

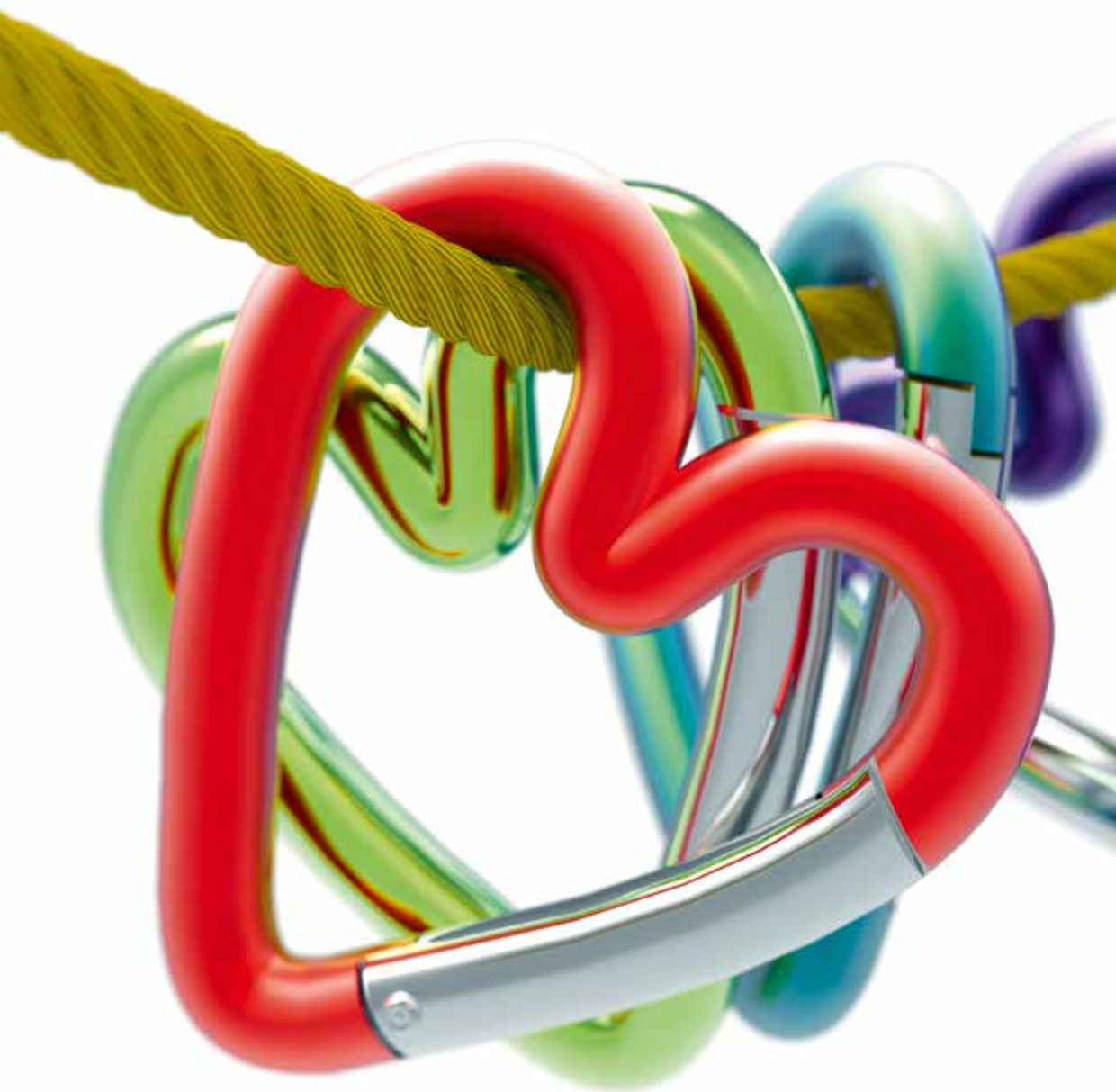


ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2023 | Том 17 | № 16

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 Шпынова

Ответственный секретарь: Мария Панарина

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

Отдел продвижения и распространения:

Марина Ткачева
podpiska@remedium.ru

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 корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»:

<https://remedium.ru>

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

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

Свидетельство о регистрации
ПИ №ФС77-30814 от 26.12.2007.

Каталог Пресса России –
подписной индекс 88144.

Каталог Почты России –
подписной индекс П5802.

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

Редакция не несет ответственности за содер-
жание рекламных материалов.

Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»

Адрес: 127051, Россия, Москва, ул. Трубная,
д. 29, стр. 4.

Дата выхода в свет 29 сентября 2023 г.

Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

© Медицинский совет, 2023

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	28.02.2023
№2	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна	28.02.2023
№3	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.03.2023
№4	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.03.2023
№5	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	31.03.2023
№6	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.03.2023
№7	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	30.04.2023
№8	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	30.04.2023
№9	«Эндокринология» гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна	31.05.2023
№10	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.06.2023
№11	«Онкология/онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.06.2023
№12	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.06.2023
№13	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.07.2023
№14	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна	31.08.2023
№15	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.09.2023
№16	«Кардиология» гл. ред. вып. Явелов Игорь Семенович	30.09.2023
№17	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.10.2023
№18	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Минускин Олег Николаевич	31.10.2023
№19	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	31.10.2023
№20	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.10.2023
№21	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.10.2023
№22	«Онкология/онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2023
№23	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.12.2023



Founder and publisher:
REMEDIJUM 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 Shpynova

Executive Secretary: Mariya Panarina

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

Promotion and Distribution Department:

Marina Tkacheva,
podpiska@remedium.ru

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.ФЦ77-30814 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 "Fontografika" LLC:

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

The Issue was sent to the printer on September 29, 2023.

The circulation is 40,000 copies. Free market price.

The circulation is certified by the Bureau

of Circulation Audit ABC

© Medical Council, 2023

Year of journal foundation: 2007

Publication frequency: 23 issues per year

The goal of the journal *Medical Council (Meditsinskiy 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

No.1	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	28.02.2023
No.2	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova</i>	28.02.2023
No.3	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.03.2023
No.4	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	31.03.2023
No.5	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.03.2023
No.6	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.03.2023
No.7	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.04.2023
No.8	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Maev</i>	30.04.2023
No.9	Endocrinology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	31.05.2023
No.10	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.06.2023
No.11	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.06.2023
No.12	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.06.2023
No.13	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.07.2023
No.14	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova</i>	31.08.2023
No.15	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.09.2023
No.16	Cardiology <i>Issue chief editor Igor S. Yavelov</i>	30.09.2023
No.17	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.10.2023
No.18	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	31.10.2023
No.19	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	31.10.2023
No.20	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	31.10.2023
No.21	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.10.2023
No.22	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2023
No.23	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2023

Главный редактор журнала:

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

Главный редактор номера:

