феноменов, наблюдавшихся при коронавирусной инфекции, СН как общем finale сердечно-сосудистого континуума и СД 2-го типа, определяющих тяжесть течения и развитие осложнений при заболевании COVID-19. Так, к настоящему времени показано, что блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы снижает госпитальную летальность у больных COVID-19 [11, 12]. Поэтому необходима интегральная оценка изменений лабораторных показателей у пациентов с СД 2-го типа, коморбидным с хронической СН при развитии новой коронавирусной инфекции COVID-19, для более детального понимания патогенетических механизмов взаимоусиления инфекционного заболевания и неинфекционной сердечно-сосудистой и эндокринной патологии, идентификации маркеров и способов оптимизации неблагоприятного прогноза.

**Целью** нашей работы стало изучение лабораторных показателей у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 на фоне СД 2-го типа и хронической СН и выявление взаимосвязей между этими показателями.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включен 51 пациент с верифицированным диагнозом новой коронавирусной инфекции COVID-19 средней степени тяжести на фоне СД 2-го типа и хронической СН. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

● **Таблица 1.** Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

● **Table 1.** Clinical and demographic characteristics of patients included in the study

Показатель	п	%
Возраст, $M \pm SD$ , лет	64 ± 4,8	-
Женщины	30	58,8
Мужчины	21	41,2
Артериальная гипертензия	49	96,1
Инфаркт миокарда в анамнезе	17	33,3
Фракция выброса, $M \pm SD$ , %	61 ± 6,9	-
Индекс массы тела, $M \pm SD$ , кг/м <sup>2</sup>	27,1 ± 6,2	-
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA:		
• I ФК;	8	15,6
• II ФК;	32	62,8
• III ФК;	9	17,7
• IV ФК	2	3,9

Всем пациентам проведено количественное определение следующих лабораторных показателей: общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, анализ газового состава крови.

### Методы статистического анализа

Количественные показатели представлены как  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $SD$  – стандартное отклонение, качественные – в виде частот (процентов). Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате статистического анализа были выявлены многочисленные корреляции различных лабораторных показателей разной степени тесноты корреляционной связи, свидетельствующие о системности патогенетических изменений и их взаимосвязи.

Выявлена прямая корреляционная связь средней силы ( $r_s = 0,41$ ) между количеством лейкоцитов, скоростью оседания эритроцитов ( $r_s = 0,35$ ) и концентрацией углекислого газа ( $ctCO_2$ ), свидетельствующая о нарастании выраженности изменений кислотно-щелочного состояния при нарастании лейкоцитоза.

Наличие заметной прямой корреляционной связи ( $r_s = 0,51$ ) между количеством ретикулоцитов и мочевиной может свидетельствовать о стимуляции эритропоэза при нарастании шлаков крови у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Прямая связь средней тесноты ( $r_s = 0,31$ ) между скоростью оседания эритроцитов и количеством белка в моче свидетельствует о корреляции между выраженностю воспалительного процесса и острого поражения почек. О зависимости выраженности воспалительного процесса

● **Таблица 2.** Результаты корреляции  
● **Table 2.** Correlation results

Коррелирующие показатели		Коэффициент Спирмена	Коэффициент достоверности р
Лейкоциты	ctCO <sub>2</sub>	0,400521576008416	< 0,05000
Ретикулоциты	Мочевина	0,505275607031122	< 0,05000
СОЭ	Белок мочи	0,313814613161101	< 0,05000
СОЭ	ctCO <sub>2</sub>	0,348976991337132	< 0,05000
Базофилы	Глюкоза	0,739208158633671	< 0,05000
Лимфоциты	Фибриноген	0,356455508929796	< 0,05000
О билирубин	Глюкоза	0,389148766711709	< 0,05000
Глюкоза	МНО	0,309662412818621	< 0,05000
Глюкоза	ctCO <sub>2</sub>	0,352345296752517	< 0,05000
Глюкоза	(BE)	-0,335332342987316	< 0,05000
Глюкоза	HCO <sub>3</sub> act	-0,564474526274155	< 0,05000
Глюкоза	Креатинин	-0,399401301104758	< 0,05000

Примечание. СОЭ – скорость оседания эритроцитов; МНО – международное нормализованное отношение; ctCO<sub>2</sub> – концентрация углекислого газа; HCO<sub>3</sub> act – концентрация бикарбоната. нормализованное отношение; ctCO<sub>2</sub> – концентрация углекислого газа; HCO<sub>3</sub> act – концентрация бикарбоната.

с выраженной коагуляционных нарушений свидетельствует прямая связь средней силы ( $r_s = 0,36$ ) между количеством лимфоцитов и концентрацией фибриногена.

Наиболее интересными, на наш взгляд, оказались многочисленные корреляционные связи между концентрацией глюкозы и маркерами дисфункции внутренних органов и систем: прямая связь средней силы с концентрацией билирубина ( $r_s = 0,39$ ), международным нормализованным отношением ( $r_s = 0,31$ ), креатинином ( $r_s = 0,4$ ), ctCO<sub>2</sub> ( $r_s = 0,35$ ); обратная связь с выраженной дефи-

цией оснований (BE) ( $r_s = -0,34$ ); заметная обратная связь с концентрацией бикарбоната (HCO<sub>3</sub> act) ( $r_s = -0,56$ ). Наиболее выраженной ( $r_s = 0,74$ ) оказалась корреляционная связь концентрации глюкозы с количеством базофилов, что может свидетельствовать о возможном влиянии механизмов гиперчувствительности на выраженность гипергликемии у пациентов с COVID-19 (табл. 2).

## ВЫВОДЫ

В целом показано, что уровень гипергликемии – это маркер выраженности не только метаболического ацидо-за, но и дисфункции внутренних органов и систем у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, протекающей на фоне СД 2-го типа и СН. В связи с этим необходимо констатировать, что одним из важнейших компонентов лекарственной терапии у таких пациентов должна быть активная коррекция гипергликемии в острый период заболевания.

V.O. Puntmann et al. представили предварительные данные о том, что у 67% пациентов с легким или бессимптомным течением COVID-19 длительно имеются физиологические признаки постинфекционного повреждения [13]. Имеют ли такие пациенты риск развития СН или диабета? Ответ может помочь определить необходимость скрининга на антитела к SARS-CoV-2 или перенесенную инфекцию. Вооружившись новыми и старыми знаниями о потенциальных механизмах заражения SARS-CoV-2, мы можем начать открывать новые способы оптимизации старых методов лечения в условиях инфекции COVID-19 или даже разрабатывать совершенно новые профилактические меры. Поскольку борьба продолжается, мы с нетерпением ждем прогресса в науке и медицине.



Поступила / Received 25.08.2022

Поступила после рецензирования / Revised 12.09.2022

Принята в печать / Accepted 13.09.2022

## Список литературы / References

1. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–1720. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>.
2. Wu D., Wu T., Liu Q., Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. *Int J Infect Dis.* 2020;94:44–48. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.004>.
3. Gupta A., Madhavan M.V., Sehgal K., Nair N., Mahajan S., Sehrawat T.S. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(7):1017–1032. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>.
4. Siddiqi H.K., Mehra M.R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39(5):405–407. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>.
5. Hamo C.E., Kwak L., Wang D., Florida R., Echouffo-Tcheugui J.B., Blumenthal R.S. et al. Heart Failure Risk Associated With Severity of Modifiable Heart Failure Risk Factors: The ARIC Study. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(4):e021583. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021583>.
6. Cosentino F., Grant P.J., Aboyan 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/euroheartj/ehz486>.
7. Yang J., Zheng Y., Gou X., Pu K., Chen Z., Guo Q. et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;94:91–95. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>.
8. Ma R.C.W., Holt R.I.G. COVID-19 and diabetes. *Diabet Med.* 2020;37(5):723–725. <https://doi.org/10.1111/dme.14300>.
9. Mouhamadou Mounirou B.A., Abdoulaye C.M., Abdoul Wahab K.B., Tan L.Y., Mahamane Aminou M.S. COVID-19 and Diabetes: Relationship and Factors of Severity. *Int J Med Sci Clin Invent.* 2021;8(10):5726–5735. <https://doi.org/10.18535/ijmsci/v8i10.09>.
10. Марданов Б.У., Корнеева М.Н., Ахмедова Э.Б. Сердечная недостаточность и сахарный диабет: отдельные вопросы этиопатогенеза, прогноза и лечения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2016;12(6):743–748. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-743-748>. Mardanov B.U., Korneeva M.N., Akhmedova E.B. Heart failure and diabetes mellitus: selected issues of etiology and pathogenesis, prognosis and treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(6):743–748. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-743-748>.
11. Zhang P., Zhu L., Cai J., Lei F., Qin JJ., Xie J. et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circ Res.* 2020;126(12):1671–1681. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317134>.
12. Gao C., Cai Y., Zhang K., Zhou L., Zhang Y., Zhang X. et al. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study. *Eur Heart J.* 2020;41(22):2058–2066. <https://doi.org/10.1093/euroheartj/ehaa433>.
13. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I., Fahim M., Arendt C., Hoffmann J. et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1265–1273. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>.

**Вклад авторов:**

Концепция статьи – Плотникова Е.Ю., Синьков М.А., Исаков Л.К.  
 Концепция и дизайн исследования – Плотникова Е.Ю., Синьков М.А., Исаков Л.К.  
 Написание текста – Исаков Л.К., Плотникова Е.Ю., Синьков М.А.  
 Сбор и обработка материала – Золотухина В.Н., Тарасова А.Ю., Синьков М.А.  
 Обзор литературы – Исаков Л.К., Плотникова Е.Ю.  
 Анализ материала – Синькова М.Н., Исаков Л.К., Плотникова Е.Ю., Синьков М.А.  
 Статистическая обработка – Синьков М.А., Исаков Л.К.  
 Редактирование – Плотникова Е.Ю.  
 Утверждение окончательного варианта статьи – Плотникова Е.Ю.

**Contribution of authors:**

*Concept of the article – Ekaterina Yu. Plotnikova, Maxim A. Sinkov, Leonid K. Isakov*  
*Study concept and design – Ekaterina Yu. Plotnikova, Maxim A. Sinkov, Leonid K. Isakov*  
*Text development – Leonid K. Isakov, Ekaterina Yu. Plotnikova, Maxim A. Sinkov*  
*Collection and processing of material – Valentina N. Zolotukhina, Anna Yu. Tarasova, Maxim A. Sinkov*  
*Literature review – Leonid K. Isakov, Ekaterina Yu. Plotnikova*  
*Material analysis – Margarita N. Sinkova, Leonid K. Isakov, Ekaterina Yu. Plotnikova, Maxim A. Sinkov*  
*Statistical processing – Maxim A. Sinkov, Leonid K. Isakov*  
*Editing – Ekaterina Yu. Plotnikova*  
*Approval of the final version of the article – Ekaterina Yu. Plotnikova*

**Информация об авторах:**

**Плотникова Екатерина Юрьевна**, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии, постдипломной подготовки врачей и высшего сестринского образования, руководитель курса клинической гастроэнтерологии, Кемеровский государственный медицинский университет; 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; <https://orcid.org/0000-0002-6150-1808>; eka-pl@rambler.ru  
**Синьков Максим Александрович**, к.м.н., сердечно-сосудистый хирург, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-2494-8694>; fox2you@mail.ru  
**Исаков Леонид Константинович**, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и сестринского дела, Кемеровский государственный медицинский университет; 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; <https://orcid.org/0000-0003-0487-3880>; isakovyy@inbox.ru  
**Синькова Маргарита Николаевна**, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и сестринского дела, Кемеровский государственный медицинский университет; 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; <https://orcid.org/0000-0001-7604-5481>; fox2you@mail.ru  
**Тарасова Анна Юрьевна**, ординатор кафедры поликлинической терапии и сестринского дела, Кемеровский государственный медицинский университет; 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; anyutka-tarasova@bk.ru  
**Золотухина Валентина Николаевна**, к.м.н., заведующая дневным стационаром, Областная клиническая больница скорой медицинской помощи имени М.А. Подгорбунского; 650991, Россия, Кемерово, ул. Н. Островского, д. 22; vala\_zol@mail.ru

**Information about the authors:**

**Ekaterina Yu. Plotnikova**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Postgraduate Training of Doctors and Higher Nursing Education, Head of the Course of Clinical Gastroenterology, Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6150-1808>; eka-pl@rambler.ru  
**Maxim A. Sinkov**, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2494-8694>; fox2you@mail.ru  
**Leonid K. Isakov**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy and Nursing, Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0487-3880>; isakovyy@inbox.ru  
**Margarita N. Sinkova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy and Nursing, Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7604-5481>; fox2you@mail.ru  
**Anna Yu. Tarasova**, Resident of the Department of Polyclinic Therapy and Nursing, Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; anyutka-tarasova@bk.ru  
**Valentina N. Zolotukhina**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Day Hospital, Regional Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky; Regional Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky; 22, Ostrovsky St., Kemerovo, 650991, Russia; vala\_zol@mail.ru

<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-121-129>

Клинический случай / Clinical case

# Внезапная сердечная смерть на фоне осложненной перипартальной кардиомиопатии в сочетании с синдромом удлиненного интервала QT и мутацией в гене *FLNC*

Е.В. Резник<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>, elenaresnik@gmail.com

А.А. Ясновская<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4036-1260>, alexandrayasnovskaya@yandex.ru

Е.М. Ядрев<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3769-3395>, e.yadrov@gmail.com

С.В. Борисовская<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9365-1472>, svabor@inbox.ru

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117437, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

<sup>2</sup> Городская клиническая больница №31; 119415, Россия, Москва, ул. Лобачевского, д. 42

<sup>3</sup> Городская клиническая больница имени В.М. Буянова; 115516, Россия, Москва, ул. Бакинская, д. 26

## Резюме

Перипартальная кардиомиопатия «диагнозом исключения» у женщин с систолической сердечной недостаточностью неизвестной этиологии, развившейся в конце беременности или после родов. Синдром удлиненного интервала QT представляет собой первичное электрическое заболевание сердца, сопровождающееся удлинением интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ), рецидивирующими пароксизмами желудочковой тахикардии и высоким риском внезапной смерти. Целью работы было продемонстрировать и проанализировать случай перипартальной кардиомиопатии в сочетании с синдромом удлиненного интервала QT у пациентки с мутацией в гене *FLNC*. Женщина 38 лет через 4,5 мес. после родов госпитализирована после внезапной остановки кровообращения и успешно проведенной сердечно-легочной реанимации. На электрокардиограмме выявлено удлинение интервала QT, при эхокардиографии – акинез апикального и среднегореверсивного сегментов передней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки, верхушки, фракция выброса левого желудочка – 32%. При коронароangiографии (КАГ) стенотического поражения коронарных артерий не выявлено. Концентрация N-концевого предшественника мозгового натрий-уретического пептида (NTproBNP) в крови составила 33 300 мг/л. При массовом параллельном секвенировании 17 генов в экзоне 10 гена *FLNC* (*OMIM 102565*) выявлен нуклеотидный вариант *c.1609T>G* (*chr7:128480661T>G, NM\_001488.4; rs760471547*) в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту *p.Y537D*. Сочетание перипартальной кардиомиопатии и синдрома удлиненного интервала QT может увеличивать вероятность внезапной сердечной смерти, особенно у генетически скомпромитированных пациентов. Необходима своевременная диагностика описанных состояний для предотвращения осложнений и увеличения продолжительности жизни пациентов.

**Ключевые слова:** перипартальная кардиомиопатия, беременность, сердечная недостаточность, фракция выброса левого желудочка, сердечно-легочная реанимация, фибрилляция желудочек

**Благодарности:** авторы выражают благодарность всему коллективу и главному врачу ГКБ им. В.М. Буянова А.В. Саликову, врачу Ю.П. Федоровой (Ямке), доцу кафедры госпитальной терапии №2, к.м.н. О.А. Этtinger, заведующему кафедрой госпитальной терапии №2 ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ И.Г. Никитину за помощь в ведении пациентки и написании данной работы.

**Для цитирования:** Резник Е.В., Ясновская А.А., Ядрев Е.М., Борисовская С.В. Внезапная сердечная смерть на фоне осложненной перипартальной кардиомиопатии в сочетании с синдромом удлиненного интервала QT и мутацией в гене *FLNC*. *Медицинский совет*. 2022;16(17):121–129. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-121-129>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Sudden cardiac death in a patient with complicated peripartum cardiomyopathy, long QT syndrome and mutation in *FLNC* gene

Elena V. Reznik<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>, elenaresnik@gmail.com

Alexandra A. Yasnovskaya<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4036-1260>, alexandrayasnovskaya@yandex.ru

Evgeniy M. Yadrov<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3769-3395>, e.yadrov@gmail.com

Svetlana V. Borisovskaya<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9365-1472>, svabor@inbox.ru

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

<sup>2</sup>City Clinical Hospital No. 31; 42, Lobachevsky St., Moscow, 119415, Russia

<sup>3</sup>Buyanov City Clinical Hospital; 26, Bakinskaya St., Moscow, 115516, Russia

## Abstract

Peripartum cardiomyopathy (PPCM) is a diagnosis of exclusion in women presenting with heart failure due to left ventricular (LV) systolic dysfunction. PPCM should be considered in case of unknown etiology of heart failure during pregnancy or after childbirth. Long QT syndrome is a primary electrical heart disease associated with a prolonged QT interval on the ECG, recurrent paroxysms of ventricular tachycardia, and a high risk of sudden death. Our aim was to demonstrate a case of cardiomyopathy in combination with long QT syndrome in a patient with a mutation in the *FLNC* gene. A 38-years-old woman was hospitalized 4,5 months after childbirth after sudden cardiac arrest and successful cardiopulmonary resuscitation. Long QT interval was revealed on the electrocardiogram. Echocardiography registered an akinesis of the apical and middle segments of the anterior wall of the left ventricle and interventricular septum, apex, left ventricular ejection fraction – 32%. Coronary angiography revealed no stenotic lesion of the coronary arteries. N-terminal precursor of brain natriuretic peptide (NTproBNP) was 33300 mg/l. Mass parallel sequencing of 17 genes revealed the nucleotide variant *c.1609T>G* (*chr7:128480661T>G, NM\_001488.4; rs760471547*) in a heterozygous state in exon 10 of the *FLNC* gene (*OMIM 102565*), leading to the amino acid variant *p.Y537D*. The combination of peripartum cardiomyopathy and long QT syndrome may increase the likelihood of sudden cardiac death, especially in individuals with a genetic mutation of cardiomyopathy. Timely diagnosis of the described conditions is necessary to prevent complications and increase the life expectancy of patients.

**Keywords:** peripartum cardiomyopathy, pregnancy, heart failure, left ventricular ejection fraction, cardiopulmonary resuscitation, ventricular fibrillation

**Acknowledgments:** the authors wish to express their deepest gratitude to the entire team and Chief Physician of the Moscow City Clinical Hospital after V.M. Buyanov A.V. Salikov, Physician Yu. P. Federova (Yamka), Associate Professor of Department of Hospital Therapy No. 2, Cand. Sci. (Med.) O.A. Ettinger, Deputy Head of Department of Hospital Therapy No. 2, Pirogov Russian National Research Medical University of RF Health Ministry I.G. Nikitin for assistance in managing a patient and writing this article.

**For citation:** Reznik E.V., Yasnovskaya A.A., Yadrov E.M., Borisovskaya S.V. Sudden cardiac death in a patient with complicated peripartum cardiomyopathy, long QT syndrome and mutation in *FLNC* gene. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(17):121–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-121-129>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Перипартальная кардиомиопатия (ПКМП) – редкое тяжелое идиопатическое заболевание, развивающееся в течение последнего месяца беременности или первых 5 мес. после родов у женщин без исходной патологии сердца, проявляющееся сердечной недостаточностью вследствие систолической дисфункции миокарда левого желудочка, часто имеющее неблагоприятный прогноз [1]. Частота ПКМП составляет 1 случай на 1150–4000 родов в США, 1 случай на 1 000 – в Южной Африке и 1 случай на 300 – на Гаити [1]. Заболевание ассоциировано с высоким риском смерти матерей и новорожденных и чаще встречается у афроамериканок, реже – у азиаток и крайне редко – у европеоидов [1]. Точные механизмы, которые приводят к ПКМП, не ясны. Развитию могут способствовать факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (такие как артериальная гипертония, сахарный диабет, курение), факторы, связанные с беременностью (такие как возраст, количество беременностей и рожденных детей, лекарственные препараты, особенности питания), воспаление, аутоиммune реакции, вирусы, генетическая предрасположенность [2]. Клинически ПКМП часто проявляется сердечной недостаточностью. Общие рекомендации по ведению пациентов включают диету с низким содержанием натрия, ограничение жидкости. Препаратами выбора являются β-адреноблокаторы; гидralазин и нитраты для снижения постнагрузки; диуре-

тики (фуросемид, гидрохлортиазид) при наличии застойных явлений; в послеродовом периоде – антагонисты альдостерона, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) и ингибиторы ренина (во время беременности блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы противопоказаны, БРА противопоказаны при кормлении грудью) [3, 4]. Лечение сердечной недостаточности (СН) должно продолжаться по меньшей мере 6 мес. после полного восстановления или дольше у некоторых больных [5]. Риск рецидива ПКМП при последующих беременностях составляет от 30 до 50% [6, 7].