Явелов Игорь Семенович, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины (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*)

Аполихина И.А., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия) (*гинекология*)

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

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

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

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

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

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

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

Гнусаев 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*)

Еровиченков А.А., д.м.н., профессор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита) (Москва, Россия) (*инфекционные болезни*)

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

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

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

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

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

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

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

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

Лоскутов И.А., д.м.н., руководитель офтальмологического отделения, заведующий кафедрой офтальмологии и оптометрии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского (Москва, Россия) (*офтальмология*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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*)

Салунов 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*)

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

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

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

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

Сухих 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*)



Editor in Chief of the Journal:

Aydar A. Ishmukhametov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute); Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editor in Chief of the Issue:

Igor S. Yavelov, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (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 Rheumatology (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

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

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

I.A. Apolikhina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kulakov National medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

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

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

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

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

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

A.A. 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 Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

A.A. Erovenchenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute) (Moscow, Russia) (*Infectious Diseases*)

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) (*Dermatovenereology*)

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

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

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

A.I. Kryukov, Dr. Sci., Prof., Sverzhvskiy 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.A. Loskutov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Ophthalmology Department, Head of the Department of Ophthalmology and Optometry, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov (Moscow, Russia) (*Ophthalmology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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*)

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

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

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

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

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

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

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*)

Содержание

Новости. Открытия и события 8

Артериальная гипертензия

Полякова О.А., Остроумова О.Д.

Особенности ведения пациентов с кардиометаболическим фенотипом полиморбидности: фокус на эффективность и безопасность бисопролола 11

Шаронова Л.А., Булгакова С.В., Долгих Ю.А., Косарева О.В.

Проблемы диагностики вторичных артериальных гипертензий надпочечникового генеза 23

Дислипидемия

Гиляревский С.Р.

Изменение представлений о роли комбинированной терапии статином и фибратом у пациентов с гипертриглицеридемией. 33

Антитромботическая терапия

Панченко Е.П.

Апиксабан у больных фибрилляцией предсердий с острым коронарным синдромом и при плановом чрескожном коронарном вмешательстве: что добавили к нашим представлениям субанализы исследования AUGUSTUS? 41

Мазур Е.С., Мазур В.В., Баженов Н.Д., Орлов Ю.А.

Предикторы предсердного тромбоза при персистирующей неклапанной фибрилляции предсердий. 46

Салухов В.В., Гаврилов Е.К., Варавин Н.А., Капустин С.И., Бардакова Д.А.

Роль наследственных тромбофилий в развитии венозных тромбозов при боевой огнестрельной травме 54

Коморбидный пациент

Трухан Д.И., Давыдов Е.Л., Шевченко Г.Ю.

Контроль гликемии у коморбидных пациентов – важный компонент в профилактике прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. 60

Александров В.А.

Метаболический синдром: перспективы использования ангиопозитин-подобных белков 3-го и 4-го типа для диагностики метаболических нарушений 68

Арефьева А.Н., Банко В.В., Садовских М.О., Носков С.М.

Первый гибридный препарат семаглутида в Российской Федерации: результаты открытого рандомизированного исследования фармакокинетики. 77

Горбань В.В., Горбань Е.В., Манто В.С., Свистун О.В.

Влияние висцерального жира на кардиореспираторный гомеостаз в зависимости от пола, возраста и наличия артериальной гипертензии 84

Трухан Д.И.

Амиодарон-индуцированное поражение кожи: в фокусе синдром синего человека 92

Стаценко М.Е., Стрельцова А.М.

Мочевая кислота как предиктор развития неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с артериальной гипертензией. 101

Хирургия

Рахими Н.А., Константинова Е.В., Великоцкий А.А., Площенков Е.В., Светлова О.Н., Нестеров А.П.

Польза и риски реваскуляризации у пациента с ишемической болезнью сердца старческого возраста: есть ли оптимальный выбор? 108

Семиголовский Н.Ю., Симутис И.С., Мазуренко С.О., Никольская Е.М., Мазуренко М.С.

Гемоперикард после стентирования коронарных артерий: клинические наблюдения и обзор литературы 117

Инструментальные методы исследования

Тарадин Г.Г., Игнатенко Г.А., Ракитская И.В.

Роль эхокардиографии в ведении пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (обзор литературы) 128

COVID-19

Змитрукевич А.С., Мамедова А.Е., Резник Е.В.

Сердечно-сосудистые осложнения в контексте COVID-19: нарушения ритма сердца. 138

Практика

Насонова С.Н., Чайковская О.Я., Шошина А.А., Осмоловская Ю.Ф., Жиров И.В., Терещенко С.Н.

Особенности лечения транстиретиновой амилоидной кардиомиопатии: клинический случай. 148

Черных Н.Ю., Тарасова А.А., Грознова О.С.

Гипертрофия и деформация миокарда левого желудочка у детей с гипертрофической кардиомиопатией 154

Давыдов В.В., Арехина Е.А.

Влияние острого повреждения почек на темп диуреза и уровень натрия у кардиологических больных 162

Федина Л.В., Сычев И.Н., Денисенко Н.П., Абдуллаев Ш.П., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А.

Антикоагулянтная терапия апиксабаном на основе фармакогенетического подхода: курс на безопасность 171

Леонова М.В.

Эффективность применения сакубитрила / валсартана в лечении хронической сердечной недостаточности: обновленный обзор 178

Content

News, discoveries and events 8

Arterial hypertension

Polyakova O.A., Ostroumova O.D.
Features of management of patients
with cardiometabolic polymorbidity phenotype:
focus on the efficacy and safety of bisoprolol 11

**Sharonova L.A., Bulgakova S.V., Dolgikh Yu.A.,
Kosareva O.V.**
Problems in the diagnosis of secondary arterial
hypertension of adrenal origin 23

Dyslipidemia

Gilyarevskiy S.R.
Changing perceptions about the role of combination
therapy with statin and fibrate in patients
with hypertriglyceridemia. 33

Antithrombotic therapy

Panchenko E.P.
Apixaban in patients with atrial fibrillation
and acute coronary syndrome in elective
percutaneous coronary intervention: what did
the subgroup analysis of the AUGUSTUS trial
add to our understanding? 41

Mazur E.S., Mazur V.V., Bazhenov N.D., Orlov Yu.A.
Predictors of atrial thrombosis of persistent
nonvalvular atrial fibrillation. 46

**Salukhov V.V., Gavrilov E.K., Varavin N.A., Kapustin S.I.,
Bardakova D.A.**
The role of hereditary thrombophilia
in the development of venous thrombosis
in combat trauma. 54

Comorbid patient

Trukhan D.I., Davidov E.L., Shevchenko G.Yu.
Glycaemic control in comorbid patients: an important
element of CVD progression prevention 60

Aleksandrov V.A.
Metabolic syndrome: prospects for the use
of angiotensin-like proteins type 3 and 4
for the diagnosis of metabolic disorders. 68

Arefeva A.N., Banko V.V., Sadovskikh M.O., Noskov S.M.
Pharmacokinetics of first semaglutin hybrid drug
in Russian Federation: results of open-label
randomized clinical trial. 77

Gorban V.V., Gorban E.V., Manto V.S., Svistun O.V.
Influence of visceral fat on cardio-respiratory
homeostasis depending on sex, age and presence
of arterial hypertension. 84

Trukhan D.I.
Amiodaron-induced skin lesion: focus on blue man
syndrome 92

Statsenko M.E., Streltsova A.M.
Uric acid as a predictor of the development
of non-alcoholic fatty liver disease in patients
with arterial hypertension 101

Surgery

**Rakhimi N.A., Konstantinova E.V., Velikotskiy A.A.,
Plushchenkov E.V., Svetlova O.N., Nesterov A.P.**
Benefits and risks of revascularization
in senile coronary artery disease patients:
is there any optimal choice? 108

**Semigolovskii N.Yu., Simutis I.S., Mazurenko S.O.,
Nikolskaya E.M., Mazurenko M.O.**
Hemopericardium after coronary artery stenting:
clinical observations and literature review. 117

Instrumental methods of diagnosis

Taradin G.G., Ignatenko G.A., Rakitskaya I.V.
The role of echocardiography in management of patients
with hypertrophic cardiomyopathy (review) 128

COVID-19

Zmitrukevich A.S., Mamedova A.E., Reznik E.V.
Cardiovascular complications in the context
of COVID-19: arrhythmias 138

Practice

**Nasonova S.N., Chaikovskaya O.Ya., Shoshina A.A.,
Osmolovskaya Yu.F., Zhiron I.V., Tereshchenko S.N.**
Features of treatment of transthyretin amyloid
cardiomyopathy: clinical case 148

Chernykh N.Yu., Tarasova A.A., Groznova O.S.
Left ventricular myocardial hypertrophy
and strain changes in children with hypertrophic
cardiomyopathy. 154

Davydov V.V., Arechina E.L.
Influence of acute kidney injury on the urine
volume and sodium level in cardiac patients. 162

**Fedina L.V., Sychev I.N., Denisenko N.P., Abdullaev S.P.,
Mirzaev K.B., Sychev D.A.**
Anticoagulant therapy with apixaban based on
a pharmacogenetic approach: a course to safety. 171

Leonova M.V.
Efficacy of sacubitril / valsartan in the treatment
of chronic heart failure: an updated review 178

Особенности ведения пациентов с кардиометаболическим фенотипом полиморбидности: фокус на эффективность и безопасность бисопролола

О.А. Полякова[✉], <https://orcid.org/0000-0003-0491-8823>, docpolyakova.olga@gmail.com

О.Д. Остроумова, <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>, ostroumova.olga@mail.ru

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

Резюме

Наличие сочетанных хронических неинфекционных заболеваний ассоциировано со снижением качества жизни и увеличением риска развития ранней инвалидизации и смертности населения. Сосуществование у пациента двух и более заболеваний одновременно определяется термином «полиморбидность». В настоящее время отмечается рост полиморбидной патологии среди не только пожилых пациентов, но и лиц молодого и среднего возраста, что влечет за собой значимые затраты на здравоохранение и в целом отрицательно сказывается на экономике страны. Поэтому проблема полиморбидности и ведения таких пациентов в реальной клинической практике является актуальной и ключевой в сфере общественного здравоохранения. По данным крупных зарубежных и отечественных исследований самым распространенным фенотипом полиморбидности является кардиометаболический. Учитывая, что в нашей стране практически каждый второй больной артериальной гипертензией имеет метаболические нарушения и, следовательно, полиморбидную патологию, подходы к ведению таких пациентов должны быть персонализированы уже с момента начала медикаментозной терапии. В связи с этим в настоящем обзоре рассмотрены некоторые ключевые патофизиологические механизмы связи между артериальной гипертензией и метаболическими нарушениями, возникающими у пациентов с кардиометаболическим фенотипом полиморбидности, и представлены особенности антигипертензивной терапии, в частности, более подробно описан класс β -блокаторов, имеющих в данном случае патогенетическую обоснованность применения. Также представлен обзор имеющихся данных клинических испытаний, касающихся эффектов высокоселективного β -адреноблокатора бисопролола у пациентов с артериальной гипертензией, подчеркнуто его влияние на метаболический статус и значение для комплексного клинического ведения.

Ключевые слова: коморбидность, мультиморбидность, артериальная гипертензия, метаболические нарушения, β -блокаторы

Для цитирования: Полякова ОА, Остроумова ОД. Особенности ведения пациентов с кардиометаболическим фенотипом полиморбидности: фокус на эффективность и безопасность бисопролола. *Медицинский совет*. 2023;17(16):11–20. <https://doi.org/10.21518/ms2023-220>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of management of patients with cardiometabolic polymorbidity phenotype: focus on the efficacy and safety of bisoprolol

Olga A. Polyakova[✉], <https://orcid.org/0000-0003-0491-8823>, docpolyakova.olga@gmail.com

Olga D. Ostroumova, <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>, ostroumova.olga@mail.ru

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

Abstract

The presence of coexisting chronic non-infectious diseases is associated with reduced quality of life and increased risk of early disability and mortality. The coexistence of two or more diseases in a patient is defined by the term polymorbidity. Currently, there is an increase in polymorbid pathology not only among elderly patients, but also among young and middle-aged people, which entails significant health care costs and has a negative impact on the economy of the country as a whole. Therefore, the problem of polymorbidity and the management of such patients in real clinical practice is urgent and key in the field of public health. According to major foreign and domestic studies, the most common polymorbidity phenotype is the cardiometabolic phenotype. Taking into account the fact that in our country almost every second patient with arterial hypertension has metabolic disorders and, therefore, polymorbid pathology, approaches to the management of such patients should be personalized already from the beginning of drug therapy. In this regard, this review reviews some key pathophysiological mechanisms of the relationship between arterial hypertension and metabolic disturbances occurring in patients with the cardiometabolic phenotype of polymorbidity, presents features of antihypertensive therapy in such patients, in particular, describes in more detail the class of beta-blockers with pathogenetic validity of use in this case. Also, a review of the available clinical trial data concerning the effects of the highly selective beta-adrenoblocker bisoprolol in patients with arterial hypertension is presented, emphasizing its effect on metabolic status and its importance for comprehensive clinical management.