Синдром удлиненного интервала QT (СУИQT, LQTS) – синдром, для которого характерны нарушение работы ионных токов в кардиомиоцитах, удлинение интервала QT на ЭКГ (удлинением корригированного интервала QT принято считать 460 мс и более у женщин, более 450 мс – у мужчин), пароксизмы желудочковой тахикардии типа «пиреут», обмороки и внезапная сердечная смерть [8]. Распространенность синдрома составляет 1:2500–3000 новорожденных. Удлинение интервала QT может быть как генетически обусловленным – первичным (у 50–75% пациентов) [9], так и вторичным, приобретенным в результате воздействия неблагоприятных факторов. В настоящее время известно 17 генов (большинство из которых кодируют субъединицы калиевых, натриевых или кальциевых потенциал-зависимых ионных каналов), ответственных за развитие заболевания [10]. Нарушение

функции ион-специфических каналов сердечных клеток и структуры белков, регулирующих их функционирование, приводят к патологическому изменению скорости ионных токов и увеличению продолжительности потенциала действия, что на ЭКГ отражается удлинением интервала QT. Врожденные мутации приводят или к полной потере функции пораженного канала, или ее снижению. Удлинение потенциалов действия способствует возникновению подпороговых колебаний потенциалов в фазе 2 или 3, т. н. ранней постдеполяризации, которая является триггерным фактором для возникновения жизнеугрожающей полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) типа «пируэт» (TdP), которая часто является причиной внезапной смерти у больных с LQTS [11]. К развитию вторичного удлиненного интервала QT и/или развитию TdP может приводить целый ряд факторов<sup>1</sup>:

- сердечно-сосудистые заболевания и состояния (брадикардия, АВ-блокады, паузы; кардиомиопатии, в т. ч. тако-цубо, острая ишемия миокарда, инсульт, артериальная гипертензия/гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), пролапс митрального клапана, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), митральный стеноз, метаболический синдром и др.);
- эндокринные заболевания и состояния (гипотиреоз, гипертиреоз, гипергликемия, гипогликемия, первичный гиперальдостеронизм, феохромоцитома, гиперпаратиреоз, пангирапитуитаризм, гипогонадизм и др.)
- патология/изменения нервной системы (инфаркт, болезнь Паркинсона, эпилепсия/судороги, нервная анорексия, возбуждение);
- электролитные нарушения: гипокалиемия < 3,5 ммоль/л, в т. ч. при синдроме Бартера и при синдроме Гиттельмана, гипомагниемия < 1,7 ммоль/л, гипокальциемия < 8,5 мг/дл, гипернатриемия, многократная рвота, диарея, гемодиализ;
- факторы окружающей среды (гипотермия, гипоксия, апноэ сна, воздействие свинца, угарного газа, электрического тока и др.);
- общие факторы (женский пол, возраст старше 65 лет, СКФ < 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, цирроз печени, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), дефицит тиамина);
- воспалительные/автоиммунные факторы (лихорадка, сепсис, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, саркоидоз, рассеянный склероз, целиакия, реакции отторжения трансплантата, ВИЧ, повышение С-реактивного белка, белков теплового шока, цитокины ФНО-альфа, ИЛ-1, ИЛ-6, антител SSA/Ro);
- тяжелый дефицит белка;
- перенасыщение железом, ферритином;
- интоксикация фосфорорганическими соединениями;
- лекарственные препараты<sup>2</sup> [10];
- наклон головы, погружение в холодную воду и др.

Типичными проявлениями LQTS являются обмороки, остановка сердца, внезапная сердечная смерть. Пациентам, перенесшим в прошлом остановку сердца, рекомендуется установка имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), наряду с использовани-

ем бета-блокаторов. При вторичном LQTS лечебные мероприятия направлены на коррекцию состояний, приведших к его развитию [12].

Одним из генов, для которого недавно была продемонстрирована взаимосвязь с развитием нейромышечных заболеваний и нескольких типов кардиомиопатий, является ген *FLNC* (синоним: филамин C, актинсвязывающий протеин 280) [9, 13–17]. Ген *FLNC* кодирует филамин C, который в кардиомиоцитах и в клетках скелетных мышц является основным актин-связывающим белком. Помимо структурной роли и участия в организации Z-линий, филамин C играет важную роль в системе деградации белка 33 и контроле процесса аутофагии [18–20]. Со времени первого описания мутаций в гене *FLNC* при семейной форме ГКМП в 2014 г. количество сообщений о его роли в развитии всех видов кардиомиопатий стремительно возрастает, что делает филамин C одним из наиболее значимых белков, ассоциированных с кардиомиопатиями [9, 13–17, 21–23].

В данной статье впервые описывается клинический случай ГКМП в сочетании с синдромом удлиненного интервала QT у пациентки с мутацией в гене *FLNC*.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

У пациентки 38 лет без сердечно-сосудистой, инфекционной патологии, алкогольной и других экзогенных интоксикаций, лекарственной терапии в анамнезе через 2 мес. после вторых самопроизвольных срочных неосложненных родов развился кратковременный эпизод психомоторного возбуждения, моторной афазии, дезориентации. Находилась на стационарном лечении в неврологическом отделении, данных о наличии неврологической и кардиологической патологии не получено, дообследование и последующее лечение рекомендованы не были.

Через 4,5 мес. после родов во время прогулки развилась фибрилляция желудочков (ФЖ) с остановкой кровообращения и дыхания. После успешной сердечно-легочной реанимации госпитализирована с направительным диагнозом «острое нарушение мозгового кровообращения».

При осмотре состояние тяжелое, кома. Периодическое появление тонических судорог. Следы рвотных масс на коже. Голени пастозны. При пальпации мягких тканей отмечается крепитация по передней поверхности шеи. Дыхание спонтанное, аускультативно – жесткое, ослабленное в нижних отделах с обеих сторон, над всей поверхностью легких выслушиваются единичные сухие хрипы. Артериальное давление (АД) 90/50 мм рт. ст., ритм правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 120 ударов в минуту, центральное венозное давление (ЦВД) 200 мм вод. ст., сатурация – 84%. Живот вздут, мягкий, при пальпации безболезненный. Проведена интубация трахеи с помощью бронхоскопа, начата искусственная вентиляция легких в режиме ВИРАР.

При электрокардиографии (ЭКГ) зарегистрирован синусовый ритм с ЧСС 124 удара в минуту, SIQIII, отрицательный зубец Т в V3-V6, удлинение корригированного

<sup>1</sup> <https://crediblemeds.org/>

<sup>2</sup> <https://QTdrugs.com>

интервала QT до 510 мс по модифицированной формуле Bazett, в процессе наблюдения – увеличение интервала до 523 мс (*рис. 1 А, Б*).

При лабораторном обследовании выявлены лейкоцитоз ( $23,2 \times 10^9/\text{л}$ ), значительное повышение аспартатаминотрансферазы (АСТ) – 442 МЕ/л, аланинаминотрансферазы (АЛТ) – 370 МЕ/л, повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – 940 МЕ/л, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) – 127 МЕ/л, повышение альфа-амилазы – 878 МЕ/л, креатинфосфокиназы (КФК) общей – 263 МЕ/л (с нарастанием в течение суток до 394 МЕ/л), МВ – 174,2 МЕ/л (со снижением до 94,8 МЕ/л), креатинина – 128 мкмоль/л (с нарастанием в течение суток до 135 мкмоль/л, снижением темпа мочеотделения до олигурии), D-димера – 14325,0 нг/мл, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) – 153,9 сек, N-концевого предшественника мозгового натрий-уретического пептида (NT-proBNP) – 18 300 (с нарастанием до 33 300 нг/л), тропонина I – 0,09 мкг/к (с нарастанием в течение суток до 0,74 мкг/к), прокальцитонина – 11,07 мг/мл, С-реактивного белка (СРБ) – 152 мг/л; гликированный гемоглобин – 5,3%, калий – 3,9, натрий – 141 ммоль/л.

При эхокардиографии (ЭхоКГ) диаметр аорты – 32 мм, клапанный аппарат без особенностей, толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ – 9 мм, максимальный передне-задний размер левого предсердия – 25 мм, объем – 32 мл, конечный диастолический размер правого желудочка – 30 мм, площадь правого предсердия – 9 см<sup>2</sup>. Конечный диастолический объем ЛЖ – 84 мл, фракция выброса (ФВ) ЛЖ – 32%. Выявлен акинез апикального и среднего сегментов передней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки, верхушка. Повышенная трабекуляризация ЛЖ, не соответствующая критериям диагностики некомпактного миокарда. В полости перикарда жидкость до 4 мм правого желудочка. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 42 мм рт. ст. (*рис. 2 А, Б*).

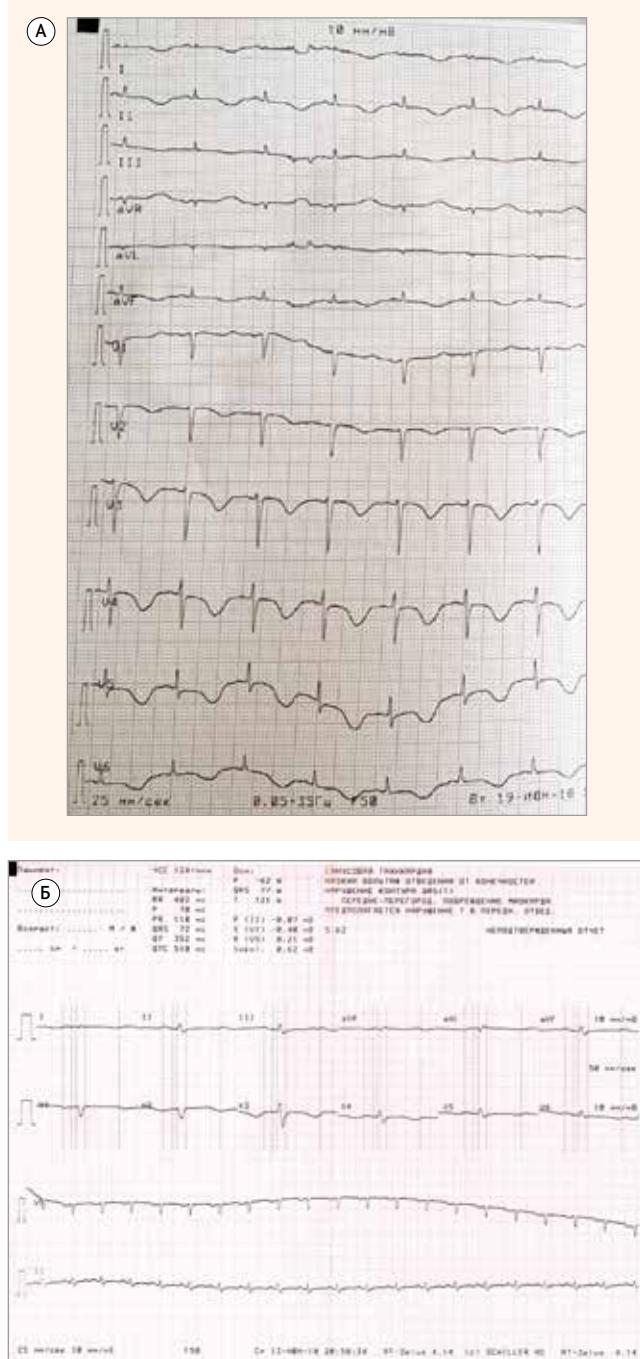
При коронароангиографии (КАГ) стенотического поражения коронарных артерий не выявлено (*рис. 3*).

При КТ органов грудной клетки в правом легком в проекции сегментов S1-2 и S6, в левом легком в проекции S6 определяются множественные перибронхиальные очаги уплотнения, сливающиеся между собой с образованием в проекции S2 справа зоны консолидации легочной ткани, что соответствует полисегментарной двухсторонней пневмонии, однако нельзя полностью исключить специфический воспалительный процесс. Кроме того, при КТ органов грудной клетки в жировой клетчатке выявлено большое количество воздуха в виде прослоек (пневмомедиастинум). Через сутки – появление в правой плевральной полости свободной жидкости (рис. 4).

Для исключения диссеминированного туберкулеза выполнены диаскинвест, затем полимеразная цепная реакция на микобактерии туберкулеза, показавшие отрицательный результат. При бактериологическом анализе смыва бронхов многократно выявлен *Acinetobacter*  $10^5$ , чувствительный к полимиксину Е.

◆ **Рисунок 1.** Электрокардиография

● ***Figure 1.*** Electrocardiography

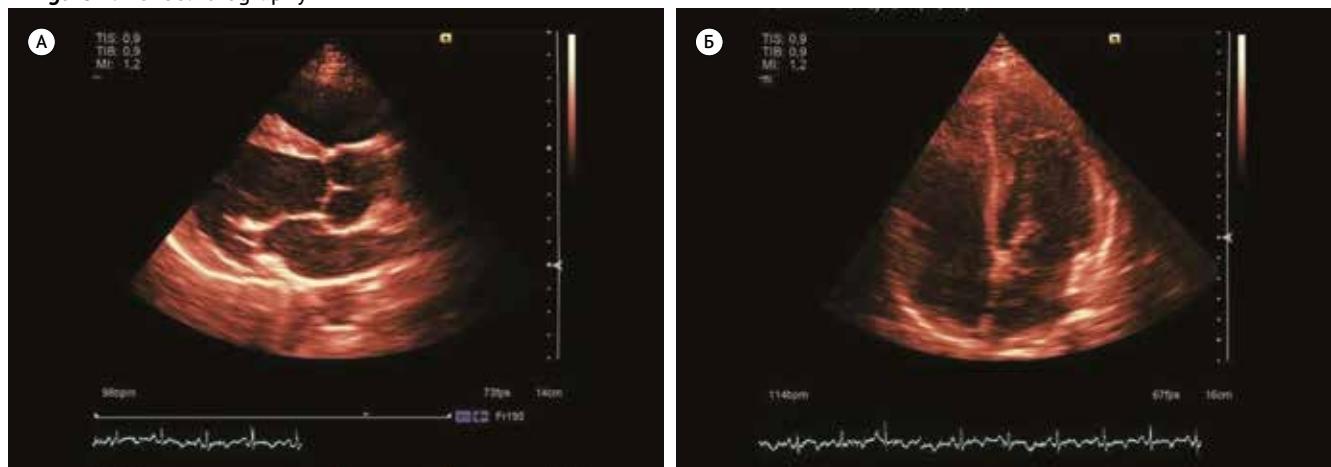


При ультразвуковом исследовании плевральных полостей выявлено 300 мл жидкости в правой плевральной полости, в левой плевральной полости жидкость не визуализировалась; в динамике – двухсторонний гидроторакс.

При бронхоскопии выявлены признаки гемоаспирации и аспирации желудочного содержимого с появлением в динамике признаков диффузного двустороннего бронхита с умеренно выраженным гнойно-геморрагическим экссудативным компонентом.

При КТ-ангиопульмографии признаков ТЭЛА не выявлено.

Рисунок 2. Эхокардиография  
Figure 2. Echocardiography



А – параптернальная проекция по длинной оси; Б – апикальная четырехкамерная проекция – повышенная трабекуляризация верхушки

Рисунок 3. Коронароангиография: стенотического поражения коронарных артерий не выявлено  
Figure 3. Coronary angiography: no stenotic coronary artery lesions were detected

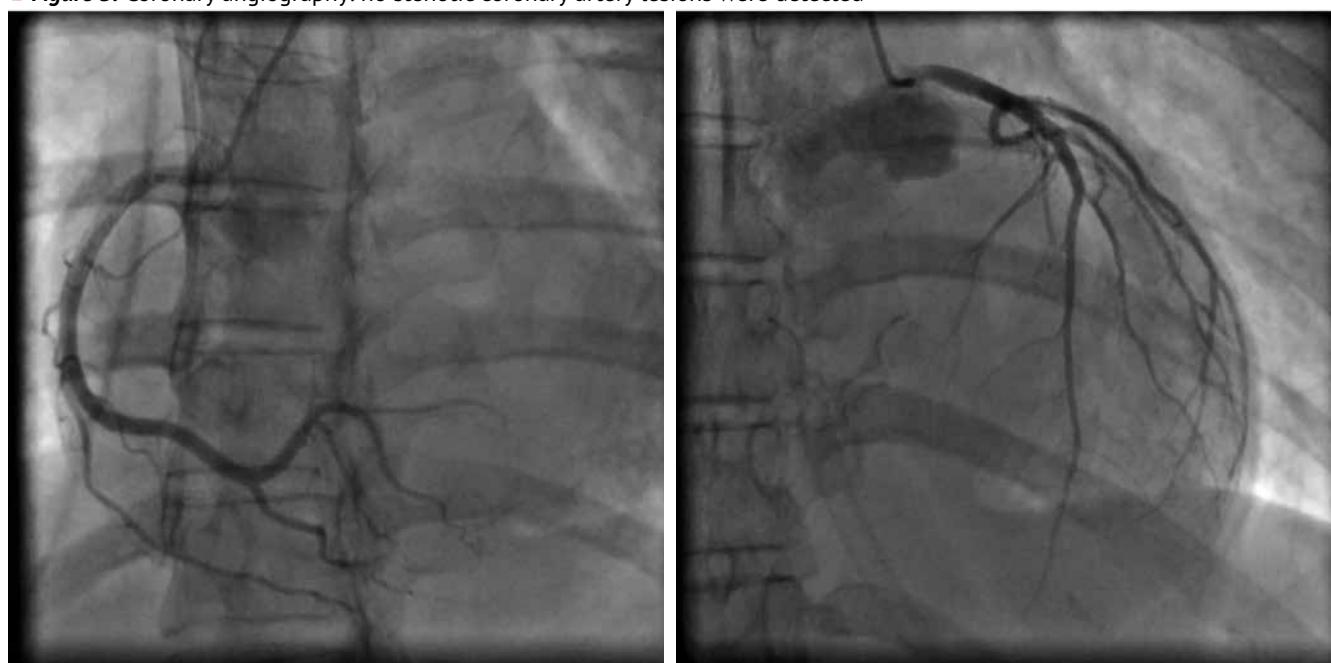


Рисунок 4. Компьютерная томография органов грудной клетки при поступлении  
Figure 4. Admission chest CT scan



При компьютерной томографии (КТ) головного мозга данных за острую патологию головного мозга не выявлено. В мягких тканях шеи по передней поверхности позвоночного столба прослеживаются прослойки воздуха (КТ-картина межмышелечной эмфиземы шеи).

При электроэнцефалографии эпилептиiformной активности не выявлено.

По результатам лумбальной пункции в ликворе отмечался цитоз 150 клеток в мкл, повышение уровня глюкозы (8,3 ммоль/л), натрия, калия и белка.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости, почек и забрюшинного пространства выявлены диффузные изменения печени, поджелудочной железы, почек. Посев ликвора рост микрофлоры не выявил.

При КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства выявлен свободный газ в брюшной поло-

Рисунок 5. Компьютерная томография органов брюшной полости при поступлении  
Figure 5. Admission abdominal CT scan



сти (по малой кривизне желудка, парааортально), перфорации полых органов брюшной полости не выявлено. Через сутки – полное исчезновение свободного газа в брюшной полости и парааортально (рис. 5).

При эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) грубых патологических изменений слизистой не выявлено, исключено желудочно-кишечное кровотечение, выявлен гастростаз.

Маркеры ревматологической (в т. ч. антифосфолипидного синдрома (АФЛС)), аутоиммунной патологии, тромбофилий, антимиокардиальные антитела не выявлены.

Пациентка осмотрена неврологом (острое нарушение мозгового кровообращения исключено, вторичный менингит неинфекционного генеза), нейрохирургом (данных за черепно-мозговую травму и травму позвоночника не выявлено), травматологом (данных за острую травматологическую патологию не выявлено), гинекологом (острой гинекологической патологии не выявлено), оториноларингологом (лор-патологии не выявлено), хирургом (данных за перфорацию полого органа брюшной полости нет, источником гемоаспирации, а также подкожной эмфиземы, пневмомедиастинаума, пневмоперitoneума, вероятнее всего, стала микротравма мембранозной части трахеи при попытках интубации на догоспитальном этапе), терапевтом (диагностирована перипартальная кардиомиопатия, ФЖ, сердечно-легочная реанимация на догоспитальном этапе, аспирация содержимого желудка, гемаспирация, аспирационная пневмония, сепсис, синдром полиорганной (в т. ч. острой сердечной) недостаточности, гипоксический гепатит, гипокоагуляционный синдром).

На фоне инфузационной, антибактериальной (ампициллин + сульбактам, метронидазол, кларитромицин, меропенем, цилапенем, линезолид, тигециклин, полимиксин В), двухкомпонентной гемодинамической поддержки (норадреналин, добутамин), многочисленных сеансов высоково-объемной гемодиафильтрации (показаниями к которой

явились прогрессирующие явления септического шока, декомпенсированный лактатацидоз 7,0 ммоль/л), диуретической и другой патогенетической и симптоматической терапии состояние пациентки с положительной динамикой в виде регресса дыхательной недостаточности («смягчение» параметров искусственной вентиляции легких (ИВЛ), стабилизации показателей газообмена, повышения уровня сознания до оглушения вне медикаментозной седации).

При повторной ЭхоКГ через 10 дней после госпитализации отмечается положительная динамика в виде повышения ФВ ЛЖ до 40%, снижения СДЛА до 35 мм рт. ст., через 20 дней – ФВ ЛЖ 56,2% с восстановлением локальной сократимости. При КТ органов грудной клетки отмечается уменьшение количества жидкости в плевральных полостях, но сохранение жидкости в полости перикарда.

На фоне регресса дыхательной недостаточности пациентка была переведена на высокопоточную кислородотерапию. В дальнейшем регрессировала церебральная, дыхательная, почечная (регресс лактатацидоза, нормализация темпа диуреза), сердечная недостаточность (с полной деэскалацией гемодинамической поддержки, на фоне чего были добавлены к терапии ингибиторы АПФ, бета-блокаторы и антагонисты минералкортикоидных рецепторов), нормализовались отклонения в биохимическом анализе крови, рентгенологически подтверждена положительная динамика в виде снижения зон и интенсивности инфильтрации в легких до полного разрешения пневмонии, разрешения двухстороннего гидроторакса. На фоне проводимой терапии при холтеровском мониторировании ЭКГ основной ритм синусовый, средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) – 89 в минуту, максимальная – 132, минимальная – 54 удара в минуту. Наджелудочных экстрасистол – 111, желудочковых – 37, в т. ч. 1 групповая, 1 эпизод бигеминии в течение 24 ч.