Keywords: comorbidity, multimorbidity, arterial hypertension, metabolic disorders, beta-blockers

For citation: Polyakova OA, Ostroumova OD. Features of management of patients with cardiometabolic polymorbidity phenotype: focus on the efficacy and safety of bisoprolol. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(16):11–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-220>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гиподинамия, переизбыток, хроническое воздействие различных стрессовых факторов, включая информационную перегрузку, изменения режима труда и отдыха и др., а также увеличение продолжительности жизни современного человека привели к тому, что в настоящее время число полиморбидных пациентов, имеющих несколько заболеваний одновременно, значительно увеличилось [1–3]. При этом рост полиморбидной патологии отмечается среди не только пожилых пациентов, но и лиц молодого и среднего возраста, что влечет за собой значимые затраты на здравоохранение и отрицательно сказывается на экономике страны в целом [2, 3]. Также установлено, что наличие сочетанных хронических неинфекционных заболеваний ассоциировано со снижением качества жизни и увеличением риска развития ранней инвалидизации и смертности населения [4–7]. В связи с этим проблема полиморбидности и ведения таких пациентов в реальной клинической практике является актуальной и ключевой в сфере общественного здравоохранения.

Согласно данным крупного систематического обзора, включающего информацию о более чем 70 млн пациентов из 12 стран мира, самым распространенным фенотипом полиморбидности явился кардиометаболический, включающий сочетание сердечно-сосудистых и метаболических состояний [8]. В Российской Федерации получены аналогичные результаты. Так, например, в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ) показано, что среди пациентов с артериальной гипертензией (АГ) (41,6% от общего числа участников исследования; средний возраст $51,9 \pm 9,7$ года) наблюдалась высокая частота встречаемости нарушения липидного и углеводного обмена: 77,7; 75,2; 40,7 и 26,8% пациентов с АГ имели повышение уровня общего холестерина (ОХ) сыворотки крови выше 4,9 ммоль/л, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) выше 3,0 ммоль/л, триглицеридов (ТГ) выше 1,7 ммоль/л и снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ниже 1,0 для мужчин и 1,2 ммоль/л для женщин соответственно; 66,2% пациентов с АГ без сахарного диабета (СД) имели уровень глюкозы плазмы крови натощак 5,6 ммоль/л и выше, а у пациентов с СД в 81,0% случаев регистрировалась сопутствующая АГ [9]. При этом следует отметить, что более 50% пациентов с АГ имели сочетание двух и более факторов сердечно-сосудистого риска [10]. По данным Национального регистра АГ среди пациентов с АГ

со средним возрастом $62,7 \pm 12,5$ года распространенность гиперхолестеринемии составила 64, гипергликемии натощак – 20,2, избыточной массы тела – 41,7–47,1, абдоминального ожирения – 44,2, ожирения разной степени – 28,8–42,6 и СД – 12,1–17,8% [11]. Таким образом, у пациентов с АГ наблюдается высокая распространенность метаболических нарушений. При этом, с другой стороны, наряду с такими метаболическими факторами сердечно-сосудистого риска, как инсулинорезистентность, гипергликемия и дислипидемия, АГ также включена в число критериев метаболического синдрома, встречаемость которого (по данным ЭССЕ-РФ) у лиц в возрасте 25–64 года составляет около 44%, причем у женщин он отмечается в 2,5 раза чаще, и с возрастом число таких пациентов увеличивается [12].

Учитывая, что в нашей стране практически каждый второй больной АГ имеет метаболические нарушения и, следовательно, полиморбидную патологию, подходы к ведению таких пациентов должны быть персонализированы уже с момента начала медикаментозной терапии.

За последние несколько лет многие классы антигипертензивных препаратов использовались для контроля артериального давления (АД) у пациентов с АГ. Метаболические эффекты этих антигипертензивных средств следует рассматривать с целью улучшения долгосрочного прогноза. Неблагоприятные метаболические эффекты некоторых антигипертензивных препаратов, таких как неселективные β -адреноблокаторы, могут перекрывать их благотворное действие на снижение АД. Следовательно, выбранное антигипертензивное лечение должно обеспечивать преимущества, выходящие за рамки контроля АД, избегая при этом побочных эффектов, которые могли бы оказать прогностическое влияние.

В данной обзорной статье рассмотрены некоторые ключевые патофизиологические механизмы связи между АГ и метаболическими нарушениями, возникающими у пациентов с кардиометаболическим фенотипом полиморбидности, представлены особенности антигипертензивной терапии таких пациентов, в частности, более подробно описан класс β -блокаторов, имеющих патогенетическую обоснованность применения в данном случае. Также представлен обзор имеющихся данных клинических испытаний, касающихся эффектов высокоселективного β -адреноблокатора бисопролола у пациентов с АГ, подчеркнуто его влияние на метаболический статус и значение для комплексного клинического ведения.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СВЯЗИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

АГ часто ассоциируется с нарушением метаболизма глюкозы и чувствительности тканей к инсулину. Существует множество опубликованных данных, касающихся гипертонии и инсулинорезистентности и их комбинации, которая часто приводит к повышенному риску СД 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Ангиотензин, который может быть сверхактивирован при АГ, способствует дисфункции β -клеток и оказывает пагубное влияние на секрецию инсулина [12]. Клинические исследования показали, что примерно у 50% людей с повышенным АД также наблюдается резистентность к инсулину [13]. Инсулинорезистентность, в свою очередь, может привести к предиабету и СД [14].

Инсулин – важный гормон, который играет решающую роль в регуляции уровня глюкозы, липидного обмена и накопления энергии. Инсулин обладает сложным сосудистым действием, оказывая как положительные, так и отрицательные эффекты на сосудистую стенку. Протективные эффекты инсулина, такие как вазодилатация, опосредуются NO-зависимыми механизмами в эндотелии, в то время как отрицательные эффекты, такие как вазоконстрикция, пролиферация клеток гладкой мускулатуры сосудов и провоспалительная активность, опосредуются через митоген-активируемую протеинкиназу [15]. В условиях инсулинорезистентности стимулируемый инсулином NO-путь избирательно нарушается, а путь митоген-активируемой протеинкиназы сверхактивируется [16, 17]. Это приводит к увеличению количества провоспалительных цитокинов, задержке натрия и воды, вазоконстрикции и, наконец, повышению АД. Опосредованное инсулином поглощение глюкозы связано с NO-зависимой вазодилатацией, поскольку они имеют сходные сигнальные пути [18].

Инсулинорезистентность повышает активность β -клеток поджелудочной железы, это приводит к гиперинсулинемии, которая вызывает нарушение толерантности к глюкозе, гипергликемию и явный диабет. Сообщалось о связи между гиперинсулинемией и АГ у лиц как с ожирением, так и без него [19]. Инсулин активирует симпатическую нервную систему (СНС), увеличивает реабсорбцию натрия в почечных канальцах, изменяет транспорт ионов, усиливает реабсорбцию натрия почками и вызывает гипертрофию гладкой мускулатуры сосудов [20]. Активация СНС, по-видимому, является общим патофизиологическим путем, связывающим инсулинорезистентность и гипертонию. В физиологических условиях инсулин стимулирует выработку NO и вазорелаксацию. Напротив, при инсулинорезистентных состояниях стимулируемый инсулином NO-путь нарушается, и компенсаторная гиперинсулинемия может активировать воспаление и вазоконстрикцию. СД и гипертония имеют общие пути, такие как гиперактивация СНС, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), окислительный стресс и адипокины, которые играют фундаментальную роль в патофизиологии сосудов [21].

ОСОБЕННОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИМ ФЕНОТИПОМ ПОЛИМОРБИДНОСТИ

К антигипертензивным препаратам, применяемым для лечения пациентов с АГ и метаболическими нарушениями, предъявляются особые требования: эффективное снижение АД и его контроль на протяжении суток, отсутствие неблагоприятных эффектов на метаболический статус (углеводный, липидный и пуриновый обмен), органопротективное действие, положительное влияние на прогноз и снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений [12].

В настоящее время для лечения АГ рекомендованы 5 основных классов антигипертензивных препаратов:

- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ);
- блокаторы рецепторов ангиотензина II;
- блокаторы кальциевых каналов;
- диуретики;
- β -блокаторы [12].

При этом различные классы антигипертензивных препаратов оказывают различное воздействие на метаболический статус и гомеостаз глюкозы. Например, блокаторы кальциевых каналов, как правило, не оказывают отрицательного влияния на метаболизм глюкозы, блокаторы рецепторов ангиотензина II и иАПФ улучшают метаболизм глюкозы, а диуретики (за исключением индапамида) связаны с нарушением метаболизма глюкозы [22].

β -Блокаторы – широко используемые лекарственные средства для лечения и профилактики многих ССЗ, которые по предотвращению риска развития сердечно-сосудистых осложнений не уступают иАПФ и антагонистам кальция [12]. Применение β -блокаторов для лечения пациентов с АГ и метаболическими нарушениями патогенетически обосновано, поскольку эти препараты снижают тонус СНС и уменьшают тахикардию, наблюдаемую у 1/3 таких пациентов [12]. β -Блокаторы урежают частоту сердечных сокращений, проявляют антиаритмические эффекты, снижают выраженность гипертрофии левого желудочка и не влияют на водно-электролитный баланс [12]. В таких клинических ситуациях, как, например, стенокардия, сердечная недостаточность, если необходим контроль частоты сердечных сокращений у пациентов с АГ (даже в случае неосложненной АГ), β -блокаторы могут быть назначены на любом этапе терапии в комбинации с блокаторами РААС [12]. При наличии у пациента с АГ СД 2-го типа или нарушенной толерантности к глюкозе β -блокаторы, согласно современным рекомендациям, также назначаются в комбинации с блокаторами РААС [12].

Однако, несмотря на подтверждающие факты и рекомендации, назначение β -блокаторов пациентам с кардио-метаболическим фенотипом полиморбидности, в частности с ССЗ и СД и особенно с тяжелым течением СД и высоким риском его развития, которые могут получить наибольшую пользу от соответствующей терапии, до сих пор ограничено [23, 24]. Вероятно, это связано

с опасением возможного развития, ухудшения метаболических нарушений, способных увеличить риск развития СД и ухудшить течение заболевания при его исходном наличии у пациента, на фоне терапии β -блокаторами. Кроме того, имеются сведения, что лечение β -блокаторами (в большей степени неселективными) ассоциировано с повышенным риском возникновения гипогликемии у пациентов с СД или без него [25]. Гипогликемии чаще возникают при пероральном применении β -блокаторов, однако описаны случаи возникновения гипогликемии и на фоне их местного применения (например, в составе глазных капель) [26].

Существует два аспекта возникновения гипогликемии при приеме β -блокаторов. Одним из них является маскирование β -блокаторами признаков и симптомов гипогликемии (тремор и сердцебиение, голод, раздражительность и путаница сознания отсутствуют, поэтому пациент не может быстро оценить ситуацию и принять меры) [27]. У пациентов, получающих β -блокаторы, единственным признаком гипогликемии в таком случае может оказаться повышенное потоотделение¹ [28, 29]. Другой механизм – это прямое потенцирование эффектов инсулина, что выражается увеличением использования глюкозы на периферии и ингибированием липолиза. Кроме того, у пациентов, получающих β -блокаторы, снижается нормальный физиологический ответ на гипогликемию, в частности снижаются скорости гликогенолиза и глюконеогенеза [26], чему способствует нарушение симпатической регуляции [28, 30]. Пациенты с наиболее тяжелой гипогликемией при использовании β -блокаторов чаще всего имеют печеночную и (или) почечную недостаточность, могут находиться на гемодиализе. Также наиболее тяжело гипогликемия протекает у пациентов с СД 1-го типа². Риск длительной гипогликемии предположительно был выше при применении неселективных β -блокаторов у пациентов, использующих инсулин или препараты сульфонилмочевины [31, 32]. Однако не было выявлено существенной разницы в риске гипогликемии при использовании β -блокаторов в когорте 13 559 пожилых пациентов с СД по сравнению с пациентами без терапии β -блокаторами [31, 32]. При этом следует отметить, что была зарегистрирована тенденция к метаболической нейтральности в пользу кардиоселективных β -блокаторов по сравнению с неселективными представителями класса [31, 32].

Следует отметить, что несмотря на то что имеются многочисленные сообщения о развитии гипогликемии на фоне лечения β -блокаторами, достоверность этой причинно-следственной связи низкая [25]. Использование селективных β -блокаторов, таких как, например, бисопролол, снижает риск возникновения гипогликемии, и именно им следует отдавать предпочтение при выборе препарата внутри класса β -блокаторов, особенно у пациентов с СД.

Действительно, по фармакодинамике и клиническим эффектам β -блокаторы значительно отличаются друг

от друга, поскольку стимуляция β_1 - и β_2 -адренорецепторов дает различные физиологические эффекты [33]. При этом значительная часть нежелательных реакций β -блокаторов обусловлена их влиянием на β_2 -адренорецепторы, что преимущественно свойственно неселективным β -блокаторам [34].

Неселективные β -блокаторы (например, пропранолол) негативно влияют на углеводный и липидный обмен [34]. Метаболические изменения включают повышение уровня сахара в крови и гликированного гемоглобина (HbA1c), ухудшение чувствительности тканей к инсулину и повышение уровня ТГ [35]. Среди механизмов развития гипергликемии на фоне применения неселективных β -блокаторов выделяют уменьшение первой фазы секреции инсулина, нарушение секреции инсулина β -клетками и клиренса инсулина, а также ухудшение периферического кровотока и увеличение массы тела, что негативно сказывается на липидном и углеводном обмене и служит дополнительным фактором риска развития гипергликемии и СД [34].

Хотя неселективные β -блокаторы могут вызывать ухудшение метаболических параметров, эти нарушения наблюдаются в гораздо меньшей степени при использовании β_1 -селективных агентов. Так, в клинических рекомендациях Российского медицинского общества по АГ «Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом 2-го типа» (2020) [12] отмечено, что имеются убедительные доказательства того, что современные высокоселективные β -блокаторы (в частности, бисопролол), в отличие от неселективных представителей этого класса, не оказывают выраженного негативного влияния на углеводный, липидный и пуриновый обмен, не индуцируют прибавку массы тела и не усиливают инсулинорезистентность.

Особенностью кардиоселективных β -блокаторов (в частности, бисопролола) по сравнению с неселективными (например, пропранололом) является значительно более сильное сродство к β_1 -адренорецепторам сердца, чем к β_2 -адренорецепторам, расположенным в различных органах и тканях, в том числе и в поджелудочной железе. Вместе с тем следует отметить, что многие селективные β_1 -адреноблокаторы утрачивают свою селективность при их применении в высоких дозах, и в таких ситуациях проявляется их антагонизм в отношении не только β_1 -, но и β_2 -адренорецепторов [33]. Применение таких β -блокаторов в высоких дозах, особенно у пациентов из групп риска (пациенты с метаболическим синдромом, предиабетом и т. п.) обуславливает развитие гипергликемии и повышение риска развития СД за счет блокады β_2 -адренорецепторов поджелудочной железы и торможения высвобождения инсулина [36]. Поэтому при выборе β -блокатора для лечения пациентов с кардиометаболическим фенотипом полиморбидности необходимо обращать внимание не только на наличие селективности к β_1 -адренорецепторам, но и на ее степень.

Степень кардиоселективности неодинакова у различных препаратов [33]. Индекс $ci/b1$ к $ci/b2$,

¹ InnoPran XL® (propranolol hydrochloride) Extended Release Capsules. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021438s013s0141b1.pdf.

² Там же.

характеризующий степень кардиоселективности, составляет 1,8 : 1 для неселективного β -блокатора пропранолола, 1 : 35 для атенолола и бетаксолола, 1 : 20 для метопролола и 1 : 75 для бисопролола [37]. Следовательно, кардиоселективность – одна из основных клинически значимых фармакокинетических характеристик β_1 -адреноблокаторов, обуславливающих безопасность препаратов этого класса. Чем выше степень кардиоселективности, тем меньше риск развития ряда нежелательных реакций β -блокаторов, включая негативное влияние на углеводный и липидный обмен и др.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ БИСОПРОЛОЛА У ПАЦИЕНТОВ С КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИМ ФЕНОТИПОМ ПОЛИМОРБИДНОСТИ

За последние годы были созданы β -блокаторы с очень высокой селективностью, способные блокировать в достаточных терапевтических дозах только β_1 -адренорецепторы. Высокоселективные β_1 -адреноблокаторы практически лишены тех нежелательных реакций, которые ограничивали широкое применение данного класса препаратов у пациентов с нарушением углеводного обмена. Одним из таких современных высокоселективных препаратов является бисопролол.

Бисопролол – липо-гидрофильный (амфифильный) β -блокатор (т. е. растворяется как в жирах, так и в воде), обладающий кардиопротективными эффектами. После приема бисопролола его действие сохраняется на протяжении 24 ч и более, что позволяет эффективно контролировать уровень АД и частоту сердечных сокращений на протяжении суток, а также предотвращать избыточный подъем АД в утренние часы и таким образом препятствовать развитию сердечно-сосудистых осложнений [38]. Гипотензивный эффект бисопролола зависит от дозы (по мере увеличения дозы от 5 до 10 мг и далее до 20 мг наступает выраженное снижение как систолического, так и диастолического АД) и длительности приема, достигая максимума к 12-й неделе терапии [38]. Благодаря своему пролонгированному действию бисопролол можно

назначать один раз в день, что значительно повышает комплаенс пациентов к терапии [38].

В целом ряде плацебо-контролируемых исследований было установлено, что высокоселективный β_1 -адреноблокатор оригинальный препарат бисопролола Конкор® не оказывает негативного влияния на углеводный обмен: на фоне его применения не наблюдалось пролонгирования гипогликемических состояний, повышения уровней глюкозы, HbA1c и глюкозурии [38–40]. Результаты этих исследований позволяют сделать вывод о том, что бисопролол безопасен для лечения пациентов с кардиометаболическим фенотипом полиморбидности, в особенности имеющих нарушения углеводного обмена [12, 36].

Так, одна из подобных работ была выполнена на базе Российского кардиологического научно-производственного комплекса группой ученых под руководством академика РАН, профессора И.Е. Чазовой [41]. Целью исследования было изучение влияния монотерапии бисопрололом (Конкор®) в течение 12 нед. на показатели суточного мониторирования АД, углеводного и липидного обмена, чувствительность тканей к инсулину и перфузию головного мозга у больных АГ 1-й и 2-й степени в сочетании с метаболическим синдромом. В исследовании приняли участие 30 пациентов с АГ 1-й или 2-й степени и метаболическим синдромом (18 женщин и 12 мужчин, средний возраст $39,7 \pm 5,9$ года), у 22 из 30 пациентов имело место нарушение толерантности к глюкозе. У 17 пациентов антигипертензивная терапия ранее не применялась, остальные лечились нерегулярно. Бисопролол (Конкор®) назначали в дозе 5 мг 1 раз в сутки. В ходе исследования установлено, что монотерапия бисопрололом способствовала статистически значимому снижению среднего АД (динамика значений показателей суточного мониторирования АД представлена в *таблице*). Статистически значимо снизились показатели нагрузки давлением (индекс времени и индекс площади в дневные и ночные часы), вариабельность систолического и диастолического АД в дневные часы, статистически значимо увеличилась степень ночного снижения АД. Таким образом, если исходно у большинства пациентов недостаточно снижалось АД в ночное время

● **Таблица.** Влияния монотерапии бисопрололом (Конкор®) на показатели суточного мониторирования артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией 1–2-й степени и метаболическим синдромом (адаптировано из [41])

● **Table.** Effect of bisoprolol (Concor®) monotherapy on 24-hour BP monitoring parameters in patients with stage 1–2 hypertension and metabolic syndrome (adapted from [41])

Показатель	Исходно, мм рт. ст.	Через 12 недель, мм рт. ст.	Δ , мм рт. ст.
Среднее САД в ночное время	$116,8 \pm 12,0$	$106,0 \pm 9,3$	$-10,8 \pm 3,9$
Среднее ДАД в ночное время	$67,0 \pm 11,5$	$60,6 \pm 6,5$	$-7,6 \pm 5,1$
Мах САД в ночное время	$141,8 \pm 12,5$	$128,0 \pm 12,3$	$-13,2 \pm 0,2$
Мах ДАД в ночное время	$90,6 \pm 16,7$	$68,6 \pm 6,5$	$-22,0 \pm 10,2$
Мах САД в дневное время	$163,8 \pm 10,2$	$157,9 \pm 19,7$	$-6,1 \pm 9,3$
Мах ДАД в дневное время	$108,4 \pm 15,3$	$95,8 \pm 8,8$	$-13,4 \pm 7,5$

Примечание. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; Мах САД/ДАД – максимальное систолическое/диастолическое артериальное давление; Δ – разница между значением показателя в динамике и исходным значением.