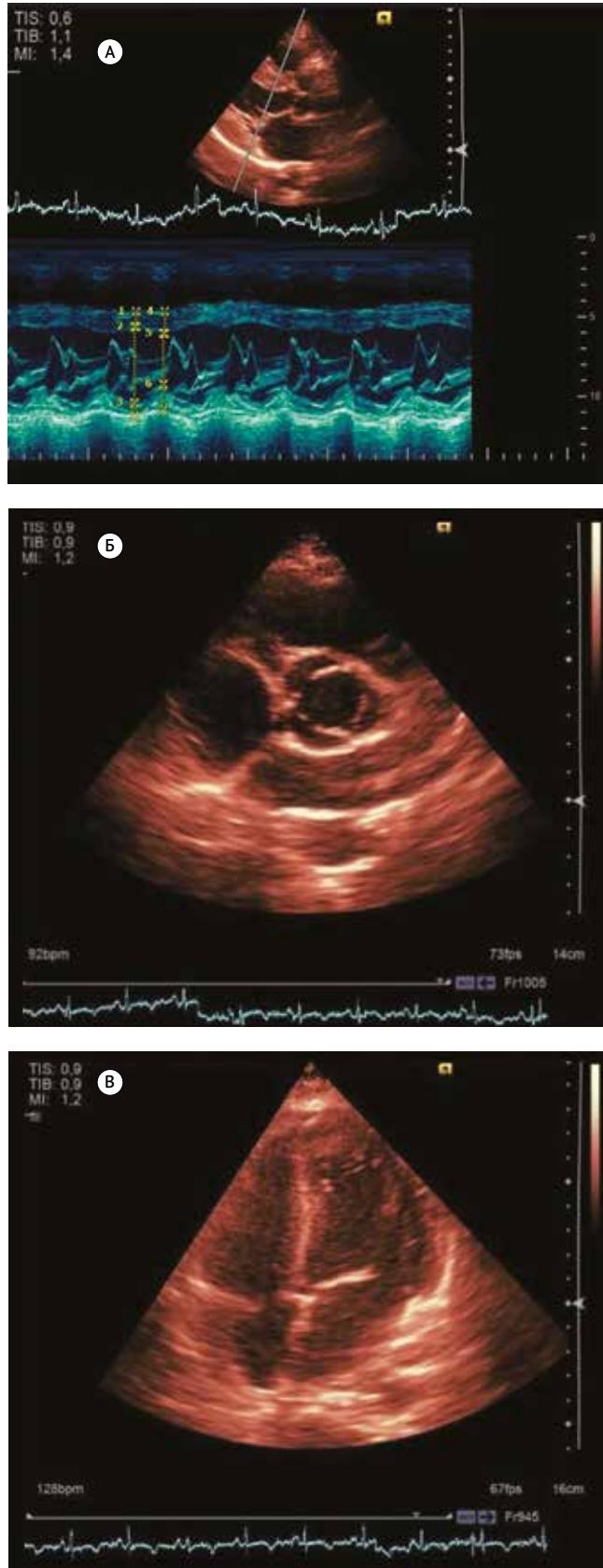
Через 27 дней пациентка была выпisана из стационара в удовлетворительном состоянии, с назначением бисопролола по 2,5 мг утром и этилметилгидроксиридината сукцината по 125 мг 3 раза в день (в течение месяца). Через 1 мес. после госпитализации пациентке был установлен имплантируемый двухкамерный кардиовертер-дефибриллятор.

При ЭхоКГ через 2 года после госпитализации повышенная трабекуляризация верхушки ЛЖ, жидкости в полости перикарда не определяется, СДЛА – в норме (рис. 6 А, Б, В).

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца убедительных данных за некомпактную кардиомиопатию не выявлено.

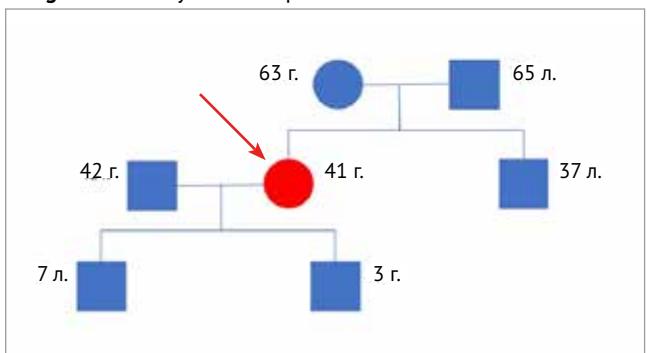
При массовом параллельном секвенировании 17 генов в экзоне 10 гена *FLNC* (*OMIM 102565*) выявлен нуклеотидный вариант *c.1609T>G* (*chr7:128480661T>G, NM\_001488.4; rs760471547*) в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту *p.Y537D*. В семье, у ближайших родственников не было выявлено клинических или инструментальных критериев ПКМП, LQTS и указанной мутации, что позволяет рассматривать ее как мутацию *de novo* (рис. 7).

● Рисунок 6. Эхокардиография через 2 года после госпитализации  
● Figure 6. Echocardiography 2 years after hospitalization



А – парастернальная позиция по длинной оси; Б – парастернальная проекция по короткой оси на уровне аортального клапана; В – апикальная четырехкамерная позиция

● Рисунок 7. Генеалогическое древо пациентки  
● Figure 7. Family tree of a patient



Через 4,5 года после госпитализации при телефонном контакте пациентка сообщила о продолжении приема бета-адреноблокаторов, хорошем самочувствии, высоком качестве жизни, избегании факторов, провоцирующих удлинение интервала QT.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Диагноз «ПКМП» у описанной пациентки подтверждается наличием у нее четырех диагностических критериев:

1. Развитие СН через 4,5 мес. после родов с превышением уровня NT-proBNP нормальных значений в 130–250 раз;
2. ФВ ЛЖ 32% при ЭхоКГ;
3. Отсутствие других причин СН: артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, врожденной и приобретенной клапанной патологии, инфекционного эндокардита, миокардита, некомпактной кардиомиопатии, тромбоэмболии легочной артерии и других заболеваний (ПКМП – диагноз исключения);
4. Отсутствие диагностированной патологии сердца перед последним месяцем беременности.

Синдром удлиненного интервала QT подтверждается данными ЭКГ – удлинением корригированного интервала QT до 523 мс, в т. ч. до начала лекарственной терапии, способной влиять на продолжительность интервала QT ( $QTc \geq 460$  мс при повторной регистрации ЭКГ в 12 отведениях у пациентов с документированной ФЖ при отсутствии заболеваний сердца) [12].

В базе данных Pubmed удалось найти единичные публикации о сочетании ПКМП и LQTS. O. Nishimoto et al. описали пациентку 33 лет с развитием ПКМП через 1 мес. после неосложненных родов с дебютом в виде рецидивирующих синкопальных состояний и судорогами на фоне LQTS ( $QTc$  до 574 мс) и желудочковой тахикардии типа «пирамид». У пациентки и ее родственников была выявлена мутация в гене *KCNH2*, кодирующем альфа-субъединицу вольтаж-зависимых калиевых каналов. В дебюте заболевания BNP составил 123,1 pg/mL, ФВ ЛЖ – 43,6% с восстановлением через 4 мес. после дебюта заболевания (5 мес. после родов) [24]. У описываемой нами пациентки восстановление ФВ ЛЖ наблюдалось в течение 20 дней с 32 до 56%. U. Elsayam et al. сообщили, что восстановле-

ние ФВ ЛЖ (>50%) наблюдалось у 54% пациентов и происходило в течение 6 мес. после родов у большинства пациентов, что отличается от других форм неишемической кардиомиопатии. Улучшение ФВ ЛЖ при последнем наблюдении значительно больше у женщин с ФВ ЛЖ > 30% на момент постановки диагноза [25].

J.M. Larrañaga-Moreira et al. описали 32-летнюю женщину с одышкой, застоеем по обоим кругам кровообращения через 1 нед. после родов, LQTS (QTc 561 мс), ФВ ЛЖ – 36% с восстановлением ФВ ЛЖ через 6 мес., мутацией в гене *CACNA1C* (экзон 12), кодирующем альфа-1-субъединицу вольтаж-зависимого кальциевого канала L-типа [26].

Согласно базе OMIM, мутации в гене *FLNC* описаны у пациентов с семейной гипертрофической кардиомиопатией, тип 26 (OMIM 617047), семейной рестриктивной кардиомиопатией, тип 5 (OMIM 617047), дистальной миопатией (OMIM 614065) и миофibrillярной миопатией (OMIM 609524), наследуемыми по аутосомно-домinantному типу. Сочетание выявленной у описываемой пациентки мутации с ПКМП и LQTS ранее не описано.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описано редкое сочетание перипартальной кардиомиопатии и синдрома удлиненного интервала QT на фоне мутации в гене, кодирующем белок филамин C, с развитием фибрилляции желудочков, внезапной смерти, сердечно-легочной реанимацией на догоспитальном этапе, аспирацией, аспирационной пневмонией, сепсисом, синдромом полиорганной недостаточности. Для благоприятного течения редкой тяжелой патологии ведение полиморбидных пациентов должно осуществляться мультидисциплинарной командой строго в соответствии с комплексом актуальных клинических рекомендаций. Для предотвращения фатальных осложнений необходима клиническая настороженность врачей в отношении синдрома удлиненного интервала QT и генетической предрасположенности к кардиомиопатиям.

Поступила / Received 16.11.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 20.12.2021  
Принята в печать / Accepted 22.12.2021

## Список литературы / References

1. Sliwa K., Bohm M. Incidence and prevalence of pregnancy-related heart disease. *Cardiovasc Res.* 2014;101(4):554–560. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvu012>.
2. Sliwa K., Hilfiker-Kleiner D., Petrie M.C., Mebazaa A., Pieske B., Buchmann E. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(8):767–778. <https://doi.org/10.1093/europ/jhf120>.
3. Kim M.J., Shin M.S. Practical management of peripartum cardiomyopathy. *Korean J Intern Med.* 2017;32(3):393–403. <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.360>.
4. Regitz-Zagrosek V., Blömlstrom Lundqvist C., Borghi C., Cifkova R., Ferreira R., Foidart J.M. et al. ESC guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32(24):3147–3197. <https://doi.org/10.1093/europ/ehr218>.
5. Hilfiker-Kleiner D., Haghikia A., Nonhoff J., Bauersachs J. Peripartum cardiomyopathy: current management and future perspectives. *Eur Heart J.* 2015;36(18):1090–1097. <https://doi.org/10.1093/europ/ehv009>.
6. Elkayam U., Tummala P.P., Rao K., Akhter M.W., Karaalp I.S., Wani O.R. et al. Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2001;344(21):1567–1571. <https://doi.org/10.1056/NEJM200105243442101>.
7. Fett J.D., Sannon H., Thelisma E., Sprunger T., Suresh V. Recovery from severe heart failure following peripartum cardiomyopathy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;104(2):125–127. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2008.09.017>.
8. Резник Е.В., Селиванов А.И., Гендлин Г.Е., Устюжанин Д.В., Мясников Р.П., Харлан М.С. и др. *Кардиомиопатии.* М.; 2020. 248 с.  
Reznik E.V., Selivanov A.I., Gendlin G.E., Ustyuzhanin D.V., Myasnikov R.P., Kharlap M.S. et al. *Cardiomyopathy.* Moscow; 2020. 248 p. (In Russ.)
9. Gómez J., Lorca R., Reguero J.R., Morís C., Martín M., Tranche S. et al. Screening of the *Filamin C* Gene in a Large Cohort of Hypertrophic Cardiomyopathy Patients. *Circ Cardiovasc Genet.* 2017;10(2):e001584. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.116.001584>.
10. Харлап М.С., Соничева Н.А. Практическое значение генетической диагностики при наследственных заболеваниях, проявляющихся злокачественными нарушениями ритма сердца. *Вестник аритмологии.* 2016;(86):57–71. Режим доступа: [https://vestar.elpub.ru/jour/article/view/50?locale=en\\_US](https://vestar.elpub.ru/jour/article/view/50?locale=en_US).  
Kharlap M.S., Sonicheva N.A. Practical significance of genetic testing in hereditary diseases manifested by malignant cardiac arrhythmias. *Journal of Arrhythmology.* 2016;(86):57–71. (In Russ.) Available at: [https://vestar.elpub.ru/jour/article/view/50?locale=en\\_US](https://vestar.elpub.ru/jour/article/view/50?locale=en_US).
11. Баранов А.А., Школьникова М.А., Ильдарова Р.А. *Синдром удлиненного QT. Клинические рекомендации.* М.; 2016. Режим доступа: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-sindrom-udlinennogo-intervala-qt-utv-minzdravom-rossii/>.
12. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggreve M., Camm J. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.* 2015;36(41):2793–2867. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv316>.
13. Begay R.L., Tharp C.A., Martin A., Graw S.L., Sinagra G., Miani D. et al. *FLNC* Gene Splice Mutations Cause Dilated Cardiomyopathy. *JACC Basic Transl Sci.* 2016;1(5):344–359. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2016.05.004>.
14. Brodehl A., Ferrier R.A., Hamilton S.J., Greenway S.C., Brundler M.A., Yu W. et al. Mutations in *FLNC* are Associated with Familial Restrictive Cardiomyopathy. *Hum Mutat.* 2016;37(3):269–279. <https://doi.org/10.1002/humu.22942>.
15. Ortiz-Gene M.F., Cuena S., Dal Ferro M., Zorio E., Salgado-Aranda R., Clement V. et al. Truncating *FLNC* Mutations Are Associated With High-Risk Dilated and Arrhythmogenic Cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(22):2440–2451. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.927>.
16. Reinstein E., Gutierrez-Fernandez A., Tzur S., Bormans C., Marcu S., Tayeb-Fligelman E. et al. Congenital dilated cardiomyopathy caused by biallelic mutations in *Filamin C*. *Eur J Hum Genet.* 2016;24(12):1792–1796. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2016.110>.
17. Tucker N.R., McLellan M.A., Hu D., Ye J., Parsons V.A., Mills R.W. et al. Novel Mutation in *FLNC* (Filamin C) Causes Familial Restrictive Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet.* 2017;10(6):1–9. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.117.001780>.
18. Keller D.I., Coirault C., Rau T., Cheav T., Weyand M., Amann K. et al. Lecarpentier YHuman homozygous R403W mutant cardiac myosin presents disproportionate enhancement of mechanical and enzymatic properties. *J Mol Cell Cardiol.* 2004;36(3):355–362. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2003.12.006>.
19. Filamin C is a highly dynamic protein associated with fast repair of myofibrillar microdamage. Leber Y., Ruparelia A.A., Kirfel G., Peter F.M., van der Ven, Hoffmann B., Merkel R. et al. *Hum Mol Genet.* 2016;25(13):2776–2788. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw135>.
20. Ruparelia A.A., Oorschot V., Ramm G., Bryson-Richardson R.J. *FLNC* myofibrillar myopathy results from impaired autophagy and protein insufficiency. *Hum Mol Genet.* 2016;25(11):2131–2142. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw080>.
21. Мельник О.В., Князева А.А., Полубояринова О.Ю., Вахрушев Ю.А., Фомичева Ю.В., Ситникова М.Ю. и др. Филаминовая рестриктивная кардиомиопатия: о чём следует знать. *Трансляционная медицина.* 2018;(3):15–22. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2018-5-3-15-22>.

- Melnik O.V., Knyazeva A.A., Poluboyarinova O.Yu., Vakhrushev Yu.A., Fomisheva Yu.V., Sitnikova M.Yu. et al. Clinical and morphological characteristics of restrictive cardiomyopathy associated with mutations in the filamin c gene. *Translational Medicine*. 2018;(3):15–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2018-5-3-15-22>.
22. Janin A., N'Guyen K., Habib G., Dauphin C., Chanavat V., Bouvagnet P. et al. Truncating mutations on myofibrillar myopathies causing genes as prevalent molecular explanations on patients with dilated cardiomyopathy. *Clin Genet*. 2017;92(6):616–623. <https://doi.org/10.1111/cge.13043>.
23. Valdés-Mas R., Gutiérrez-Fernández A., Gómez J., Coto E., Astudillo A., Puente D.A. et al. Mutations in filamin C cause a new form of familial hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Commun*. 2014;5:5326. <https://doi.org/10.1038/ncomms6326>.
24. Nishimoto O., Matsuda M., Nakamoto K., Nishiyama H., Kuraoka K., Taniyama K. et al. Peripartum Cardiomyopathy Presenting with Syncope due to Torsades de Pointes: a Case of Long QT Syndrome with a Novel KCNH2 Mutation. *Intern Med*. 2012;51(5):461–464. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.51.5943>.
25. Elkayam U., Akhter M.W., Singh H., Khan S., Bitar F., Hameed A., Shotan A. Pregnancy-associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. *Circulation*. 2005;111(16):2050–2055. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000162478.36652.7E>.
26. Larrañaga-Moreira J.M., Quintela-García S., Cárdenas-Reyes I.J., Barbeito-Caamaño C., Monserrat-Iglesias L., Barriales-Villa R. Cardiac-only Timothy Syndrome (COTS): Peripartum Cardiomyopathy and Long QT Syndrome. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019;72(10):868–884. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.01.017>.

### **Информация об авторах:**

**Резник Елена Владимировна**, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117437, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач-кардиолог, терапевт, врач функциональной диагностики, Городская клиническая больница №31; 119415, Россия, Москва, ул. Лобачевского, д. 42; SPIN-код: 3494-080; Researcher ID: N-6856-2016; elenareshnik@gmail.com

**Ясновская Александра Александровна**, ординатор, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117437, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; alexandrayasnovskaya@yandex.ru

**Ядрев Евгений Максимович**, ординатор, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117437, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e.yadrova@gmail.com

**Борисовская Светлана Васильевна**, к.м.н., доцент, заведующая терапевтическим отделением №1, врач-терапевт, Городская клиническая больница имени В.М. Буянова; 115516, Россия, Москва, ул. Бакинская, д. 26; SPIN-код: 3494-9080; svabor@inbox.ru

### **Information about the authors:**

**Elena V. Reznik**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Cardiologist, Therapist, Doctor of Functional Diagnostics, City Clinical Hospital No. 31; 42, Lobachevsky St., Moscow, 119415, Russia; elenareshnik@gmail.com

**Alexandra A. Yasnovskaya**, Resident, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; alex-andrayasnovskaya@yandex.ru

**Evgeniy M. Yadrov**, Resident, Student of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e.yadrova@gmail.com

**Svetlana V. Borisovskaya**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Therapeutic Department No. 1, Therapist; Buyanov City Clinical Hospital; 26, Bakinskaya St., Moscow, 115516, Russia; svabor@inbox.ru

# Клинический случай некомпактного миокарда левого желудочка в сочетании с рестриктивной кардиомиопатией

**С.А. Баранов**, <https://orcid.org/0000-0002-8965-7628>, BaranovSA1975@yandex.ru

**В.М. Нечаев**, <https://orcid.org/0000-0003-0881-9064>, brunhild1958@mail.ru

**М.В. Фадеева**, <https://orcid.org/0000-0002-5467-2625>, fadeeva\_m\_v@staff.sechenov.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

## Резюме

В статье представлена информация о сравнительно редкой форме кардиомиопатии – некомпактном миокарде левого желудочка. В результате генетических изменений на ранних стадиях эмбриогенеза происходит нарушение уплотнения myocardialных волокон и формируется двуслойная структура миокарда: тонкий компактный слой и сохраняющийся более объемный некомпактный слой с выраженной трабекуляцией и глубокими межтрабекулярными полостями, сообщающимися с полостью желудочка. Одной из основных причин некомпактного миокарда считается наличие мутации в генах, кодирующихsarcomeric, структурные и регуляторные белки, а также белки, ответственные за функционирование ионных каналов. Существует теория, которая рассматривает некомпактный миокард и как следствие воздействия на организм в течение жизни различных факторов, т. н. неэмбриональный (приобретенный) некомпактный миокард. Неэмбриональная гипотеза рассматривает некомпактный миокард как проявление функциональной дезадаптации, возможный этап в развитии кардиомиопатии. В качестве иллюстрации в статье представлен клинический случай пациентки 32 лет, у которой впервые был диагностирован некомпактный миокард левого желудочка в сочетании с рестриктивной кардиомиопатией. Диагноз подтвержден основными методами диагностики этой патологии – ЭхоКГ и МРТ сердца. Данное клиническое наблюдение интересно тем, что картина заболевания определяется двумя редко сочетающимися патологическими состояниями: синдромом некомпактного миокарда и рестриктивной кардиомиопатией. Изменения сердечной гемодинамики происходят при их взаимодействии. Вследствие рестриктивной кардиомиопатии снижается диастолическое наполнение левого желудочка, что уменьшает нагрузку на его миокард, поэтому систолическая дисфункция, характерная для некомпактного миокарда, не возникает. В целом прогноз, учитывая наличие двух серьезных патологий, у данной больной неблагоприятный.

**Ключевые слова:** кардиомиопатия, некомпактный миокард левого желудочка, рестриктивная кардиомиопатия, сердечная недостаточность, нарушение ритма сердца

**Для цитирования:** Баранов С.А., Нечаев В.М., Фадеева М.В. Клинический случай некомпактного миокарда левого желудочка в сочетании с рестриктивной кардиомиопатией. *Медицинский совет*. 2022;16(17):130–135. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-130-135>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# The clinical case of non-compact left ventricular myocardium in combination with restrictive cardiomyopathy

**Sergey A. Baranov**, <https://orcid.org/0000-0002-8965-7628>, BaranovSA1975@yandex.ru

**Vladimir M. Nechaev**, <https://orcid.org/0000-0003-0881-9064>, brunhild1958@mail.ru

**Maria V. Fadeeva**, <https://orcid.org/0000-0002-5467-2625>, fadeeva\_m\_v@staff.sechenov.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

## Abstract

In this paper the information about a comparatively rare form of cardiomyopathy – noncompaction of the left ventricular myocardium is showed. As a result of genetical changes on the early stages of embryogenesis a disability of myocardial fibres develops, and two-layer myocardial structure is formed: thin compact layer and remaining more voluminous non-compact layer with significant trabeculation and deep intratrabecular cavities communicated with ventricular cavity. Mutations in genes which encode sarcomeric, structural and regulatory proteins and proteins, which are responsible for ion channels functioning, are considered to be one of the main reasons of non-compact myocardium. There is a theory that considers a non-compact myocardium as a result of an exposure of various factors during lifetime – so-called non-embryonal (acquired) noncompaction myocardium. “Non-embryonal” hypothesis views non-compact myocardium as a sign of functional maladaptation, possible stage in cardiomyopathy development. By way of illustration the clinical case of 32-year-old female patient is presented in the article. The non-compaction of the left ventricular myocardium in conjunction with restrictive cardiomyopathy was first diagnosed in her. The diagnosis was confirmed by main diagnostic methods for this pathology such as echocardiography and MRI of a heart.