(англ. non-dipper), то на фоне монотерапии бисопрололом степень ночного снижения АД стала соответствовать норме (англ. dipper) [41].

При этом крайне важно, что не было отмечено статистически значимой динамики показателей глюкозы крови натощак и постприандиальной глюкозы – $6,3 \pm 0,8$ и $6,21 \pm 0,5$; $8,9 \pm 1,6$ и $9,1 \pm 1,7$ ммоль/л соответственно [41]. Уровень инсулина натощак и показатель чувствительности тканей к инсулину (гликемический индекс) также не изменились: исходно – $89,45 \pm 6,47$ и $92,37 \pm 5,98$ мкМЕ/мл, через 12 нед. лечения – $0,41 \pm 0,03$ и $0,43 \pm 0,01$ мкМЕ/мл соответственно. На фоне приема бисопролола масса тела и окружность талии статистически значимо не менялись. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о том, что метаболически нейтральное действие бисопролола позволяет рекомендовать его пациентам с сопутствующими нарушениями углеводного и липидного обмена [41].

Целью исследования В.А. Невзоровой и др. [42] стала оценка эффективности лечения АГ при метаболическом синдроме β_1 -адреноблокатором бисопрололом (Конкор®) и его комбинацией с метформином. В исследовании участвовали 20 чел. (12 женщин и 8 мужчин) в возрасте от 47 до 69 лет (средний возраст составил $55,3 \pm 2,2$ года) с АГ 2-й степени (среднее систолическое АД – $151,5 \pm 5,3$ мм рт. ст., диастолическое АД – $93,75 \pm 3,6$ мм рт. ст.). Все пациенты имели повышенный индекс массы тела (в среднем $32,1 \pm 2,7$ кг/м²), средний исходный уровень глюкозы венозной крови составлял $6,6 \pm 0,8$ ммоль/л. Все пациенты были разделены на 2 группы по 10 человек в каждой. Пациенты 1-й группы принимали в качестве монотерапии высокоселективный β_1 -адреноблокатор бисопролол (Конкор®) в стартовой дозе 2,5 мг/сут, которую при необходимости титровали до 10 мг/сут. Пациенты 2-й группы также получали бисопролол в дозе 2,5–10 мг/сут в зависимости от уровня АД, но в комбинации с метформином (Глюкофаж®), начальная доза которого составляла 850 мг/сут, а через 2 нед. ее увеличивали до 850 мг 2 раза в день. Титрование доз бисопролола проводили индивидуально для каждого пациента, средняя суточная доза составила 5 мг. Продолжительность наблюдения – 24 нед. Согласно полученным результатам, в конце периода наблюдения АД снизилось до целевого уровня в обеих группах: систолическое АД у пациентов, лечившихся только бисопрололом, составило $124,1 \pm 9,8$ мм рт. ст., диастолическое АД – $80,1 \pm 7,3$ мм рт. ст., систолическое АД у пациентов в группе комбинированной терапии достигло $125,1 \pm 8,8$ мм рт. ст., а диастолическое АД – $79,0 \pm 7,4$ мм рт. ст. В группе монотерапии бисопрололом произошло снижение содержания инсулина (исходно $12,34 \pm 2,5$ мкЕ/л, через 24 нед. – $9,86 \pm 1,7$ мкЕ/л). Полученные результаты позволили авторам сделать выводы о высокой антигипертензивной эффективности бисопролола у пациентов с АГ и метаболическим синдромом, о метаболической нейтральности препарата в отношении углеводного обмена у данной категории пациентов [42].

В исследовании Е.А. Pavlyuk et al. [43] сравнению подлежало влияние трех β -блокаторов (атенолола, карведилола и бисопролола) на параметры углеводного и липидного обмена у лиц с АГ и метаболическим синдромом. В этом исследовании приняли участие 98 пациентов (средний возраст составил $50,1 \pm 1,2$ года, индекс массы тела – $32,3 \pm 0,35$ кг/м², исходное АД – $164,3 \pm 1,4$ и $92,3 \pm 0,9$ мм рт. ст.). Все пациенты были разделены на 3 группы: в 1-й группе получали карведилол в дозе 12,5–25 мг 2 раза в сутки, во 2-й назначили атенолол в дозе 50–100 мг 1 раз в сутки, в 3-й – бисопролол в дозе 5–10 мг 1 раз в сутки. Период наблюдения составил 4 мес. В результате авторы зафиксировали одинаково эффективное снижение АД во всех трех группах, однако влияние трех β -блокаторов на метаболические параметры существенно и принципиально различалось. Так, на фоне лечения атенололом отмечено значительное увеличение уровня глюкозы натощак – на 74,5%, а также через 2 ч после перорального приема 75 г глюкозы – на 17%. В то же время на фоне терапии бисопрололом снизились уровни глюкозы крови натощак (на 5,6%) и инсулина натощак (на 11%). Заслуживает особого внимания то, что в группе бисопролола отмечено достоверное улучшение чувствительности тканей к инсулину: индекс HOMA (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – гомеостатическая модель оценки резистентности к инсулину) статистически значимо снизился на 17,4%. В группе карведилола показатели глюкозы не изменились, уровень инсулина натощак и индекс HOMA снизились. В заключение авторы подчеркивают важность для пациентов с АГ и метаболическим синдромом таких свойств бисопролола, как высокая антигипертензивная эффективность и благоприятный метаболический профиль [43].