This clinical observation is interesting due to formation of disease patterns by two rare combined pathological conditions: non-compaction of the myocardium syndrome and restrictive cardiomyopathy. Changes of heart hemodynamics occurs in interaction between these pathologies. Diastolic filling of left ventricular decreases as a result of restrictive cardiomyopathy, which leads to decreasing of its myocardium load. Therefore, systolic dysfunction, which is specific to non-compact myocardium, doesn't occur. Generally, prognosis for this patient is poor due to presence of two serious pathologies.

**Keywords:** cardiomyopathy, noncompaction of the left ventricular myocardium, restrictive cardiomyopathy, heart failure, arrhythmias

**For citation:** Baranov S.A., Nechaev V.M., Fadeeva M.V. The clinical case of non-compact left ventricular myocardium in combination with restrictive cardiomyopathy. *Meditinskij Sovet*. 2022;16(17):130–135. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-130-135>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Некомпактный (губчатый) миокард (НМ) – первичная, генетически обусловленная форма кардиомиопатии, которая характеризуется патологической гипертрабекулярностью миокарда, преимущественно левого желудочка, с формированием двух слоев миокарда: нормального компактного и патологического некомпактного (губчатого) слоя со сниженной сократительной функцией.

Некомпактный миокард – редко встречающаяся патология, распространенность заболевания составляет 0,014–0,14% [1, 2]. Данное заболевание может иметь место в любой возрастной группе, но значительно чаще наблюдается в молодом возрасте и преимущественно у мужчин [3, 4]. Прослеживается семейная предрасположенность, наследственный характер НМ выявляется у 45–67% пациентов [5, 6].

Некомпактность миокарда обусловлена нарушением процесса уплотнения миокардиальных волокон на ранних стадиях эмбриогенеза. В раннем эмбриональном периоде миокард представлен сетью мышечных трабекул, хаотически переплетающихся между собой и разделенных широкими пространствами (синусоидами), сообщающимися с полостью сердца, т. н. губчатый миокард. В норме между 5-й и 8-й нед. развития плода происходит постепенное уплотнение миокардиальных волокон, межтрабекулярные пространства уменьшаются с образованием капилляров или сглаживаются и исчезают [7, 8].

В результате генетических изменений происходит нарушение уплотнения миокардиальных волокон и формируется двуслойная структура миокарда: тонкий компактный слой, располагающийся ближе к эпикарду, и сохраняющийся более объемный некомпактный слой с выраженной трабекуляцией и глубокими межтрабекулярными полостями, сообщающимися с полостью желудочка. Некомпактный слой находится ближе к эндокарду [9].

Считается, что одной из основных причин НМ являются мутации в генах, кодирующих саркомерные, структурные и регуляторные белки, а также белки, ответственные за функционирование ионных каналов [10, 11].

Имеются работы, свидетельствующие о том, что повышенная трабекулярность миокарда левого желудочка может возникать в течение жизни под действием различных факторов, таких как наличие микроциркуляторной

дисфункции или нарушение обмена веществ, т. н. неэмбриональный (приобретенный) НМ [12, 13]. Неэмбриональная гипотеза рассматривает НМ как проявление функциональной дезадаптации, возможный этап в развитии кардиомиопатии.

В большинстве случаев поражается левый желудочек. Правые отделы сердца в этот патологический процесс вовлекаются крайне редко. Области некомпакции встречаются преимущественно в области верхушки сердца и средних сегментах нижней и боковой стенок левого желудочка [14].

Американская ассоциация сердца включила синдром НМ в число первичных генетических кардиомиопатий, в европейской классификации он отнесен к разряду неклассифицируемых кардиомиопатий [15, 16].

Некомпактный миокард встречается как в изолированной форме, так и в сочетании с другими кардиомиопатиями и врожденными пороками сердца.

Клиническая картина НМ неспецифична. Главными клиническими проявлениями этого заболевания являются: синдром сердечной недостаточности, синдром нарушения ритма сердца, тромбоэмболический синдром. У многих пациентов заболевание может протекать без каких-либо клинических проявлений [17].

Прогрессирующая сердечная недостаточность является одним из основных признаков данного заболевания. Измененная структура мышцы сердца обуславливает снижение ее сократительной способности с развитием сердечной недостаточности.

Среди нарушений сердечного ритма первое место по частоте занимают желудочковые аритмии, что обуславливает повышенный риск внезапной сердечной смерти. Частота желудочковых аритмий у пациентов с НМ левого желудочка варьирует от 2 до 62% [18, 19].

Снижение насосной функции сердца, наличие глубоких межтрабекулярных пространств, сопутствующие нарушения ритма являются основными причинами для тромбообразования. Тромбоэмболический синдром встречается в 5–38% случаев НМ левого желудочка [20].

Рестриктивная кардиомиопатия (РКМП) в настоящее время определяется как структурная и функциональная патология миокарда, которая характеризуется рестриктивным наполнением и снижением диастолического объема одного или обоих желудочков сердца с нормальной или почти нормальной систолической функцией и толщи-

ной стенок. Ригидность стенок желудочков, резистентных диастолическому наполнению, приводит к развитию диастолической сердечной дисфункции и систолической несостоенности предсердий [21].

Учитывая относительную редкость НМ, особенно в сочетании с рестриктивной кардиомиопатией, данный клинический случай заслуживает внимания.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Приводим наблюдение за пациенткой с НМ левого желудочка в сочетании с рестриктивной кардиомиопатией.

Пациентка Г. 32 лет поступила в кардиологическое отделение клиники пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с жалобами на одышку при физической нагрузке (подъем на 3-й этаж), давящие боли в области сердца длительностью до 20 мин, возникающие при физической нагрузке, приступы сердцебиения, головокружения, общую слабость. Из анамнеза известно, что с детства отмечала плохую переносимость физических нагрузок. Во время занятий физкультурой в школе у нее возникала выраженная одышка. К врачам не обращалась, обследование не проводилось. В 2015 г. на 27-й нед. первой беременности отметила усиление одышки. На ЭКГ были выявлены изменения (какие – больная не знает). На 37-й нед. беременности родоразрешение путем кесарева сечения. В 2016 г. в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева на основании проведенного обследования было сделано заключение о наличии у больной рестриктивной кардиомиопатии. В 2018 г. без видимых причин самочувствие пациентки стало ухудшаться, стала нарастать одышка, участились приступы сердцебиения. В связи с ухудшением состояния больная была госпитализирована в нашу клинику.

При опросе больной выясниено, что случаев НМ у близких родственников выявлено не было.

При объективном осмотре состояние относительно удовлетворительное. Сознание ясное. Телосложение нормостеническое. Рост 162 см, вес 53 кг, ИМТ 20,2 кг/м. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычной окраски. Отеков нет, ЧД 17 в минуту. Над легкими дыхание везикулярное, хрипов нет. Перкуторно границы сердца не расширены. При аусcultации ритм сердечных сокращений правильный, I тон на верхушке не изменен, акцент II тона над легочной артерией, на верхушке выслушивается короткий систолический шум. ЧСС 78 в минуту. АД 90/60 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. При проведении теста 6-минутной ходьбы пациенткой пройдена дистанция в 310 м, что соответствует 2 ФК.

В клинике больной проведено обследование. Показатели клинического анализа и биохимического исследования крови в пределах нормальных значений. Повышен уровень NT-proBNP до 1054 пг/мл. Антитела к миокарду отрицательные. Показатели коагулограммы в пределах нормальных значений.

ЭКГ: ритм синусовый. ЧСС 75 в минуту. Отмечается удлинение интервала QT до 0,44. Регистрируется широ-

кий двугорбый зубец P-mitrale. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Нарушение процесса деполяризации миокарда левого желудочка в области верхушки и боковой стенки (рис. 1).

По данным ХМ-ЭКГ регистрировался синусовый ритм с эпизодами синусовой аритмии. Зафиксирован один эпизод наджелудочковой тахикардии длительностью 4 с с ЧСС 147 уд/мин. На фоне физической нагрузки при ЧСС 100–125 уд/мин зафиксирована горизонтальная депрессия сегмента ST – 3,0 мм длительностью до 3 мин (рис. 2).

На рентгенограмме грудной клетки отмечается усиление легочного рисунка, определяются изменения, свидетельствующие о венозном застое в малом круге кровообращения. По данным эхокардиографии миокард неоднородной эхоплотности с мелкими интрамуральными включениями; отмечается повышенная трабекулярность миокарда в области верхушки и средних сегментах, преимущественно передней и боковой стенок левого желудочка (ЛЖ). В конце диастолы максимальное отношение толщины некомпактного слоя миокарда к компактному (N/C) 2,2 : 1. Миокард базальных сегментов нижней и задней стенок с гиперэхогенными участками – участками фиброза? В верхней трети левого желудочка определяются поперечные и диагональные хорды. Митральный клапан (МК) – створки уплотнены, передняя пролабирует в систолу в полость левого предсердия (ЛП) на 7 мм, регургитация 1-й ст.  $V_{\max}$  – 1,0 м/с,  $PGR_{\max}$  – 4,2 мм рт. ст. СДЛА – 50 мм рт. ст. Диастолическая функция ЛЖ: E > A – 3,5, (E – 0,7, A – 0,2) (рис. 3).

У большой глобальная и локальная систолическая функция левого желудочка не нарушена. Дилатация левого предсердия. Диастолическая дисфункция левого желудочка 3-го типа. Пролапс передней створки митрального клапана. Митральная недостаточность 1–2-й степени. Повышение давления в легочной артерии. Эхографические признаки НМ (рис. 4).

Рисунок 1. Электрокардиограмма

Figure 1. Electrocardiogram

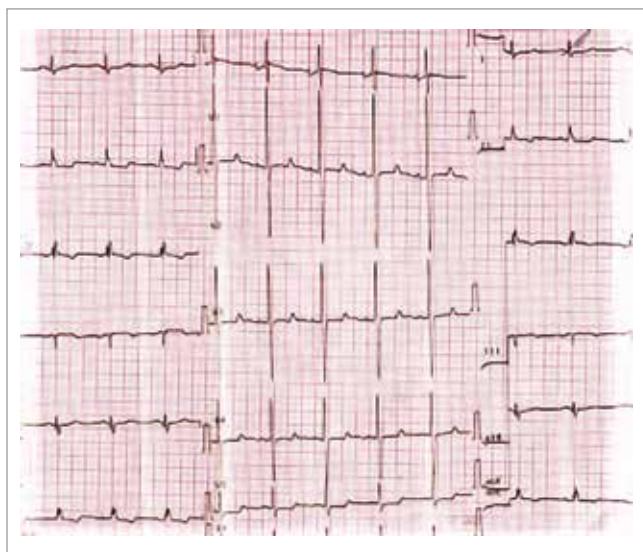


Рисунок 2. Холтеровское мониторирование ЭКГ: пароксизм наджелудочковой тахикардии с ЧСС 147 уд/мин  
 Figure 2. Holter ECG monitoring: paroxysmal supraventricular tachycardia with a heart rate of 147 beats per minute

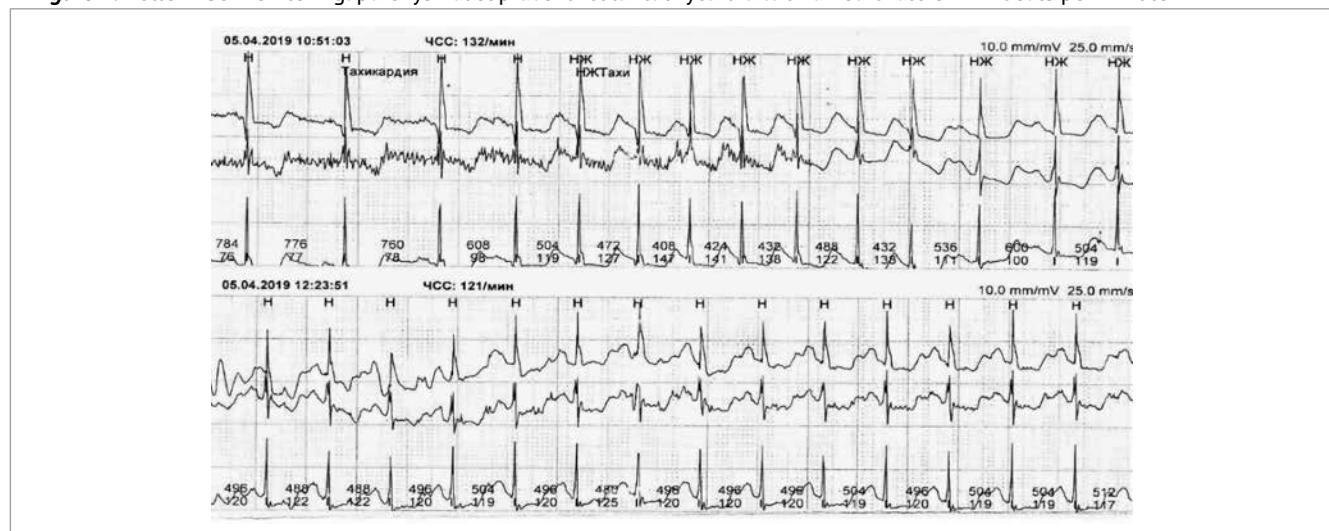


Рисунок 3. Эхокардиография  
 Figure 3. Echocardiography

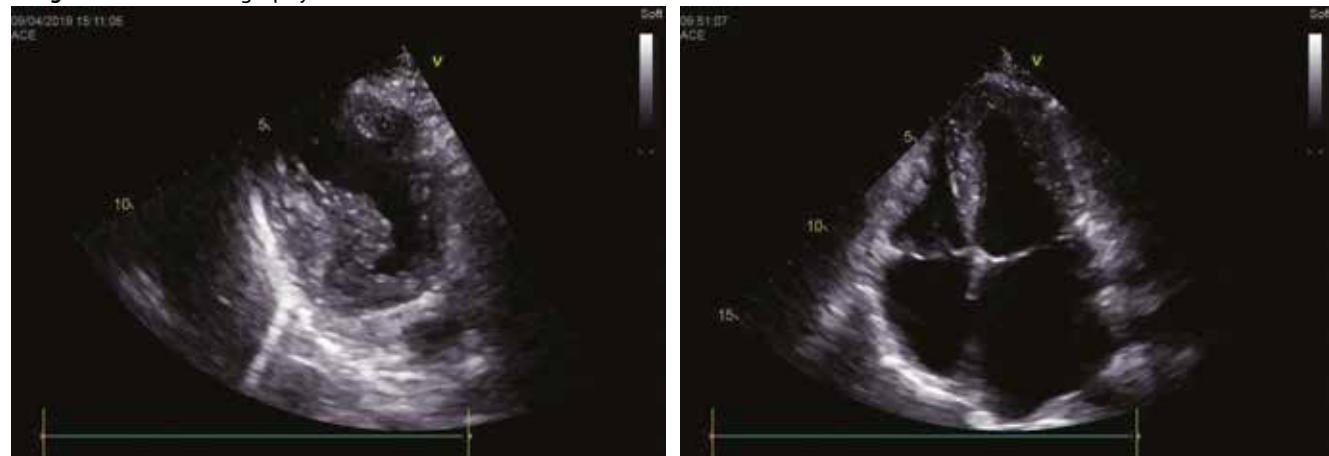
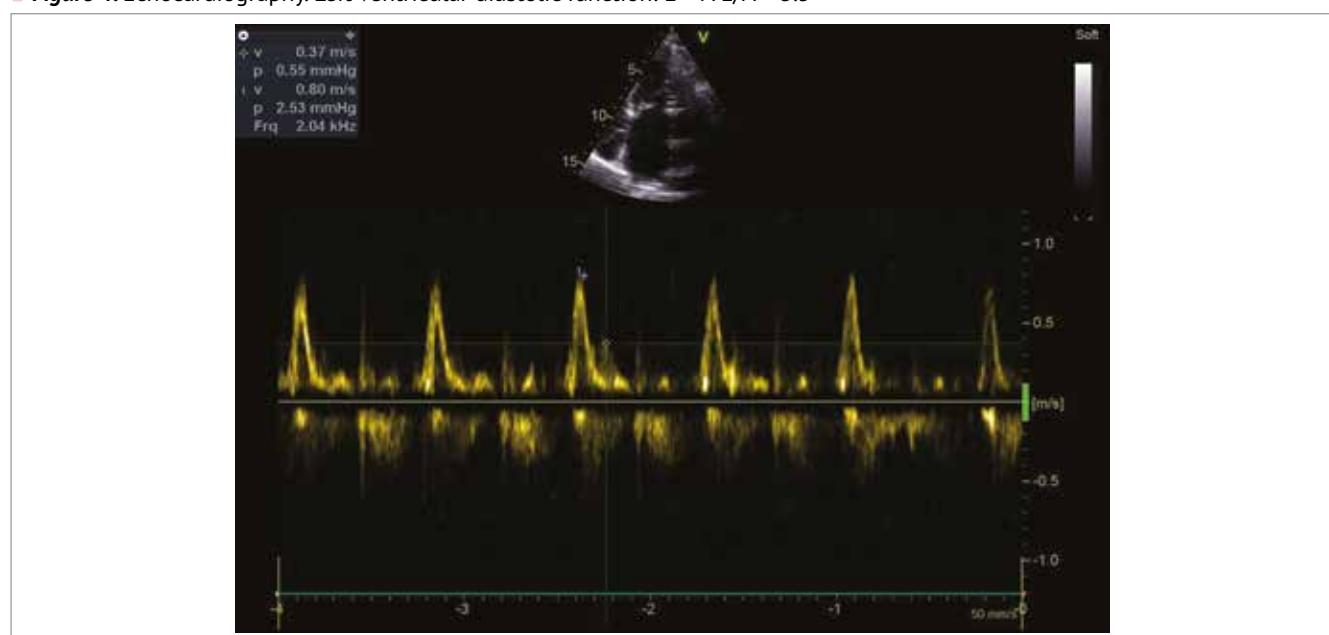


Рисунок 4. Эхокардиография. Диастолическая функция левого желудочка:  $E > A$   $E/A = 3,5$   
 Figure 4. Echocardiography. Left ventricular diastolic function:  $E > A$   $E/A = 3.5$



**Магнитно-резонансная томография сердца.** Сердце обычно расположено. Желудочки сердца не увеличены: КДР ЛЖ 48 мм, КСР 28 мм. ПЖ 3,2 см, КСР 1,9 см. Увеличено левое предсердие: диаметр (короткая ось) левого предсердия 44 мм, длинная ось 70 мм. Ушко левого предсердия расширено (до 20 мм в основании), без тромбов. Размеры правого предсердия 33 × 43 мм.

Сократительная функция желудочков не снижена; фракция выброса ЛЖ 65–67%. Тромбы в полостях желудочков и предсердий отсутствуют. Локальные нарушения сократительной функции ЛЖ и ПЖ отсутствуют.

Аортальный клапан полностью раскрывается, створки его не утолщены. Отмечается выгибание передней и задней створок митрального клапана в систолу (пролапс) в сторону предсердия на 2–3 мм, виден умеренно выраженный (1–2-й степени) поток митральной регургитации.

Во всех передних сегментах ЛЖ и в верхушечном сегменте отмечается истончение миокарда ЛЖ до 3–4 мм (компактный слой) с некомпактным слоем под ним толщиной до 8–9 мм. В области передних сегментов миокарда ЛЖ видны также множественные миокардиальные лакуны (клеветы). Миокард ПЖ имеет обычную толщину (3 мм). При отсроченном контрастировании рубцовые, воспалительные, фиброзные изменения в миокарде ЛЖ, в т. ч. в области НМ, и ПЖ отсутствуют.

Грудная аорта имеет ровные контуры, не расширена (диаметр восходящей 22–23 мм, нисходящей 17–18 мм). Легочная артерия незначительно расширена (диаметр 23–24 мм). Верхняя полая вена умеренно расширена (имеет круглую форму), диаметр ее 17–18 мм.

У пациентки признаки НМ (толщина некомпактного слоя превышает компактный в 2,3–2,7 раза не менее чем в четырех сегментах ЛЖ) без дилатации полости ЛЖ.

По результатам проведенного обследования сформулирован следующий диагноз: основное заболевание «Некомпактный миокард левого желудочка в сочетании с рестриктивной кардиомиопатией». **Осложнения.** Нарушение ритма сердца: пароксизмы наджелудочковой тахикардии, хроническая сердечная недостаточность IIА ст. с сохраненной ФВ, 2 ФК по NYHA. Сопутствующие заболевания: пролапс митрального клапана.

Больной было проведено лечение: периндоприл 5 мг, ¼ таблетки, вероширон 25 мг, 1 таблетка, бисопролол 5 мг, ¼ таблетки, неотон 1 г на 50 мл 0,9%-ного р-ра NaCl.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно классификации О. Благовой и соавт. 2019 г., у больной имеется редкая форма заболевания – синдром НМ в сочетании с рестриктивной кардиомиопатией (РКМП) [22].

Основываясь на наиболее часто применяемые в клинической практике ЭхоКГ-критерии R. Jenni, НМ подтвержден наличием двухслойной структуры миокарда, максимальным отношением толщины неком-

пактного слоя миокарда (N) к компактному (C) N/C > 2 (у больной N/C – 2,2) и повышенной трабекулярностью миокарда ЛЖ [23].

Главным признаком в диагностике НМ методом МРТ является отношение неуплотненного к уплотненному миокарду более 2,3, у больной это соотношение 2,3–2,7 [24].

Имеется синдром нарушения ритма сердца: временами возникают приступы сердцебиения, при ХМ-ЭКГ зафиксирован пароксизм наджелудочковой тахикардии с ЧСС 147 уд/мин. Имеет место периодически возникающая ишемия миокарда, связанная с нарушениями микроциркуляции. Больную беспокоят боли в области сердца на фоне физической нагрузки, зафиксирована горизонтальная депрессия сегмента ST. Данные синдромы обусловлены и входят в клиническую картину НМ.

Доказательством рестриктивной кардиомиопатии являются типичные ЭхоКГ-признаки: увеличение левого предсердия, выраженная диастолическая дисфункция левого желудочка, увеличено отношение E/A до 3,5 (пик E-скорости раннего диастолического наполнения, пик A-скорости диастолического наполнения во время систолы предсердий) при сохранении его систолической функции (ФВ составляет 65–67%) [25]. По данным МРТ желудочки сердца имеют нормальные размеры, увеличено левое предсердие.

У пациентов с РКМП часто присутствуют симптомы сердечной недостаточности вследствие затруднения притока крови в левый желудочек с развитием перегрузки левого предсердия, что вызывает рост давления в нем и ретроградное повышение давления в легочных венах и капиллярах. Считается, что при уровне NT-проБНР > 125 пг/мл сердечная недостаточность вполне вероятна [26]. У больной NT-проБНР повышен до 1054 пг/мл, что, учитывая наличие одышки и признаков застоя в малом круге кровообращения, говорит о наличии сердечной недостаточности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное клиническое наблюдение интересно тем, что картина заболевания определяется двумя редко сочетающимися патологическими состояниями: синдромом НМ и рестриктивной кардиомиопатией. Изменения сердечной гемодинамики происходят при их взаимодействии. По причине рестриктивной кардиомиопатии снижается диастолическое наполнение левого желудочка, уменьшается нагрузка на его миокард, в т. ч. и на некомпактный, систолическая дисфункция, характерная для НМ, не возникает. Одновременно происходит перегрузка левого предсердия, возрастает внутрипредсердное давление, что приводит к легочной гипертензии. В целом прогноз, учитывая наличие двух серьезных патологий, у данной больной неблагоприятный.



Поступила / Received 29.09.2021

Поступила после рецензирования / Revised 27.10.2021

Принята в печать / Accepted 18.09.2022

## Список литературы / References

1. Baskurt M., Kalyoncuoglu M., Kucukoglu S. Noncompaction cardiomyopathy and dextroversion of the heart. *Herz*. 2011;36(1):33–36. <https://doi.org/10.1007/s00059-010-3386-3>.
2. Aras D., Tufekcioglu O., Ergun K., Ozeki O., Yildiz A., Topaloglu S. et al. Clinical features of isolated ventricular noncompaction in adults long-term clinical course, echocardiographic properties, and predictors of left ventricular failure. *J Cardiac Failure*. 2006;12(9):726–733. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2006.08.002>.
3. Ichida F., Hamamichi Y., Miyawaki T., Ono Y., Kamiya T., Akagi T. et al. Clinical features of isolated noncompaction of the ventricular myocardium: long-term clinical course, hemodynamic properties, and genetic background. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(1):233–240. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00170-9](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00170-9).
4. Oechslin E.N., Attenhofer Jost C.H., Rojas J.R., Kaufmann P.A., Jenni R. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(2):493–500. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00755-5](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00755-5).
5. McLaughlin H.M., Funke B.H. Chapter 17 – Molecular Testing in Inherited Cardiomyopathies. In: Coleman W., Tsongalis G. (eds.). *Diagnostic Molekular Pathology*. Academic Press; 2017, pp. 213–220. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800886-7.00017-0>.
6. Hoedemaekers Y.M., Caliskan K., Michels M., Frohn-Mulder I., van der Smagt J.J., Phefferkorn J.E. The importance of genetic counseling, DNA diagnostics, and cardiologic family screening in left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010;3:232–239. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.109.903898>.
7. Weiford B., Vijay D., Subbarao and Kevin M. Mulhern. Noncompaction of the ventricular myocardium. *Circulation*. 2004;109:2965–2971. <https://doi.org/10.1161/01.CIR0000132478.60674.DO>.
8. Stollberger C., Finsterer J. Pitfalls in the diagnosis of left ventricular hyper- trabeculation/non-compaction. *Med J.* 2006;82:679–683. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2006.046169>.
9. Агранович Н.В., Бабашева Г.Г., Агранович И.С., Крон Е.Ю., Игнатенко И.В., Юндина Е.Е. Эхокардиография в диагностике некомпактного миокарда: научный обзор. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;(5):69. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21733>. Agranovich N.V., Babasheva G.G., Agronovich I.S., Kron E.Yu., Ignatenko I.V., Yundina E.E. Echocardiography in the diagnosis of noncompaction myocardium: scientific review. *Modern Problems of Science and Education*. 2015;(5):69. (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21733>.
10. Towbin J., Jefferies J. Cardiomyopathies Due to Left Ventricular Noncompaction, Mitochondrial and Storage Diseases, and Inborn Errors of Metabolism. *Circ Res*. 2017;111(7):838–854. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310987>.
11. van Wanig J., Caliskan K., Schinkel A.F.L., Michels M. Cardiac phenotypes, genetics, and risk familial noncompaction cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(13):1601–1611. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.085>.
12. Stollberger C., Finsterer J. Left ventricular hypertrabeculation/ noncompaction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17(1):91–100. [https://doi.org/10.1016/S0894-7317\(03\)00514-5](https://doi.org/10.1016/S0894-7317(03)00514-5).
13. Oechslin E., Jenni R. Left ventricular noncompaction revisited: a distinct phenotype with genetic heterogeneity? *Eur Heart J*. 2011;32(12):1446–1456. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq508>.
14. Cohen P.J., Prahlaw J.A. Sudden death due to biventricular non-compaction cardiomyopathy in a 14-year-old. *Foren Sci Med Pathol*. 2015;11(1):92–98. <https://doi.org/10.1007/s12024-014-9637-5>.
15. Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G., Antzelevitch C., Corrado D., Arnett D. et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113(14):1807–1816. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.174287>.
16. Elliott P., Andersson B., Arbustini E., Bilinska Z., Cecchi F., Charron P. et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2008;29(2):270–276. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm342>.
17. Zemrak F., Ahlman M.A., Captur G., Mohiddin S.A., Kawel-Boehm N., Prince M.R. et al. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(19):1971–1980. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.08.035>.
18. Sarma R.J., Chana A., Elkayam U. Left ventricular noncompaction. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;52(4):264–273. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2009.11.001>.
19. Paterick T.E., Tajik A.J. Left Ventricular Noncompaction – A Diagnostically Challenging Cardiomyopathy. *Circ J*. 2012;76(7):1556–1562. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-12-0666>.
20. Oechslin E.N., Attenhofer Jost C.H., Rojas J.R., Kaufmann P.A., Jenni R. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(2):493–500. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00755-5](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00755-5).
21. Burke M.A., Cook S.A., Seidman J.G., Seidman C.E. Clinical and mechanistic insights into the genetics of cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(25):2871–2886. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.08.079>.
22. Павленко Е.В., Благова О.В., Варюнчик Н.В., Недоступ А.В., Седов В.П., Поляк М.Е., Заклязьминская Е.В. Регистр взрослых больных с некомпактным миокардом левого желудочка: классификация клинических форм и проспективная оценка их прогрессирования. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(2):12–25. <http://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-12-25>. Pavlenko E.V., Blagova O.V., Varionchik N.V., Nedostup A.V., Sedov V.P., Polyak M.E., Zaklyazminskaya E.V. Register of adult patients with noncompact left ventricular myocardium: classification of clinical forms and a prospective assessment of progression. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(2):12–25. (In Russ.) <http://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-12-25>.
23. Jenni R., Oechslin E., Van der Loo B. Isolated ventricular no compaction of the myocardium in adults. *Heart*. 2007;93:11–15. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.082271>.
24. Fazio G., Novo G., D'Angelo L., Visconti C., Sutera L., Grassedonio E. et al. Magnetic resonance in isolated noncompaction of the ventricular myocardium. *Int J Cardiol*. 2010;140(3):367–369. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.11.080>.
25. Вайханская Т.Г., Коптиюк Т.М., Курушко Т.В., Сивицкая Л.Н., Левданский О.Д., Даниленко Н.Г. Рестритктивная кардиомиопатия – сложный путь к диагнозу десминопатии. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(10):100–108. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-10-100-108>. Vaikhanskaya T.G., Koptiukh T.M., Kurushko T.V., Sivitskaya L.N., Liaudanski O.D., Danilenko N.G. Restrictive cardiomyopathy: difficulties desminopathy diagnostics. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(10):100–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-10-100-108>.
26. Galasko G.I., Lahiri A., Barnes S.C., Collinson P., Senior R. What is the normal range for N-terminal pro-brain natriuretic peptide? How well does this normal range screen for cardiovascular disease? *Eur Heart J*. 2005;26(21):2269–2276. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi410>.

## Информация об авторах:

**Баранов Сергей Алексеевич**, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; BaranovSA1975@yandex.ru  
**Нечаев Владимир Михайлович**, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; brunhild1958@mail.ru  
**Фадеева Мария Вадимовна**, врач отделения кардиологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1; fadeeva\_m\_v@staff.sechenov.ru

## Information about the authors:

**Sergey A. Baranov**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor Department of Internal Medicine Propaedeutics, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; BaranovSA1975@yandex.ru  
**Vladimir M. Nechaev**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor Department of Internal Medicine Propaedeutics, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; brunhild1958@mail.ru  
**Maria V. Fadeeva**, Physician of the Cardiology Department, Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology named after V.Kh. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119435, Russia; fadeeva\_m\_v@staff.sechenov.ru

## Эффекты ноцебо и друцебо в определении статин-индуцированных мышечных симптомов

М.В. Леонова, <https://orcid.org/0000-0001-8228-1114>, anti23@mail.ru

Московское региональное отделение Межрегиональной общественной организации «Ассоциация клинических фармакологов»; 400005, Россия, Волгоград, ул. Коммунистическая, д. 50

### Резюме

Статины представляют важный класс кардиоваскулярных препаратов для предотвращения атерогенных осложнений. Однако, несмотря на эффективность статинов, несоблюдение и прекращение терапии этими препаратами является проблемой во всем мире. К причинам отказа от применения статинов среди пациентов высокого сердечно-сосудистого риска относятся статин-ассоциированные мышечные симптомы (САМС), которые обычно не связаны со значительным повышением креатин-киназы. САМС являются наиболее частыми побочными эффектами статинов: 3–5% по данным РКИ, 15–20% в наблюдательных исследованиях, а по данным опроса пациентов, 60%. Такой диапазон, возможно, связан с неправильной интерпретацией симптомов, а также с ожиданием пациентами вреда при лечении статинами («статиновый страх»). В статье освещена проблема изучения роли эффектов ноцебо и друцебо для САМС, представлены различия в определениях и методах выявления. Концепция эффекта друцебо была предложена Международной группой экспертов по липидам (ILEP, 2018 г.) как вред, причиняемый пациенту, не связанный с фармакологическим действием лекарства (отрицательный эффект друцебо). Представлены результаты исследований и метаанализов по оценке эффектов ноцебо и друцебо для САМС, в которых не было обнаружено различий в частоте и тяжести мышечных симптомов между статином и плацебо; показатель ноцебо составил 90% от эффекта статина, а вклад эффекта друцебо в САМС и прекращение приема статинов составил от 38 до 78%. Также представлены современные международные руководства и принципы ведения пациентов, направленные на предотвращение отказа от применения статинов в связи с САМС.

**Ключевые слова:** статин-индуцированные мышечные симптомы, ноцебо, друцебо, метаанализ, руководство

**Для цитирования:** Леонова М.В. Эффекты ноцебо и друцебо в определении статин-индуцированных мышечных симптомов. *Медицинский совет*. 2022;16(17):136–142. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-136-142>.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Effects of nocebo and drusebo in determining statin-induced muscle symptoms

Marina V. Leonova, <https://orcid.org/0000-0001-8228-1114>, anti23@mail.ru

Moscow Regional Branch of Clinical Pharmacology Association, Interregional Non-Profit Organisation; 50, Kommunisticheskaya St., Volgograd, 400005, Russia

### Abstract

Statins represent an important class of cardiovascular drugs for the prevention of atherogenic complications. However, despite the effectiveness of statins, non-adherence and discontinuation of therapy with these drugs is a problem worldwide. Reasons for not using statins in patients at high CV risk include statin-associated muscle symptoms (SAMS), which are not usually associated with significant elevations of serum creatine kinase. SAMS are the most common side effects of statins: 3–5% in RCTs, 15–20% in observational studies, and 60% in patient surveys. This range is possibly due to misinterpretation of symptoms, as well as patients' expectation of harm from statin treatment ("statin fear"). The article highlights the problem of studying the role of nocebo and drusebo effects for SAMS, presents differences in definitions and methods of detection. The concept of the drucebo effect was proposed by the International Lipid Expert Group (ILEP, 2018) as a harm to the patient, unrelated to the pharmacological action of the drug (negative effect of the drucebo). The results of studies and meta-analyses evaluating the effects of nocebo and drusebo for SAMS are presented, in which no difference was found in the frequency and severity of muscle symptoms between statin and placebo; the nocebo rate was 90% of the statin effect, and the contribution of the drusebo effect to SAMS and statin discontinuation ranged from 38 to 78%. Also presented are current international guidelines and principles of patient management aimed at preventing discontinuation of statin use in connection with SAMS.

**Keywords:** statin-induced muscle symptoms, nocebo, drucebo, meta-analysis, guidelines

**For citation:** Leonova M.V. Effects of nocebo and drusebo in determining statin-induced muscle symptoms. *Meditinskij Sovet*. 2022;16(17):136–142. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-136-142>.

**Conflict of interest:** the author declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Статины представляют важный класс кардиоваскулярных препаратов для предотвращения атерогенных осложнений (коронарных, цереброваскулярных и пр.). Они снижают эндогенную выработку холестерина путем ингибирования 3-гидрокси-3-метил-глутарил-кофермента А, усиливают регуляцию печеночных рецепторов ЛПНП и снижают риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE). Так, результаты крупномасштабных рандомизированных клинических исследований (РКИ) показывают, что снижение ХС ЛПНП на 1 ммоль/л при терапии статинами приводит к относительному снижению риска серьезных сосудистых событий (коронарной смерти или инфаркта миокарда, инсульта, процедуры коронарной реваскуляризации) примерно на 25% в течение каждого года лечения [1]. В то же время, несмотря на доказанную клиническую эффективность статинов, несоблюдение и прекращение терапии этими препаратами является постоянной проблемой во всем мире. Применяется понятие непереносимости статинов, включающее развитие ряда неблагоприятных побочных эффектов (нейропатические расстройства, гепатотоксичность, почечная токсичность). Но наиболее частой проблемой являются симптоматические нежелательные явления, такие как мышечные симптомы (мышечная боль или слабость), возникающие примерно у 7–29% по данным наблюдательных исследований [1].

Вызывает озабоченность, что частота статин-ассоциированных мышечных симптомов (statin-associated muscle symptoms) может быть причиной отказа от применения и недостаточного использования статинов среди пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, в то время как случаи миопатии и любые симптомы, связанные с мышцами на фоне терапии статинами, обычно быстро проходят после прекращения лечения, сердечные приступы или инсульты, которые могут произойти, если терапия статинами прекращается без необходимости, могут быть разрушительными. Согласно результатам метаанализа 15 исследований статинов выявлено увеличение

смертности от всех причин на 45% и увеличение сердечно-сосудистых событий на 15% у пациентов, принимающих менее 80% назначенной терапии статинами, по сравнению с пациентами, которые были более привержены лечению [2].

## СТАТИН-АССОЦИИРОВАННЫЕ МЫШЕЧНЫЕ СИМПТОМЫ: КЛАССИФИКАЦИЯ И КРИТЕРИИ

Способность статинов вызывать миопатию у некоторых пациентов хорошо известна. Наиболее распространенной жалобой являются неспецифические мышечные симптомы (мышечная боль или ломота, скованность, болезненность, судороги, мышечная слабость), которые обычно не связаны со значительным повышением уровня креатинкиназы (КК). Международные ассоциации специалистов обозначили этот вид побочного действия статинов как статин-ассоциированные мышечные симптомы (САМС) [3]. В них указано, что симптоматические критерии САМС включают невыносимые мышечные симптомы (боль, слабость или судороги с изменениями КК или без них) или тяжелую миопатию, которые возникают в течение первых 12 нед. после начала лечения или после увеличения дозы статинов.

Консенсус Европейского общества атеросклероза (EAS) в 2015 г. определил классификацию и критерии САМС, основанные на уровне циркулирующей КК (табл. 1) [4]. В документе обозначены категории мышечных симптомов при отсутствии повышения КК и бессимптомное повышение КК.

САМС являются частыми побочными эффектами статинов, и легкая миалгия может возникнуть у 5–10% пользователей статинов [3]. Причем, по данным плацебо-контролируемых РКИ, частота мышечных симптомов составляет 3–5%, а в наблюдательных исследованиях – 15–20% [5]. По данным интернет-опроса пациентов ( $n = 10\,138$ ), использовавших статины, в 60% случаев сообщалось о САМС и в 62% случаев терапия статинами прекращалась из-за этих побочных эффектов [6]. Тогда как клинически важные и более серьезные симптомы

● **Таблица 1.** Классификация статин-ассоциированных мышечных симптомов, предложенная консенсусом Европейского общества атеросклероза

● **Table 1.** Classification of statin-associated muscle symptoms proposed by the European Atherosclerosis Society (EAS) Consensus Panel

Мышечные симптомы	Биомаркер	Описание
Миалгия	Нормальная КК	Дискомфорт в мышцах и/или необъяснимые боли в мышцах. Может быть связано с терапией статинами, но причинно-следственная связь неясна
Миопатия	Повышение КК < 4 ВГН или КК > 4 ВГН и < 10 ВГН	Мышечная слабость, обычно связана с повышенными физическими нагрузками или физической активностью, но также может быть связана со статинами; может указывать на повышенный риск более серьезных проблем с мышцами
Миозит	КК > 10 ВГН	Мышечная боль генерализованная и проксимальная, возможны мышечная болезненность и мышечная слабость; может быть связана с основным заболеванием мышц
Радбомиолиз	КК > 40 ВГН	Некроз мышц с миоглобинурией и/или острой почечной недостаточностью
Нет симптомов	КК < 4 ВГН	Повышение КК без мышечных симптомов; может быть связано с терапией статинами или с физическими упражнениями

КК – креатинкиназа; ВГН – верхняя граница нормы.

миопатии, включая рабдомиолиз и статин-индуцированную некротизирующую аутоиммунную миопатию, сопровождающиеся значимым повышением уровня КК, встречаются очень редко [7].

Мышечная боль имеет много потенциальных причин и является распространенным симптомом, особенно среди пожилых людей, которым, вероятно, показана терапия статинами. Таким образом, может иметь место неправильное определение и интерпретация эффектов, не вызванных статинами.

## ВЛИЯНИЕ ЭФФЕКТОВ НОЦЕБО И ДРУЦЕБО НА СТАТИН-АССОЦИИРОВАННЫЕ МЫШЕЧНЫЕ СИМПТОМЫ

Эффект плацебо определяется как польза, связанная с инертной терапией, т. е. при отсутствии активного лекарственного вещества, тогда как эффект ноцебо определяется как вред или нежелательное/ побочное действие на фоне инертной терапии [5]. Эти эффекты субъективны и связаны со сложными нейробиологическими и психологическими механизмами. Эффекты плацебо и ноцебо известны в клинической практике на протяжении многих десятилетий. В современных клинических исследованиях плацебо как инертное вещество используется в качестве фактора сравнения с активным лекарственным средством, в то время как реакция ноцебо нашла лишь минимальное изучение. Эффект плацебо и эффект ноцебо не обязательно отражает «истинную» реакцию пациентов, т. к. возможно влияние таких факторов, как естественное течение болезни, спонтанная ремиссия/ретресс симптомов и множество других психологических проблем, например самовнушение [8]. Особую проблему эффекты плацебо и ноцебо представляют при изучении болевого синдрома, когда эти эффекты связаны с ожиданием улучшения или, наоборот, страхом болевых ощущений. При этом плацебо- и ноцебо-эффект рассматривается как явления, при которых благоприятные (плацебо) или неблагоприятные (ноцебо) эффекты возникают в результате ожидания того, что инертное вещество облегчит или вызовет определенный симптом.

Мышечные симптомы, связанные со статинами, представляют собой реальный вариант побочных эффектов, возникающих в результате ожидания того, что такие эффекты будут иметь место. Измерение тяжести мышечной боли является субъективным, и мышечная боль несвязанного происхождения может быть ошибочно отнесена к терапии статинами. Пациенты могут ожидать вреда при лечении препаратом из-за этих побочных эффектов, указанных в информационных листках для пациентов. При этом ожидание вреда от статинов может быть выше, чем от других ЛС, из-за широко распространенных сообщений о побочных эффектах статинов, особенно связанных с мышечной болью, что было описано как «статиновый страх» [9].

Уже результаты крупного метаанализа 22 РКИ (n > 125 000) не выявили различий в частоте миопатии в группах лиц, получавших статины или плацебо

(ОР = 1,2; ДИ 0,88–1,62), и авторы предположили, что эффект «ноцебо» является причиной высокой частоты сообщений пациентов о мышечных симптомах [10].

Недавно опубликованы результаты первой крупной серии исследований по изучению влияния статинов на САМС в аспекте эффекта ноцебо: SAMSON (Self-Assessment Method for Statin Side-effects Or Nocebo, 2021 г.) и StatinWISE (Statin Web-based Investigation of Side Effects, 2021 г.), в которых участвовали пациенты, у которых были мышечные симптомы во время лечения статинами и которые рассматривали возможность прекращения или прекратили лечение статинами из-за мышечных симптомов. В обоих исследованиях использовались особые перекрестные дизайны n-of-one, в которых каждый участник подвергался воздействию вмешательств и препаратов сравнения в рандомизированном порядке, выступая в качестве своего собственного контроля.

В исследовании StatinWISE, дизайн которого представляет двойное слепое плацебо-контролируемое, участвовал 151 пациент, недавно прекративших или собирающихся прекратить лечение статинами из-за мышечных симптомов [11]. Исследование проводилось в течение одного года с шестью двойными слепыми периодами лечения (каждый по два месяца) аторвастатином 20 мг/сут или плацебо. Оценка мышечных симптомов проводилась пациентами в конце каждого периода лечения по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) от 0 (отсутствие симптомов) до 10 (наихудшие симптомы). По результатам исследования средний балл мышечных симптомов по ВАШ был ниже в периоды лечения статинами, чем в периоды плацебо (1,68 против 1,85 соответственно), но статистических различий не было обнаружено между статинами и плацебо (средняя разница 0,11). Выход из исследования из-за невыносимых мышечных симптомов произошел у 9% в период приема статинов и у 7% в период приема плацебо. Через три месяца после окончания исследования 2/3 пациентов сообщили о возобновлении длительного лечения статинами.

В другом исследовании SAMSON с перекрестным двойным слепым дизайном изучали непосредственно эффект ноцебо у 60 пациентов, которые отказались от приема статинов из-за непереносимых побочных эффектов, возникших в течение 2 нед. после начала лечения без намерения возобновить прием [12]. Для пациентов участие в данном исследовании было привлекательным способом официально задокументировать их нежелательные симптомы с сохранением возможности прекратить лечение при максимальной интенсивности симптомов. Пациенты с помощью приложений на смартфоне отмечали ежедневную интенсивность симптомов с помощью приложения по ВАШ от 0 (отсутствие симптомов) до 100 (наихудшие симптомы). Несмотря на то что пациенты отказались от приема статинов из-за невыносимых побочных эффектов, большинство участников (n = 49) завершили 12-месячный протокол в индивидуальной последовательности чередования курсов по одному месяцу: аторвастатин в дозе 20 мг/сут, плацебо и без лечения.

Первичной конечной точкой был показатель «ноцебо»: соотношение симптомов, вызванных приемом статина, и симптомов, вызванных приемом плацебо. Наиболее частыми симптомами, вызывающими отказ от статинов до включения в исследование, были «мышечная боль» (36,6%), «усталость» (9,15%) и «судороги» (6,1%). Средняя оценка интенсивности нежелательных мышечных симптомов по ВАШ составила 8,0 (ДИ: 4,7–11,3) в месяцы без приема таблеток и достоверно выше в месяцы приема статинов (16,3; ДИ: 13,0–19,6;  $p < 0,001$ ) и плацебо (15,4; ДИ: 12,1–18,7;  $p < 0,001$ ), причем статистических различий в значениях ВАШ между статином и плацебо не было. Пример эффекта ноцебо показан для двух пациентов, у которых интенсивность нежелательных симптомов на плацебо была выше, чем на приеме статина (рис. 1).

В общей группе не получено различий в частоте досрочного прекращения приема статина или плацебо (21,6 и 17,2%), в среднем времени до прекращения приема (15 и 18 дней соответственно) и интенсивности симптомов ( $OP = 1,02$ ). Облегчение симптомов после прекращения приема таблеток было поразительно быстрым: показатели ВАШ снижались более чем наполовину в течение 3 дней в 55% случаев независимо от статина (50% случаев) или плацебо (60% случаев). Не было статистического различия между статином и плацебо по показателю облегчения симптомов ( $OP = 1,01$ ). Рассчитанный показатель ноцебо в развитии САМС составил 90% от эффекта статина.

Таким образом, в обоих исследованиях не было обнаружено различий в частоте и тяжести мышечных симптомов между статином и плацебо. Также не было выявлено различий по влиянию мышечных симптомов на аспекты повседневной жизни (общая активность, настроение, способность ходить, нормальная работа, отношения с другими людьми, сон и удовольствие от жизни) между статином и плацебо [11].

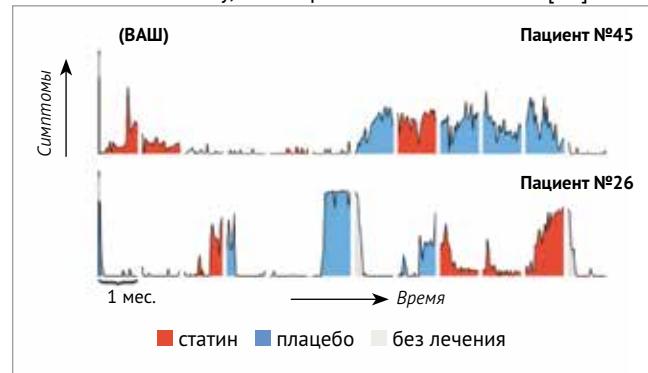
Эти термины часто неуместно применяются к эффектам, возникающим при медикаментозной терапии. Количественная оценка эффектов плацебо и ноцебо в клинических исследованиях проблематична, поскольку

для этого требуется группа «без лечения». Для преодоления трудностей, связанных с измерением эффектов плацебо/ноцебо, которые относятся к инертным соединениям, а не к лекарствам, Международной группой экспертов по липидам (ILEP) в 2018 г. предложено понятие «друцебо» – комбинация ЛС и плацебо или ноцебо (пер. с англ. DRUG + placebo or nocebo) для обозначения полезного или неблагоприятного эффекта, возникающего в результате ожидания, а не фармакологического действия препарата (табл. 2) [5]. Концепция эффекта друцебо предполагает сравнение интенсивности симптомов при использовании ЛС в слепых и открытых условиях и дает количественное представление о том, в какой степени симптомы могут быть вызваны только ожиданием. Благоприятные эффекты, вызванные ожиданием, а не фармакологическим действием ЛС (по аналогии с плацебо), называются «положительным эффектом друцебо», тогда как нежелательные явления (по аналогии с ноцебо) называются «отрицательным эффектом друцебо».

Концепция эффекта друцебо в отношении прекращения приема статинов в связи с САМС была применена

● **Рисунок 1.** Данные ежедневной оценки по визуально-аналоговой шкале интенсивности нежелательных симптомов для двух пациентов в исследовании SAMSON, показавших эффект ноцебо [12]

● **Figure 1.** Daily estimates of the level of adverse symptom intensity using the visual analogue scale for two patients in the SAMSON study, who reported a nocebo effect [12]



● **Таблица 2.** Определения терминов плацебо, ноцебо, друцебо (Международная группа экспертов по липидам, ILEP) [5]

● **Table 2.** Definitions of the terms: placebo, nocebo, drucebo (International Lipid Expert Panel, ILEP) [5]

Термин	Определение	Метод оценки
Плацебо	Польза, полученная пациентом, принимающим инертное вещество, в результате ожидания пользы	(улучшение симптомов в группе неактивного лечения) – (улучшение симптомов в группе без лечения)
Ноцебо	Вред, причиненный пациенту, принимающему инертное вещество, в результате ожидания вреда	(побочные эффекты в группе неактивного лечения) – (побочные эффекты в группе без лечения)
Положительный эффект друцебо	Польза для пациента, принимающего лекарственное средство, не связанная с фармакологическим действием лекарства	(улучшение симптомов в группе медикаментозного лечения при открытых условиях) – (улучшение симптомов в группе медикаментозного лечения при слепых условиях)
Отрицательный эффект друцебо	Вред, причиняемый пациенту при приеме лекарственного средства, не связан с фармакологическим действием лекарства	(побочные эффекты в группе медикаментозного лечения при открытых условиях) – (побочные эффекты в группе медикаментозного лечения при слепых условиях)

**Таблица 3.** Характеристика рандомизированных клинических исследований, частота развития статин-ассоциированных мышечных симптомов и величина эффекта друцебо по данным систематического обзора P. Penson [7]  
**Table 3.** Characteristics of randomized clinical trials, incidence of statin-associated muscle symptoms and drucebo effect size according to a systematic review by P. Penson [7]

РКИ, год	Число пациентов	Статин, доза	Частота САМС в слепой фазе	Частота САМС в открытой фазе	Величина эффекта друцебо
ASCOT, 2017	10 180	Аторвастатин, 10 мг	3%	41%	38%
Odyssey Alternative, 2015	361	Аторвастатин, 20 мг	22%	100%	78%
GAUSS-3, 2016	511	Аторвастатин, 20 мг	42%	100%	58%
Перекрестное, 2015	120	Симвастатин, 20 мг	36%	100%	64%
Перекрестное, 2014	8	Аторвастатин, 10 мг Розувастатин, 5–20 мг Правастатин, 10 мг	37,5%	100%	62,5%

ASCOT – Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial; GAUSS-3 – The Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects-3; Odyssey Alternative – исследование алирокумаба у пациентов с первичной гиперхолестеринемией и умеренным, высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском, которые не переносят статины.

**Таблица 4.** Клинический индекс статин-ассоциированных мышечных симптомов (SAMS-CI) для определения вероятности роли статинов [15]  
**Table 4.** Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index (SAMS-CI) to determine the likelihood of the role of statins [15]

Параметр	Баллы
<b>1. Распределение симптомов</b>	
• Симметричные, сгибатели бедра или бедра	3
• Симметричные, икры	2
• Симметрично, проксимальные отделы верхних конечностей	2
• Неспецифический для какой-либо области, асимметричный или прерывистый	1
<b>2. Сроки появления симптомов</b>	
• <4 нед.	3
• >4–12 нед.	2
• >12 нед.	1
<b>3. Время улучшения мышечных симптомов после отмены статинов</b>	
• <2 нед.	2
• 2–4 нед.	1
• Нет улучшения > 4 нед.	0
<b>4. Повторный прием статина</b>	
• Те же симптомы повторяются в течение < 4 нед.	3
• Те же симптомы повторяются через 4–12 нед.	1
• Те же симптомы повторяются в течение > 12 нед. или не повторяются	0

в систематическом обзоре РКИ с терапией статинами, инициированного рабочей группой ILEP (Международная группа экспертов по липидам) и LBPMCG (Группа по сотрудничеству в области метаанализа липидов и артериального давления) [5]. В данный обзор и метаанализ включено 5 плацебо-контролируемых исследований для проведения количественной оценки эффекта друцебо в развитии САМС. Сравнение частоты мышечных симптомов проводилось в слепой и неслепой фазах исследований, а также на исходном уровне и во время слепой терапии у пациентов с объективно подтвержденной непереносимостью статинов на исходном уровне. Результаты анализа показали низкую частоту САМС в условиях слепой фазы РКИ и значительное увеличение частоты САМС в открытой фазе лечения статинами (табл. 3). Расчеты вклада эффекта друцебо в развитие САМС и прекращение приема статинов показали широкий диапазон от 38 до 78%, что может объясняться различиями в дизайнах исследований, характеристиках пациентов, а также длительностью наблюдения. Однако даже при самой низкой оценке (38%) эффект друцебо в значительной степени способствует прекращению приема статинов и возникновению побочных эффектов.

Таким образом, результаты проведенного ретроспективного анализа РКИ свидетельствуют о существовании отрицательного эффекта друцебо в отношении мышечных симптомов при терапии статинами.

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРЕДОТВРАЩЕНИЮ И УПРАВЛЕНИЮ ЭФФЕКТОМ НОЦЕБО/ДРУЦЕБО ПРИ ЛЕЧЕНИИ СТАТИНАМИ

САМС представляют серьезную клиническую проблему, и все усилия специалистов направлены на поиск подходов для их предотвращения или минимизации.

Первые согласованные документы с обзором современного понимания патофизиологии статин-ассоциированной миопатии, а также рекомендации по диагностике и лечению САМС были разработаны Целевой группой по безопасности статинов в мышцах Национальной

Таблица 5. Подход MEDS к ведению пациентов с непереносимостью статинов [16]  
Table 5. The MEDS approach for the management of patients with statin intolerance [16]

Шаги		Описание	Обоснование
M	Свести к минимуму	Свести к минимуму прерывание гиполипидемической терапии статинами	Прекращение терапии связано с увеличением частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий
E	Обучение	Пациент должен быть остаточно осведомлен о доказанных преимуществах терапии статинами	Дать пациенту возможность принять обоснованное решение о продолжении терапии
D	Диета/нутрицевтики	Советы о диетических и нутрицевтических подходах к модификации уровня липидов	Для обеспечения аддитивного или синергетического снижения уровня холестерина ЛПНП и, возможно, для предотвращения увеличения дозы статинов
S	Симптомы/биомаркеры	Мониторинг симптомов и соответствующих биомаркеров САМС	Чтобы обеспечить эффективное симптоматическое лечение и раннее выявление тяжелых побочных эффектов статинов

ассоциации липидов США (NLA) и предложены консенсусом Европейского общества атеросклероза (EAS) [13, 14]. В отсутствие стандартизованных измерительных инструментов для точной диагностики САМС Целевая группа по безопасности статинов NLA также предложила новую методологию для оценки вероятности того, что мышечные симптомы у пациентов, получающих статины, были вызваны или усугублены использованием статинов – клинический индекс статин-ассоциированных мышечных симптомов (SAMS-CI) [14]. SAMS-CI включает четыре параметра по распределению симптомов, сроков появления симптомов и реакции пациентов на отмену и повторное назначение статина с категориями ответов от 0 до 4 в баллах (табл. 4) [15]. Система баллов согласно данному индексу предполагает следующие варианты определения вероятности участия статинов: 2–6 баллов – САМС маловероятны, 7–8 баллов – САМС возможны, 9–11 баллов – САМС вероятны. Вместе с тем данный подход имеет ограниченные возможности использования в рутинной практике.

Поиск алгоритмов по предотвращению возникновения САМС и снижению вероятности неправильного определения несвязанных мышечных симптомов со статинами должен учитывать эффект ноцебо/друцебо в момент начала терапии.

Намаловажную роль в достижении этих целей имеет предоставление достаточной информации для мотивации пациентов об обосновании и преимуществах терапии статинами, чтобы они могли принимать обоснованные решения о своем будущем отказе от лечения в случае появления мышечных симптомов. Необходимо обсудить с пациентами известные обратимые факторы риска, предрасполагающие к развитию САМС и устраниТЬ/минимизировать их до начала терапии статинами. К таковым относятся физические упражнения и повышенная физическая активность, заболевания щитовидной железы (гипотиреоз), низкий уровень витамина D, ревматическая полимиалгия, которые могут быть причинами вторичных миалгий.

Важным подходом является мониторинг пациентов, получающих терапию статинами, для оценки эффективно-

сти и безопасности лечения с опросом по поводу нежелательных явлений. Дополнительным лабораторным маркером в оценке САМС является уровень сывороточной КК.

Международная группа экспертов по липидам (ILEP) предложила новое руководство для обеспечения оптимального управления реальной клинической практикой применения статинов, основанное на пациент-ориентированном подходе, – MEDS (Minimizing, Educating, Diet, Symptoms) (табл. 5) [16].

Временная связь между назначением лечения и эффектом дает важную информацию о вероятности причинно-следственной связи между терапией статинами и симптомами. Сроки появления мышечных симптомов также следует учитывать при определении вероятности причинно-следственной связи в случае нежелательных явлений, связанных с приемом статинов. Было установлено, что более 75% САМС появляются в течение первых 12 нед. лечения, а 90% – в течение 6 мес. [17]. Таким образом, маловероятно, что симптомы, возникающие после более продолжительной терапии, вызваны статинами, если только они не вызваны взаимодействием между лекарственными средствами или каким-либо другим изменением обстоятельств (например, ухудшением функции щитовидной железы, почек и/или печени). Изучение временной взаимосвязи между терапией статинами и мышечной болью является частью клинического индекса САМС. Низкий показатель SAMS-CI указывает на маловероятность того, что симптомы вызваны статинами. В таких случаях симптомы, вероятно, объясняются эффектом ноцебо/друцебо или другими причинами мышечной боли.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

САМС представляют серьезную клиническую проблему в аспекте непереносимости статинов. Как показывают специальные исследования, САМС являются примером проявления отрицательного эффекта друцебо. В дизайнах клинических исследований, которые позволяют количественно оценить эффект друцебо, полезную информацию о безопасности и эффективности лечения можно

получить путем измерения побочных эффектов в слепых и открытых условиях. Если частота побочных эффектов в группе лечения выше при открытых условиях, чем при слепом применении лечения, можно выявить отрицательный эффект друцебо, т. е. побочные эффекты не вызваны фармакологическим действием препарата.

Клиницисты должны быть осведомлены о потенциальной возможности эффекта друцебо в развитии САМС как причине отказа от лечения статинами. Принимая во внимание индивидуальные особенности пациентов, клиницисты должны обсуждать с ними истинную вероятность побочных эффектов в форме САМС до начала лечения.

К выявлению отрицательного эффекта друцебо у пациента следует подходить как к диагнозу исключения:

■ Все другие состояния, которые могут увеличить риск непереносимости статинов, должны быть рассмотре-

ны и исключены. К ним относятся физические нагрузки, гипотиреоз, некоторые лекарственные взаимодействия, повышающие концентрации статинов.

■ Следует измерять уровень КК, поскольку она является надежным маркером истинного САМС.

■ Пациент должен быть оценен с использованием клинического индекса SAMS-CI, чтобы установить вероятность связи мышечных симптомов со статинами.

Таким образом, более широкое понимание эффекта друцебо может действительно помочь снизить риск отмены и улучшить приверженность терапии статинами и, следовательно, привести к снижению сердечно-сосудистых событий.



Поступила / Received 20.05.2022

Поступила после рецензирования / Revised 30.06.2022

Принята в печать / Accepted 01.07.2022

### Список литературы / References

- Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016;388(10059):2532–2561. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31357-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31357-5).
- Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2940–2948. <https://doi.org/10.1093/euroheartj/eht295>.
- Thompson P.D., Panza G., Zaleski A., Taylor B. Statin-associated side effects. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(20):2395–2410. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.071>.
- Stroes E.S., Thompson P.D., Corsini A., Vladutiu G.D., Raal F.J., Ray K.K. et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy – European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015;36(17):1012–1022. <https://doi.org/10.1093/euroheartj/ehv043>.
- Penson P.E., Mancini G.B.J., Toth P.P., Martin S.S., Watts G.F., Sahebkar A. et al.; Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration (LBPMC) Group & International Lipid Expert Panel (ILEP). Introducing the 'Drusebo' effect in statin therapy: a systematic review of studies comparing reported rates of statin-associated muscle symptoms, under blinded and open-label conditions. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(6):1023–1033. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12344>.
- Cohen J.D., Brinton E.A., Ito M.K., Jacobson T.A. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): An internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol*. 2012;6(3):208–215. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2012.03.003>.
- Law M., Rudnicka A.R. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol*. 2006;97(8A):52–60. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.12.010>.
- Manchikanti L., Boswell M.V., Kaye A.D., Helm I.S., Hirsch J.A. Therapeutic role of placebo: evolution of a new paradigm in understanding research and clinical practice. *Pain Physician*. 2017;20(5):363–386.
- Nissen S.E. Statin denial: an internet-driven cult with deadly consequences. *Ann Intern Med*. 2017;167:281–282. <https://doi.org/10.7326/M17-1566>.
- Riaz H., Khan A.R., Khan M.S., Rehman K.A., Alansari S.A.R., Gheyath B. et al. Meta-analysis of placebo-controlled randomized controlled trials on the prevalence of statin intolerance. *Am J Cardiol*. 2017;120(5):774–781. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.05.046>.
- Herrett E., Williamson E., Brack K., Beaumont D., Perkins A., Thayne A. et al.; StatinWISE Trial Group. Statin treatment and muscle symptoms: series of randomised, placebo controlled n-of-1 trials. *BMI*. 2021;372:n135. <https://doi.org/10.1136/bmj.n135>.
- Howard J.P., Wood F.A., Finegold J.A., Nowbar A.N., Thompson D.M., Arnold A.D. et al. Side effect patterns in a crossover trial of statin, placebo, and no treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(12):1210–1222. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.022>.
- Rosenson R.S., Baker S.K., Jacobson T.A., Kopecky S.L., Parker B.A. The National Lipid Association's muscle safety expert panel an assessment by the statin muscle safety task force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014;8(3 Suppl):S58–S71.. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2014.03.004>.
- Rosenson R.S., Miller K., Bayliss M., Sanchez R.J., Baccara-Dinet M.T., Chibedi-De-Roche D. et al. The statin-associated muscle symptom clinical index (SAMS-CI): revision for clinical use, content validation, and inter-rater reliability. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31(2):179–186. <https://doi.org/10.1007/s10557-017-6723-4>.
- Rallidis L.S. A practical algorithm for the management of patients with statin-associated muscle symptoms. *HJC*. 2020;61(2):137–140. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2019.09.001>.
- Penson P.E., Bruckert E., Marais D., Reiner Ž., Pirro M., Sahebkar A. et al.; International Lipid Expert Panel (ILEP). Step-by-step diagnosis and management of the nocebo/drusebo effect in statin-associated muscle symptoms patients: a position paper from the International Lipid Expert Panel (ILEP). *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(3):1596–1622. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jcsm.12960>.
- Banach M., Mikhailidis D.P. Statin intolerance: some practical hints. *Cardiol Clin*. 2018;36(2):225–231. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2017.12.004>.

### Информация об авторе:

**Леонова Марина Васильевна**, чл.-корр. РАЕН, д.м.н., профессор, клинический фармаколог, член Московского регионального отделения Межрегиональной общественной организации «Ассоциация клинических фармакологов»; 400005, Россия, Волгоград, ул. Коммунистическая, д. 50, anti23@mail.ru

### Information about the author:

**Marina V. Leonova**, Corr. Member PAEH, Dr. Sci. (Med.), Professor, Clinical Pharmacologist, Member of the Moscow Regional Branch of Clinical Pharmacology Association, Interregional Non-Profit Organisation; 50, Kommunisticheskaya St., Volgograd, 400005, Russia; anti23@mail.ru

# Роль клинических и генетических факторов в прогрессировании гипертрофии миокарда левого желудочка при артериальной гипертензии

**Т.А. Мулерова<sup>1</sup>✉, mulerova-77@mail.ru, Н.И. Морозова<sup>2</sup>, Д.П. Цыганкова<sup>1</sup>, Е.В. Индукаева<sup>1</sup>, Е.Д. Баздырев<sup>1</sup>, О.В. Нахратова<sup>1</sup>, М.Ю. Огарков<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

<sup>2</sup> Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 654005, Россия, Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5

## Резюме

**Введение.** Особую позицию среди структурных изменений сердца занимает гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), относящаяся к субклиническим признакам поражения сердца при артериальной гипертензии (АГ). В настоящее время уже не вызывает сомнений значение не только демографических и нейроэндокринных, но и генетических факторов в развитии и прогрессировании ГЛЖ.

**Цель** – оценить роль клинических и генетических факторов в прогрессировании ГЛЖ у пациентов с АГ по результатам динамического 5-летнего наблюдения когорты шорцев.

**Материалы и методы.** Обследование коренного населения в Горной Шории проводилось в два временных периода: однокомментный (с 2013 по 2017 г.) и проспективный (с 2018 по 2020 г.). В исследование сплошным методом включено взрослое население (18 лет и старше) – всего 901 чел. Выделена группа пациентов с АГ – 367 чел. (40,7%). ГЛЖ оценивали по данным электрокардиографии и (или) эхокардиографии. В проспективный этап исследования включены пациенты с АГ, ранее не получавшие антигипертензивную терапию (263 чел.). Контроль и коррекцию цифр артериального давления проводили ежегодно, динамику ГЛЖ оценивали через пять лет.

**Результаты.** Установлены клинические предикторы отрицательной динамики ГЛЖ: ожирение (ОШ = 3,61), абдоминальное ожирение (ОШ = 4,11), нарушение углеводного обмена (ОШ = 2,83), низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ОШ = 2,05). Генетические маркеры также продемонстрировали свою причастность к прогрессированию ГЛЖ: аллель D гена ACE (ОШ = 9,69), аллель C гена AGTR1 (ОШ = 6,72) и 4а гена eNOS (ОШ = 6,37).

**Заключение.** Выявленные ассоциации клинических и генетических факторов в когорте шорцев с ГЛЖ могут рассматриваться как предикторы ремоделирования миокарда при АГ. Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что полиморфизмы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и эндотелиальной функции могут влиять на фенотип, создавая новые подходы к возможному прогнозированию неблагоприятных исходов.

**Ключевые слова:** гипертрофия миокарда левого желудочка, клинические факторы, полиморфизм генов-кандидатов, ассоциативные связи, этнос

**Для цитирования:** Мулерова Т.А., Морозова Н.И., Цыганкова Д.П., Индукаева Е.В., Баздырев Е.Д., Нахратова О.В., Огарков М.Ю. Роль клинических и генетических факторов в прогрессировании гипертрофии миокарда левого желудочка при артериальной гипертензии. *Медицинский совет*. 2022;16(17):145–152. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-145-152>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# The role of clinical and genetic factors in the progression of hypertrophy of the left ventricular myocardial in arterial hypertension

**Tatyana A. Mulerova<sup>1</sup>✉, mulerova-77@mail.ru, Natalia I. Morozova<sup>2</sup>, Darya P. Tsygankova<sup>1</sup>, Elena V. Indukaeva<sup>1</sup>, Evgeny D. Bazdyrev<sup>1</sup>, Olga V. Nakhratova<sup>1</sup>, Michael Yu. Ogarkov<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnoviy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russia

<sup>2</sup> Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, 654006, Russia

## Abstract

**Introduction.** A special position among the structural changes of the heart is occupied by left ventricular myocardial hypertrophy (LVH), which refers to the subclinical signs of heart damage in arterial hypertension (AH). Currently, the role of not only demographic, neuroendocrine, but also genetic factors in the development and progression of LVH is no longer in doubt.

**Aim.** To assess the role of clinical and genetic factors in the progression of LVH in patients with hypertension based on the results of a dynamic 5-year follow-up of a cohort of Shors.

**Materials and methods.** The survey of the indigenous population in Gornaya Shoria was carried out in two time periods: one-time (from 2013 to 2017) and prospective (from 2018 to 2020). The study included the adult population (18 years and older) – a total of 901 people – by continuous method. A group of patients with hypertension was identified – 367 people (40.7%). LVH was assessed by electrocardiography and/or echocardiography. The prospective stage of the study included patients with hypertension who had not previously received antihypertensive therapy (263 people). The control and correction of blood pressure numbers was carried out annually, the dynamics of LVH was assessed after five years.

**Results.** Clinical predictors of negative dynamics of LVH were established: obesity (OR = 3.61), abdominal obesity (OR = 4.11), impaired carbohydrate metabolism (OR = 2.83), low high-density lipoprotein cholesterol (OR = 2.05). Genetic markers also demonstrated their involvement in the progression of LVH: allele D of the ACE gene, allele C of the AGTR1 gene, and 4a of the eNOS gene (OR = 9.69; OR = 6.72; OR = 6.37, respectively).

**Conclusion.** The associations of clinical and genetic factors with LVH identified in the Shor cohort can be considered as predictors of myocardial remodeling in hypertension. The data obtained support the hypothesis that polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system and endothelial function can influence the phenotype, creating new approaches to the possible prediction of unfavorable outcomes.

**Keywords:** left ventricular myocardial hypertrophy, clinical factors, polymorphism of candidate genes, associative links, ethnicity

**For citation:** Mulerova T.A., Morozova N.I., Tsygankova D.P., Indukaeva E.V., Bazdyrev E.D., Nakhratova O.V., Ogarkov M.Yu.

The role of clinical and genetic factors in the progression of hypertrophy of the left ventricular myocardial in arterial hypertension. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(17):145–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-145-152>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Ремоделирование миокарда левого желудочка (ЛЖ) на фоне широко распространенной в популяции артериальной гипертензии (АГ) представляет собой значимый прогностический фактор сердечно-сосудистого континуума [1]. Особую позицию среди структурных изменений сердца занимает гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), относящаяся к субклиническим признакам поражения сердца при АГ. Вероятность развития кардиоваскулярных осложнений в случаях ГЛЖ повышается в 2–4 раза независимо от возраста, пола и других факторов риска [2]. В многочисленных контролируемых рандомизированных исследованиях продемонстрировано, что такое органное поражение является мощным и независимым фактором неблагоприятного прогноза и летальности [3]. По данным литературы, ГЛЖ встречается у 30% пациентов с АГ, почти в 90% случаев – при тяжелом течении заболевания, в 4–16% случаев может встречаться у лиц без клинических проявлений АГ [4].

Важнейшая роль в патогенезе ГЛЖ отводится таким маркерам, как пол, возраст, масса тела, абдоминальное ожирение, метаболические нарушения. Для развития данной патологии существенный интерес представляет тяжесть клинического течения АГ, а также различные гемодинамические характеристики. Высокая распространенность факторов риска кардиоваскулярной патологии у лиц с увеличенным индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) определяет необходимость выявления предикторов, вносящих наибольший вклад в ремоделирование сердечной мышцы. Этническая принадлежность индивидуума также имеет значение в развитии ГЛЖ.

В настоящее время уже не вызывает сомнений роль не только демографических (возраст, пол, расовая принадлежность и конституциональные особенности), нейроэндокринных (активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), симпатической системы, инсулинорезистентность), но и генетических факторов в развитии и прогрессировании ГЛЖ [5]. Установлены корреляционные связи между характером мутационного повреждения белковых структур миокарда и их фенотипическими проявлениями, такими как степень и выраженность гипертрофии [5]. Возникает предположение, что анализ генетических маркеров, ассоциированных с АГ и ГЛЖ, вкупе с расовой принадлежностью позволяет понять, почему не все индивиды с АГ предрасположены к патологическому ремоделированию миокарда, а также выявить клинико-генетические маркеры риска данного патологического процесса для своевременного начала профилактики сердечно-сосудистых осложнений [5, 6]. В связи с этим несомненный интерес представляет анализ возможных ассоциаций структурных полиморфизмов генов различных прессорных систем, связанных с повышением артериального давления, с появлением ГЛЖ среди лиц, относящихся к определенной этнической группе.

**Цель исследования** – оценить роль клинических и генетических факторов в прогрессировании ГЛЖ у пациентов с АГ по результатам динамического 5-летнего наблюдения когорты шорцев.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследование коренного населения Горной Шории проводилось в два временных периода: первый – одновременный этап (с 2013 по 2017 г.), второй – проспективный этап (с 2018 по 2020 г.). В исследование сплошным

методом было включено взрослое население (18 лет и старше), которое путем самоидентификации себя и своих родителей, анализа родословной до второго поколения относило себя к шорской этнической группе (всего 901 чел.). Все респонденты подписали информированное согласие на участие в исследовании, которое было одобрено локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово).

Всем включенным в исследование проводился клинический осмотр врачом-кардиологом. С помощью автоматического прибора OMRON (Япония) измеряли артериальное давление (АД) на правой руке в положении сидя после 10-минутного отдыха три раза, его минимальный уровень принимали за итоговое значение. АГ определяли при уровне систолического АД (САД)  $\geq 140$  мм рт. ст. и (или) диастолического АД (ДАД)  $\geq 90$  мм рт. ст., либо если обследуемый принимал антигипертензивные препараты (Всероссийское научное общество кардиологов и Российское медицинское общество по артериальной гипертонии, 2010 (ВНОК/РМОАГ)). Выделена группа пациентов с АГ – 367 чел. (40,7%). Определяли степень АГ (1-я, 2-я, 3-я) и длительность течения заболевания (до 5 лет, 5–10 лет и более 10 лет) у каждого обследованного. Проводили антропометрию (рост, масса тела и измерение окружности талии), забирали кровь из вены утром натощак для выполнения биохимического анализа: общего холестерина (ОХС), холестерина липопroteинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерина липопroteинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицеридов (ТГ), глюкозы плазмы натощак и после нагрузки. Отклонение от нормы указанных показателей оценивали согласно российским рекомендациям по АГ [7].

В группу пациентов с нарушениями углеводного обмена включали лиц с нарушенной гликемией натощак, нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом. Всем респондентам записывали электрокардиограмму (ЭКГ) и проводили эхокардиографию (Эхо-КГ). ГЛЖ оценивали по данным ЭКГ (признак Соколова – Лайона  $> 35$  мм или корнельский вольтажный индекс  $> 28$  мм для мужчин и  $> 20$  мм для женщин) и (или) Эхо-КГ (ИММЛЖ  $> 95$  г/м<sup>2</sup> у женщин,  $> 115$  г/м<sup>2</sup> у мужчин). Кроме этого, установлены частоты генотипов генов-кандидатов АГ, кодирующих прессорные системы регуляции АД (ACE (I/D, rs4340), AGT (c.803T>C, rs699), AGTR1 (A1166C, rs5186), ADRB1 (c.145A>G, Ser49Gly, rs1801252), ADRA2B (I/D, rs28365031), MTHFR (C677T, rs1801133), eNOS (VNTR 4b/4a)). Подробно методики обследования и лабораторного тестирования описаны в опубликованных ранее работах [8, 9].

В проспективный этап исследования включены пациенты с повышенным АД, ранее не получавшие антигипертензивную терапию (263 чел.). Согласно рекомендациям ВНОК/РМОАГ (2010), кардиологом назначалось лечение АГ. Из блокаторов РААС использовали либо эналаприл 20 мг в сутки, либо лозартан 50 мг в сутки; из антагонистов кальция – амлодипин 10 мг в сутки, из диуретиков – индапамид ретард 1,5 мг в сутки. Контроль и кор-

рекцию цифр АД проводили ежегодно, динамику ГЛЖ оценивали через пять лет от момента включения в проспективный этап исследования. Увеличение ИММЛЖ при проведении повторной Эхо-КГ расценивали как прогрессирование ГЛЖ. В последующем все лица, вошедшие во второй этап исследования, были разделены на две группы: пациенты с АГ без отрицательной динамики со стороны ГЛЖ и пациенты с АГ и прогрессированием ГЛЖ.

С использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) проводилась статистическая обработка результатов. В соответствии с характером распределения данных использовались параметрические или непараметрические методы. При нормальном распределении непрерывные данные представлены как среднее (M)  $\pm$  стандартное отклонение (SD); категориальные – в виде процентов (%). Средние значения сравнивались с помощью t-критерия Стьюдента. С помощью критериев  $\chi^2$  и точного критерия Фишера проводилось сравнение категориальных данных. Ассоциативная связь факторов сердечно-сосудистого риска, особенностей АГ и полиморфизма генов-кандидатов с прогрессированием ГЛЖ оценивалась с использованием логистического регрессионного анализа по значению отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Отрицательная динамика ИММЛЖ рассматривалась как независимая переменная и кодировалась как 1, отсутствие прогрессирования ГЛЖ – как 0. Показатели считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Первый период исследования изучаемой когорты шорцев продемонстрировал высокую частоту ГЛЖ у пациентов с АГ – 57,7%. Осмотр пациентов через 5 лет показал рост патологии до 63,2%. В группе пациентов с АГ, не имеющих отрицательной динамики со стороны ИММЛЖ, данный параметр при первичном осмотре составил  $118,6 \pm 25,5$  г/м<sup>2</sup>, при повторном –  $107,1 \pm 21,8$  г/м<sup>2</sup> ( $p = 0,0001$ ). При 5-летнем наблюдении в данной группе отмечалось статистически значимое снижение средних цифр САД (с  $154,7 \pm 21,3$  до  $140,2 \pm 18,5$  мм рт. ст.,  $p = 0,0001$ ) и ДАД (с  $92,5 \pm 12,5$  до  $83,9 \pm 8,8$  мм рт. ст.,  $p = 0,0001$ ) при получении антигипертензивной терапии. Во второй группе пациентов с АГ и прогрессированием ГЛЖ отмечался рост ИММЛЖ при осмотре в динамике: с  $123,4 \pm 29,0$  до  $134,9 \pm 26,3$  г/м<sup>2</sup> ( $p = 0,0001$ ) на фоне уменьшения цифр САД (с  $154,1 \pm 18,5$  до  $144,7 \pm 16,8$  мм рт. ст.,  $p = 0,0001$ ) и ДАД (с  $90,6 \pm 12,7$  до  $86,0 \pm 9,3$  мм рт. ст.,  $p = 0,0001$ ). При этом первая группа пациентов получала в качестве антигипертензивной терапии блокаторы РААС с антагонистами кальция в 30,0% случаев, с диуретиками в 70,0% случаев, вторая группа пациентов соответственно в 55,6% и 44,4% случаев ( $p = 0,0001$ ).

В коренной малочисленной популяции Горной Шории прогрессирование ГЛЖ при повышенном АД определяли некоторые клинические факторы. Особенности самой АГ, ее степень и длительность заболевания не показали ассоциативной связи с увеличением ИММЛЖ: ОШ = 1,12;

95% ДИ 0,60–2,07 и ОШ = 0,78; 95% ДИ 0,45–1,33. Недостижение целевого уровня АД связано с риском утяжеления органного поражения сердца: ОШ = 2,11; 95% ДИ 1,25–3,56. ГЛЖ имела место у 44,6% лиц при эффективном лечении АГ и у 61,5% при неэффективном лечении указанного заболевания ( $p = 0,009$ ). Регрессионным анализом были установлены предикторы отри-

цательной динамики ГЛЖ: низкий уровень ХС-ЛПВП (ОШ = 2,05; 95% ДИ 1,08–3,89), нарушение углеводного обмена (ОШ = 2,83; 95% ДИ 1,67–4,80), ожирение (ОШ = 3,61; 95% ДИ 2,09–6,24), абдоминальное ожирение (ОШ = 4,11; 95% ДИ 2,36–7,14). Распространенность прогрессирования ГЛЖ у пациентов с АГ, имеющих различные факторы, представлена в *таблице*.

**Таблица.** Распространенность прогрессирования гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией, имеющих различные факторы риска

**Table.** Prevalence of progression of left ventricular myocardial hypertrophy in hypertensive patients with various risk factors

	Признак	Частота прогрессирования ГЛЖ		P
		Абс.	%	
Анамнез АГ до 5 лет	Признак отсутствует	126	51,4	0,427
	Признак присутствует	11	61,1	
Анамнез АГ 5–10 лет	Признак отсутствует	104	51,5	0,720
	Признак присутствует	33	54,1	
Анамнез АГ более 10 лет	Признак отсутствует	44	55,7	0,443
	Признак присутствует	93	50,5	
АГ 1-й степени	Признак отсутствует	60	51,7	0,916
	Признак присутствует	77	52,4	
АГ 2-й степени	Признак отсутствует	105	52,5	0,813
	Признак присутствует	32	50,8	
АГ 3-й степени	Признак отсутствует	109	51,9	0,904
	Признак присутствует	28	52,8	
Эффективность АГТ	Целевой уровень АД достигнут	50	44,6	0,009
	Целевой уровень АД не достигнут	80	61,5	
Пол	Женщина	103	55,4	0,097
	Мужчина	34	44,2	
Возраст, лет	До 60	85	46,7	0,060
	Старше 60	48	59,3	
Курение	Не курит	106	57,6	0,625
	Курит	42	53,2	
Алкоголь	Нет злоупотребления	126	54,6	0,209
	Есть злоупотребление	14	43,7	
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	< 30	65	40,4	0,0001
	≥ 30	72	70,6	
Окружность талии, см	< 80 у женщин, < 94 у мужчин	51	36,7	0,0001
	≥ 80 у женщин, ≥ 94 у мужчин	86	69,4	
Углеводный обмен	Нет нарушений	54	41,2	0,0001
	Есть нарушения	77	67,0	
Уровень ОХС, ммоль/л	≤ 5,0	34	53,1	0,808
	> 5,0	94	51,4	
Уровень ХС-ЛПНП, ммоль/л	≤ 3,0	41	56,9	0,398
	> 3,0	67	50,8	
Уровень ХС-ЛПВП, ммоль/л	≥ 1,2 у женщин, ≥ 1,0 у мужчин	67	47,5	0,014
	< 1,2 у женщин, < 1,0 у мужчин	41	66,1	
Уровень ТГ, ммоль/л	≤ 1,7	74	49,3	0,374
	> 1,7	54	55,1	

Примечание. ГЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка; АГ – артериальная гипертензия; АГТ – антигипертензивная терапия; АД – артериальное давление; ОХС – общий холестерин; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды.

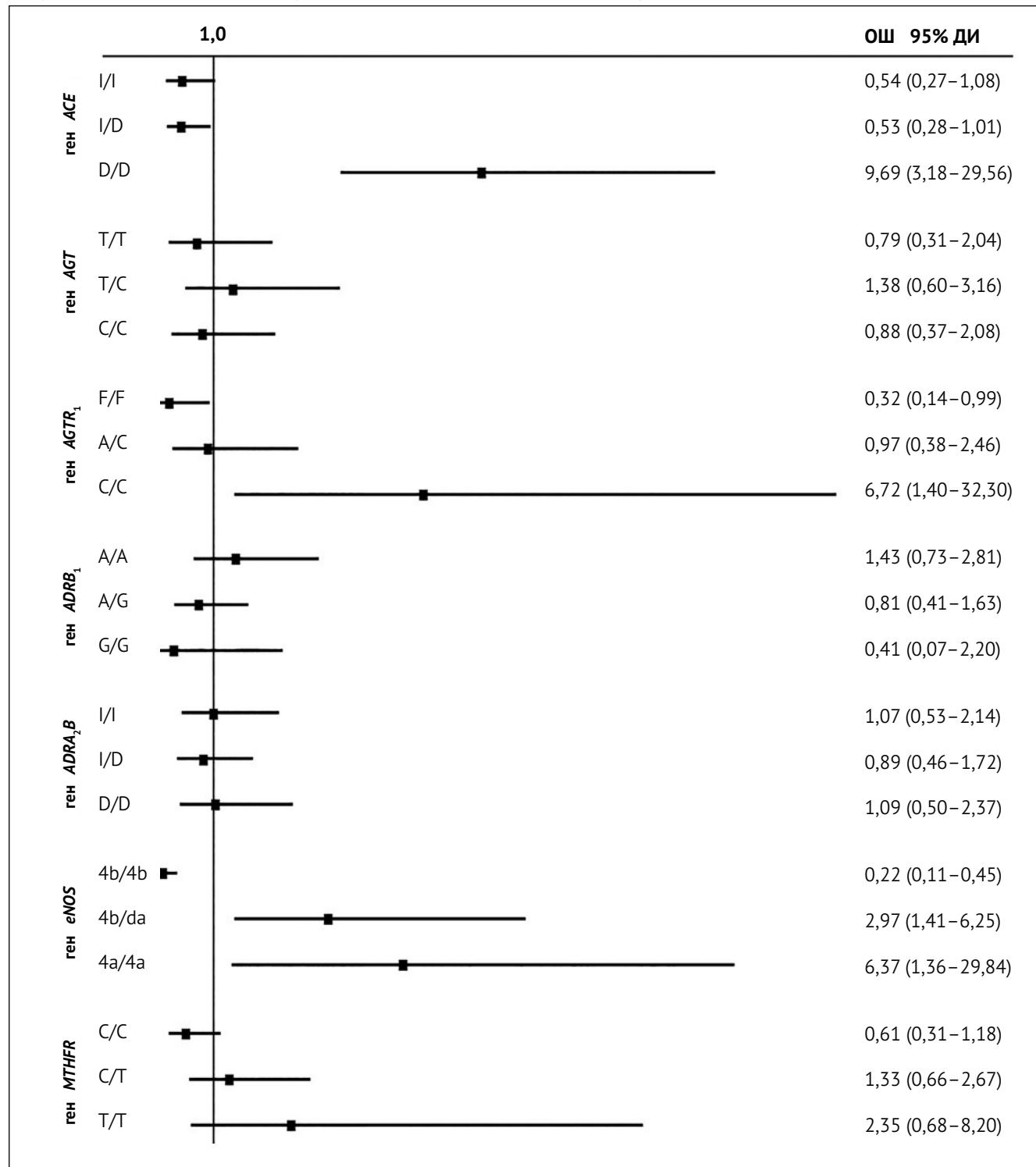
У коренного населения Горной Шории полиморфизм генов-кандидатов, связанных с системой РААС (*ACE* и *AGTR1*) и функцией эндотелия (*eNOS*), ассоциировался с увеличением ИММЛЖ (рисунок).

Мутантные аллели D и C соответствующих генов *ACE* и *AGTR1*, ранее показавшие ассоциативные связи с АГ

в когорте шорцев [8], продемонстрировали свою присущность к прогрессированию ГЛЖ среди пациентов с АГ. Аллель D в гомозиготном состоянии гена *ACE* увеличивал шансы развития органного поражения сердца, в сравнении с носителями гомозиготного генотипа I/I и гетерозиготного генотипа I/D (ОШ = 9,69; 95% ДИ 3,18–29,56).

● **Рисунок.** Ассоциативные связи генов-кандидатов артериальной гипертензии с прогрессированием гипертрофии миокарда левого желудочка

● **Figure.** Associations of candidate genes of arterial hypertension with the progression of left ventricular myocardial hypertrophy



Примечание. ОШ – отношения шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал.

Аналогичные данные получены для аллеля С гена *AGTR1*, в сравнении с генотипами А/А и А/С (ОШ = 6,72; 95% ДИ 1,40–32,30). Полиморфизм гена *eNOS* также ассоциировался с отрицательной динамикой ГЛЖ. При этом для носителей генотипов 4b/4a и 4a/4a отмечался рост ИММЛЖ (ОШ = 2,97; 95% ДИ 1,41–6,25 и ОШ = 6,37; 95% ДИ 1,36–29,84), для носителей генотипа 4b/4b – проективный эффект прогрессирования ГЛЖ (ОШ = 0,22; 95% ДИ 0,11–0,45).

## ОБСУЖДЕНИЕ

ГЛЖ, ассоциирующаяся с увеличением риска развития основных сердечно-сосудистых событий, является независимым предиктором неблагоприятных исходов у пациентов с АГ различных этнических групп. Даже минимальное преобразование массы миокарда ЛЖ в пределах нормальных значений может служить прогностическим признаком роста сердечно-сосудистого риска. Почти в 6–8 раз увеличивается риск развития инфаркта миокарда и внезапной смерти, возникновения аритмии и сердечной недостаточности при наличии у пациента ГЛЖ [10].

В когорте шорцев прогрессирование ГЛЖ ассоциировано с воздействием определенных предикторов, что совпадает с результатами других исследований по указанной проблематике [4, 11–14]. Полученные нами данные свидетельствуют, что ожирение, включая его абдоминальный тип, связаны с ГЛЖ. Избыток жировой ткани за счет объемной перегрузки и непосредственного повреждения сердечной мышцы компонентами РААС провоцирует рост массы миокарда ЛЖ [2]. О.Н. Антропова и др. (2020) подчеркнули взаимосвязь данного фактора сердечно-сосудистого риска с развитием ГЛЖ у пациентов младше 65 лет [11]. В клинических исследованиях многократно доказана роль инсулинорезистентности и, как следствие, различных нарушений углеводного обмена в развитии структурно-функциональных изменений миокарда [4]. J.L. Lin et al. (2018) подтвердили связь высокого уровня инсулина с ремоделированием миокарда ЛЖ в китайской популяции [12]. Наибольшая толщина стенки ЛЖ у лиц молодого возраста отмечена в группе пациентов, имеющих нарушение толерантности к глюкозе, по сравнению с группой лиц с нормогликемией, при 25-летнем наблюдении в исследовании CARDIA [13]. Аналогичные данные получены N. Cauwenberghs et al. (2018) в проспективном наблюдении: более высокие уровни инсулина и его повышение ассоциировались с прогрессированием ГЛЖ [14]. В настоящем исследовании также продемонстрирована связь различных нарушений углеводного обмена с ростом ИММЛЖ.

Генетические исследования для каждой этнической группы представляются уникальными и значимыми, так как частота встречаемости аллелей и генотипов у представителей разных этносов и популяций существенно различаются, как и ассоциации с заболеваниями. В когорте шорцев предрасположенность к развитию ГЛЖ определяли аллели D, С и 4a соответствующих генов-кандидатов *ACE*, *AGTR1* и *eNOS*. Пятилетняя динамика

наблюдений за пациентами с АГ в Горной Шории доказала, что у носителей указанных аллелей риск развития органного поражения сердца увеличивался: ОШ = 9,69; 6,72; 6,37 соответственно.

Первыми изучаемыми генами-кандидатами в формировании и прогрессировании ГЛЖ стали гены белков РААС, так как их роль наиболее весома в патогенезе АГ. Научные работы, показывающие связь генетических составляющих РААС с течением АГ, появлением осложнений, все еще малочисленны, нередко неоднозначны и, самое важное, разнятся в отдельных национальных группах. В связи с этим сохраняется интерес к изучению роли генов-кандидатов *ACE*, *AGT*, *AGTR1* в развитии ГЛЖ при АГ в конкретной малочисленной популяции. Метаанализ J.K. Fajar et al. (2019) показал, что аллель D I/D полиморфизма гена *ACE* связан с повышенным риском развития ГЛЖ [15]. Обследование китайцев также доказало причастность минорного аллеля этого гена к повышению ИММЛЖ [16]. Исследование L.N. Cosenso-Martin et al. продемонстрировало значительную разницу в распространенности ГЛЖ между генотипами гена *ACE* с повышенным риском для обладателей мутантного генотипа D/D (ОШ = 5,80;  $p = 0,011$ ) [17]. Еще одна работа E. Bahramali et al. (2016) показала, что носительство аллеля D может служить прогностическим фактором риска ГЛЖ в будущем [18]. Сравнительное исследование двух этнических групп (русских и бурят) обнаружило протективный эффект аллеля I в отношении развития ГЛЖ только у лиц некоренной национальности, косвенно подтверждая, что инсерционно-делеционный полиморфизм гена *ACE* может выступать как маркер риска увеличения ИММЛЖ [19]. Установленные нами генетико-физиологические ассоциации подтверждаются данными других исследователей. B. Rani et al. продемонстрировали более высокую распространенность генотипов D/D гена *ACE* и С/C гена *AGTR1* у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией [20]. Гомозиготы С/C гена *AGTR1*, по сравнению с носителями аллеля А, показали значительное увеличение ИММЛЖ на случайно выбранной европейской популяции [21]. Указанная строгая ассоциация выявлена у австралийцев [22]. Существуют неоднозначные сведения о связи полиморфизма гена *AGT* с ГЛЖ: по одним данным, он ассоциирован с повышенной массой миокарда ЛЖ [23], по другим – не оказывает влияния на ИММЛЖ [24].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные в когорте шорцев ассоциации клинических и генетических факторов с ГЛЖ могут рассматриваться как предикторы ремоделирования миокарда при АГ. Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что полиморфизмы РААС и эндотелиальной функции могут влиять на фенотип, создавая новые подходы к возможному прогнозированию неблагоприятных исходов.

Поступила / Received 05.08.2022

Поступила после рецензирования / Revised 29.08.2022

Принята в печать / Accepted 30.08.2022



## Список литературы / References

- Медведев Н.В., Горшунова Н.К. Соотношение вариантов ремоделирования миокарда левого желудочка и его интерстициального фиброзирования в оценке прогноза больных артериальной гипертонией пожилого возраста. *Клиническая геронтология*. 2017;(9-10):43–44. Режим доступа: <https://kg.newdiamed.ru/issue/id39227/id40403>. Medvedev N.V., Gorshunova N.K. Correlation between variants of left ventricular myocardial remodeling and its interstitial fibrosis in assessing the prognosis of elderly patients with arterial hypertension. *Clinical Gerontology*. 2017;(9-10):43–44. (In Russ.) Available at: <https://kg.newdiamed.ru/issue/id39227/id40403>.
- Лазуткина А.Ю., Горбунов В.В. Факторы риска и прогрессирования гипертрофии миокарда левого желудочка. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2015;11(2):141–145. Режим доступа: <https://ssmj.ru/2015/2/141>. Lazutkina A.Yu., Gorbunov V.V. Risk factors and progression of left ventricular myocardial hypertrophy. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2015;11(2):141–145. (In Russ.) Available at: <https://ssmj.ru/2015/2/141>.
- Ожерельева М.В., Овчинников А.Г. Особенности ремоделирования левого желудочка при гипертонической болезни. *Медицинский вестник Юга России*. 2017;8(4):14–22. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2017-8-4-14-22>. Ozhereleva M.V., Ovchinnikov A.G. Special aspects of remodeling of the left ventricle in hypertensive disease. *Medical Herald of the South of Russia*. 2017;8(4):14–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2017-8-4-14-22>.
- Шаварова Е.К., Кобалава Ж.Д., Ехова Н.Е., Хомова И.А., Баздырева Е.И. Ранние структурно-функциональные нарушения левого желудочка у молодых лиц с артериальной гипертонией: роль инсулинорезистентности. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3774. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3774>. Shavarova E.K., Kobalava Z.D., Ezhova N.E., Khomova I.A., Bazdyreva E.I. Early structural and functional left ventricular disorders in young patients with hypertension: a role of insulin resistance. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3774. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3774>.
- Смирнова М.Д., Фофанова Т.В., Хасанова З.Б., Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Постнов А.Ю. Ассоциация клинической картины и выраженности гипертрофии левого желудочка с I/D полиморфизмом гена ACE у больных гипертрофической кардиомиопатией и гипертоническим сердцем. *Российский кардиологический журнал*. 2009;76(2):65–69. Режим доступа: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/1340/1065>. Smirnova M.D., Fofanova T.V., Khasanova Z.B., Ovchinnikov A.G., Ageev F.T., Postnov A.Yu. Associations between clinical course, left ventricular hypertrophy severity and ACE gene I/D polymorphism in patients with hypertrophic cardiomyopathy and hypertensive heart. *Russian Journal of Cardiology*. 2009;(2):65–69. (In Russ.) Available at: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/1340/1065>.
- Михалина Е.В., Мулерова Т.А., Поликутина О.М., Огарков М.Ю. Особенности распространности ишемической болезни сердца в коренной малочисленной популяции Горной Шории (результаты эпидемиологических исследований в 1998–2001 и 2013–2017 годы). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019;8(4S):15–21. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-4S-15-21>. Mikhalina E.V., Mulerova T.A., Polikutina O.M., Ogarkov M.Yu. Prevalence of coronary artery disease in the indigenous population of Gornaya Shoria (the results of epidemiological studies in 1998–2001 and 2013–2017). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8(4S):15–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-4S-15-21>.
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. *Системные гипертензии*. 2019;16(1):6–31. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.1.190179>. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.1.190179>.
- Мулерова Т.А., Максимов С.А., Огарков М.Ю., Грудзева О.В., Понасенко А.В., Максимов В.Н. и др. Ассоциации факторов сердечно-сосудистого риска и генетических маркеров с наличием артериальной гипертензии у населения Горной Шории. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(5):678–686. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-5-678-686>. Mulerova T.A., Maksimov S.A., Ogarkov M.Yu., Gruzdeva O.V., Ponasenko A.V., Maksimov V.N. et al. Associations of Cardiovascular Risk Factors and Genetic Markers with Development of Arterial Hypertension in the Population of Mountain Shoria. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(5):678–686. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-5-678-686>.
- Мулерова Т.А., Огарков М.Ю., Барбараши О.Л. Предикторы риска развития артериальной гипертензии у населения Горной Шории различной этнической принадлежности. *Медицинский алфавит*. 2019;1(3):39–42. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-3\(378\)-39-42](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-3(378)-39-42). Mulerova T.A., Ogarkov M.Yu., Barbarash O.L. Risk predictors of arterial hypertension development in population of Mountain Shoria of various ethnical origins. *Medical Alphabet*. 2019;1(3):39–42. (In Russ.) [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-3\(378\)-39-42](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-3(378)-39-42).
- Остроумова О.Д., Шорикова Е.Г., Галеева Н.Ю. Артериальная гипертензия и гипертрофия миокарда левого желудочка. Лозартан: «верный друг лучше новых двух». *РМЖ*. 2011;19(4):200–204. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Arterialnaya\\_gipertoniya\\_i\\_gipertrofiya\\_miokarda\\_levogo\\_gheludochka\\_Lozartan\\_vernyy\\_drug\\_luchshe\\_novyh\\_dvuh/](https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Arterialnaya_gipertoniya_i_gipertrofiya_miokarda_levogo_gheludochka_Lozartan_vernyy_drug_luchshe_novyh_dvuh/). Ostroumova O.D., Shorikova E.G., Galeeva N.Yu. Arterial hypertension and left ventricular myocardial hypertrophy. Losartan: "a true friend is better than two new ones". *RMJ*. 2011;19(4):200–204. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Arterialnaya\\_gipertoniya\\_i\\_gipertrofiya\\_miokarda\\_levogo\\_gheludochka\\_Lozartan\\_vernyy\\_drug\\_luchshe\\_novyh\\_dvuh/](https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Arterialnaya_gipertoniya_i_gipertrofiya_miokarda_levogo_gheludochka_Lozartan_vernyy_drug_luchshe_novyh_dvuh/).
- Антропова О.Н., Силькина С.Б., Полякова И.Г., Переозвыкова Т.В. Ассоциация гемодинамических характеристик и факторов риска с ремоделированием сердца у молодых пациентов с предгипертонией и артериальной гипертонией. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(6):3797. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-30-3797>. Antropova O.N., Silkinsa S.B., Polyakova I.G., Perevozchikova T.V. Association of hemodynamic parameters and cardiovascular risk factors with cardiac remodeling in young patients with prehypertension and hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3797. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-30-3797>.
- Lin J.L., Sung K.T., Su C.H., Chou T.H., Lo C.I., Tsai J.P. et al. Cardiac Structural Remodeling, Longitudinal Systolic Strain, and Torsional Mechanics in Lean and Nonlean Dysglycemic Chinese Adults. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11(5):e007047. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.117.007047>.
- Kishi S., Gidding S.S., Reis J.P., Colangelo L.A., Venkatesh B.A., Armstrong A.C. et al. Association of Insulin Resistance and Glycemic Metabolic Abnormalities With LV Structure and Function in Middle Age: The CARDIA Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(2):105–114. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.02.033>.
- Cauwenberghs N., Kneij T., Thijss L., Haddad F., Vanassche T., Yang W.Y. et al. Relation of Insulin Resistance to Longitudinal Changes in Left Ventricular Structure and Function in a General Population. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(7):e008315. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.008315>.
- Fajar J.K., Pikit B.S., Sidarta E.P., Berlinda Saka P.N., Akbar R.R., Heriansyah T. The Gene Polymorphism of Angiotensin-Converting Enzyme Intron Deletion and Angiotensin-Converting Enzyme G2350A in Patients With Left Ventricular Hypertrophy: A Meta-analysis. *Indian Heart J*. 2019;71(3):199–206. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2019.07.002>.
- Maitikuerban B., Sun X., Li Y., Chen Y., Zhang J., Simayi Z. et al. Deletion Polymorphism of Angiotensin Converting Enzyme Gene Is Associated with Left Ventricular Hypertrophy in Uighur Hypertension-Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome (OSAHS) Patients. *Med Sci Monit*. 2019;25:3390–3396. <https://doi.org/10.12659/MSM.916019>.
- Cosenso-Martin L.N., Vaz-de-Melo R.O., Pereira L.R., Cesarino C.B., Yugart-Toledo J.C., Cipullo J.P. et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism, 24-h blood pressure profile and left ventricular hypertrophy in hypertensive individuals: a cross-sectional study. *Eur J Med Res*. 2015;20(1):74. <https://doi.org/10.1186/s40001-015-0166-9>.
- Bahramali E., Rajabi M., Jamshidi J., Mousavi S.M., Zarghami M., Manafi A., Firouzabadi N. Association of ACE gene D polymorphism with left ventricular hypertrophy in patients with diastolic heart failure: a case-control study. *BMJ Open*. 2016;6(2):e010282. <https://doi.org/10.1136/bmjjopen-2015-010282>.
- Ковалева А.Я., Кох Н.В., Воронина Е.Н., Донирова О.С., Зеленская Е.М., Слепухина А.А. Этнические особенности вклада генетических маркеров в клиническое течение и поражение органов мишени при артериальной гипертонии у русских и бурят. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020;24(4):103–113. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2020-4-103-113>. Kovaleva A.Ya., Koch N.V., Voronina E.N., Donirova O.S., Zelenskaya E.M., Lifshits G.I., Slepukhina A.A. Identification of ethnogenetic differences in genetic markers in the clinical course and damage to target organs in arterial hypertension in Russians and Buryats. *Patologiya Krovoobrazheniya i Kardiakhirurgiya*. 2020;24(4):103–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2020-4-103-113>.
- Rani B., Kumar A., Bahl A., Sharma R., Prasad R., Khullar M. Renin-angiotensin system gene polymorphisms as potential modifiers of hypertrophic and dilated cardiomyopathy phenotypes. *Mol Cell Biochem*. 2017;427(1-2):1–11. <https://doi.org/10.1007/s11010-016-2891-y>.
- Jin Y., Kuznetsova T., Thijss L., Schmitz B., Liu Y., Asayama K. et al. Association of left ventricular mass with the AGTR1 A116C polymorphism. *Am J Hypertens*. 2012;25(4):472–478. <https://doi.org/10.1038/ajh.2011.244>.
- Kelly M., Bagnall R.D., Peverill R.E., Donelan L., Corben L., Delatycki M.B., Semšarijan C. A polymorphic miR-155 binding site in AGTR1 is associated with cardiac hypertrophy in Friedreich ataxia. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;51(5):848–854. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2011.07.001>.

23. Ott C., Schwarz T., Hilgers K.F., Kreutz R., Schlaich M.P., Schmieder R.E. Left-ventricular structure and function are influenced by angiotensinogen gene polymorphism (-20 A/C) in young male patients. *Am J Hypertens.* 2007;20(9):974–980. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2007.03.008>.
24. Lin T.H., Chiu H.C., Lee Y.T., Su H.M., Voon W.C., Liu H.W. et al. Association between functional polymorphisms of renin-angiotensin system, left ventricular mass, and geometry over 4 years in a healthy Chinese population aged 60 years and older. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62(10):1157–1163. <https://doi.org/10.1093/gerona/62.10.1157>.

### **Вклад авторов:**

*Концепция статьи – Мулерова Т.А.*

*Концепция и дизайн исследования – Мулерова Т.А.*

*Написание текста – Морозова Н.И.*

*Сбор и обработка материала – Морозова Н.И., Цыганкова Д.П., Индукаева Е.В.*

*Обзор литературы – Морозова Н.И., Нахратова О.В.*

*Перевод на английский язык – Морозова Н.И.*

*Анализ материала – Мулерова Т.А., Морозова Н.И.*

*Статистическая обработка – Морозова Н.И.*

*Редактирование – Мулерова Т.А., Баздырев Е.Д., Огарков М.Ю.*

*Утверждение окончательного варианта статьи – Огарков М.Ю.*

### **Contribution of authors:**

*Concept of the article – Tatyana A. Mulerova*

*Study concept and design – Tatyana A. Mulerova*

*Text development – Natalia I. Morozova*

*Collection and processing of material – Natalia I. Morozova, Darya P. Tsygankova, Elena V. Indukaeva*

*Literature review – Natalia I. Morozova, Olga V. Nahratova*

*Translation into English – Natalia I. Morozova*

*Material analysis – Tatyana A. Mulerova, Natalia I. Morozova*

*Statistical processing – Natalia I. Morozova*

*Editing – Tatyana A. Mulerova, Evgenny D. Bazdyrev, Michael Yu. Ogarkov*

*Approval of the final version of the article – Michael Yu. Ogarkov*

### **Информация об авторах:**

**Мулерова Татьяна Александровна**, д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; <http://orcid.org/0000-0002-0657-4668>; mulerova-77@mail.ru

**Морозова Наталья Игоревна**, ассистент кафедры кардиологии Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 654005, Россия, Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5; <http://orcid.org/0000-0001-9463-4183>; morozova-30.10@yandex.ru

**Цыганкова Дарья Павловна**, к.м.н., научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; <http://orcid.org/0000-0001-6136-0518>; darjapavlovna2014@mail.ru

**Индукаева Елена Владимировна**, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; <http://orcid.org/0000-0002-6911-6568>; indelen@mail.ru

**Баздырев Евгений Дмитриевич**, д.м.н., заведующий лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; <http://orcid.org/0000-0002-3023-6239>; edb624@mail.ru

**Нахратова Ольга Владимировна**, младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; <http://orcid.org/0000-0002-2778-6926>; nahratovao.v@yandex.ru

**Огарков Михаил Юрьевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 654005, Россия, Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5; <http://orcid.org/0000-0002-7252-4845>; ogarmu@kemcardio.ru

### **Information about the authors:**

**Tatyana A. Mulerova**, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher at the Laboratory of Cardiovascular Disease Epidemiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnoviy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russia; <http://orcid.org/0000-0002-0657-4668>; mulerova-77@mail.ru

**Natalia I. Morozova**, Assistant of the Cardiology Department, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, 654006, Russia; <http://orcid.org/0000-0001-9463-4183>; morozova-30.10@yandex.ru

**Darya P. Tsygankova**, Cand. Sci. (Med.), Researcher at the Laboratory of Cardiovascular Disease Epidemiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnoviy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russia; <http://orcid.org/0000-0001-6136-0518>; darjapavlovna2014@mail.ru

**Elena V. Indukaeva**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Laboratory of Cardiovascular Disease Epidemiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnoviy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russia; <http://orcid.org/0000-0002-6911-6568>; indelen@mail.ru

**Evgeny D. Bazdyrev**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory Cardiovascular Disease Epidemiology Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnoviy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russia; <http://orcid.org/0000-0002-3023-6239>; edb624@mail.ru

**Olga V. Nahratova**, Junior Researcher at the Laboratory Of Cardiovascular Disease Epidemiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnoviy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russia; <http://orcid.org/0000-0002-2778-6926>; nahratovao.v@yandex.ru

**Michael Yu. Ogarkov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Cardiology Department, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, 654006, Russia; <http://orcid.org/0000-0002-7252-4845>; ogarmu@kemcardio.ru