В другом, менее крупном исследовании, проведенном в Японии, изучалось долгосрочное (24 нед.) влияние терапии бисопрололом на уровень АД и метаболизм глюкозы у пациентов с АГ 1-й и 2-й степени (средний возраст $56,8 \pm 8,8$ года) [44]. Всего включены 13 пациентов, из которых у 5 установлено наличие СД ($n = 4$) или нарушение толерантности к глюкозе ($n = 1$). Бисопролол назначался один раз в сутки в дозах 5–10 мг в течение 24 нед. В результате систолическое и диастолическое АД было статистически значимо снижено за период наблюдения (среднее систолическое АД – с $161,4 \pm 15,0$ до $139,0 \pm 18,0$ мм рт. ст. ($\Delta = -22,4 \pm 3,0$ мм рт. ст.; $p < 0,01$); среднее диастолическое АД – с $97,5 \pm 8,2$ до $75,0 \pm 14,0$ мм рт. ст. ($\Delta = -22,5 \pm 5,8$ мм рт. ст.; $p < 0,01$)), а уровень глюкозы крови и HbA1c существенно не отличался от исходных показателей: глюкоза крови натощак исходно $114,7 \pm 20,3$ мг/дл, а через 24 нед. после лечения – $107,0 \pm 13,4$ мг/дл ($p > 0,05$); HbA1c исходно $5,6 \pm 0,3\%$, а после лечения – $6,1 \pm 0,5\%$ ($p > 0,05$). При проведении теста толерантности к глюкозе в конце периода лечения было установлено, что уровни глюкозы (через 30, 60 и 120 мин исходно и в конце наблюдения: $178,5 \pm 56,5$ против $173,3 \pm 38,5$ мг/дл, $188,1 \pm 75,0$ против $183,8 \pm 60,5$ мг/дл и $147,5 \pm 64,4$

против $130,8 \pm 56,1$ мг/дл соответственно) и инсулина (через 30, 60 и 120 мин исходно и в конце наблюдения: $33,9 \pm 15,8$ против $31,2 \pm 11,8$ μ г/мл, $33,8 \pm 19,4$ против $41,5 \pm 15,9$ μ г/мл и $34,3 \pm 19,4$ против $32,5 \pm 18,3$ μ г/мл соответственно) в плазме крови после нагрузки 75 г глюкозы не отличались от их исходных уровней у пациентов как с метаболическими нарушениями, так и без них. Кроме того, исследователями в качестве показателя секреторной способности инсулина был рассчитан инсулиногенный индекс (Δ инсулин / Δ глюкоза в крови (через 30 мин)), и не было выявлено никакой существенной разницы между периодами наблюдения и лечения ($0,68 \pm 0,93$ против $0,40 \pm 0,24$). Индекс инсулиногенности не отличался до и после лечения бисопрололом как у участников с исходно нормальными показателями теста толерантности к глюкозе, так и у больных СД. Авторы пришли к выводу, что бисопролол обладает удовлетворительным гипотензивным эффектом, не оказывает негативного влияния на метаболизм глюкозы при длительном применении и поэтому является безопасным и эффективным лекарственным средством для лечения эссенциальной АГ с метаболическими нарушениями или без них [44].

В обсервационном когортном исследовании, включавшем 125 пациентов с систолической сердечной недостаточностью и СД 2-го типа, посещающих специализированное отделение сердечной недостаточности австралийской клинической больницы, оценивалось влияние селективных β_1 -адреноблокаторов – бисопролола ($n = 45$) и карведилола ($n = 80$) на гликемический контроль, измеряемый HbA1c в начале терапии и в максимальной дозе β -блокатора [45]. Первичной конечной точкой явилось изменение уровня HbA1c, а вторичными конечными точками – в частности изменение микроальбуминурии (определялось как отношение концентрации альбумина в моче к концентрации креатинина в моче, равное 30–300 мг/г) и липидного профиля (ОХ, ЛПНП, ЛПВП, ТГ). Средняя продолжительность лечения составила $1,4 \pm 1,0$ года для бисопролола и $1,9 \pm 1,1$ года для карведилола, а средняя пиковая доза – $5,8 \pm 3,0$ мг/сут для бисопролола и $26,5 \pm 21,1$ мг/сут для карведилола. Обе группы были сопоставимы по полу (большинство – мужчины: 76% в группе бисопролола и 78% в группе карведилола), функциональному классу по NYHA (New York Heart Association Class) и использованию сопутствующей терапии СД и сердечной недостаточности, включающей применение ингибиторов РААС, тиазидных диуретиков, спиронолактона и утвержденных методов лечения СД (диета, пероральные гипогликемические средства и (или) инсулин) [45]. В результате в группе бисопролола отсутствовали статистически значимые изменения в гликемическом контроле, липидном профиле и уровне микроальбуминурии до лечения и на фоне пиковой дозы бисопролола соответственно: HbA1c – $7,0 \pm 1,2\%$ против $6,9 \pm 1,3\%$ ($p = 0,92$); ОХ/ЛПВП – $3,1 \pm 1,0$ против $3,0 \pm 1,2$ ($p = 0,67$), ЛПНП/ЛПВП – $1,5 \pm 0,7$ против $1,5 \pm 1,0$ ($p = 0,83$), ТГ – $1,6 \pm 1,2$ ммоль/л против $1,5 \pm 0,9$ ммоль/л ($p = 0,52$); микроальбуминурия – $0,9 \pm 0,9$ мг/г против $0,7 \pm 1,0$ мг/г ($p = 1,00$) [45]. В группе карведилола уровень HbA1c

снизился с $7,7 \pm 1,5$ до $7,2 \pm 1,2\%$ ($p = 0,02$), однако статистически значимой разницы между изменениями этого показателя в группе карведилола и бисопролола не наблюдалось ($\Delta -0,5 \pm 1,4\%$ против $\Delta 0,2 \pm 1,3\%$; $p = 0,09$) [45]. Таким образом, применение бисопролола не ухудшало гликемический контроль, липидный профиль и статус альбуминурии у пациентов с систолической сердечной недостаточностью и СД 2-го типа.

Целью рандомизированного открытого исследования группы ученых из Китая стала оценка влияния бисопролола на метаболизм глюкозы и уровень АД у больных АГ и СД 2-го типа [46]. При этом дизайн исследования предполагал прямое сравнение эффектов бисопролола и иАПФ. В исследование были включены 92 пациента, которых после однедельного вводного периода плацебо лечили бисопрололом или каптоприлом в течение 12 нед. Основными измеряемыми параметрами явились уровни HbA1c, глюкозы крови натощак и двухчасовой постпрандиальный уровень глюкозы после стандартного ужина, а также систолическое и диастолическое АД, которые исходно, до лечения, статистически значимо не различались между группами бисопролола и каптоприла [46]. В результате в группе бисопролола до и после 12 нед. лечения показатели существенно не изменились: HbA1c – с $6,0 \pm 0,8$ до $5,7 \pm 0,9\%$ ($\Delta -0,3 \pm 0,1\%$), уровень глюкозы крови натощак – с $7,0 \pm 1,8$ до $6,8 \pm 1,6$ ммоль/л ($\Delta -0,2 \pm -0,2$ ммоль/л), двухчасовой уровень глюкозы крови после приема пищи – с $10,7 \pm 2,5$ до $10,0 \pm 2,9$ ммоль/л ($\Delta -0,7 \pm 0,4$ ммоль/л), систолическое АД – с $147,3 \pm 9,7$ до $124,8 \pm 10,6$ мм рт. ст. ($\Delta -22,5 \pm 0,9$ мм рт. ст.), диастолическое АД – с $88,3 \pm 8,9$ до $74,5 \pm 7,7$ мм рт. ст. ($\Delta -13,8 \pm -1,2$ мм рт. ст.). После приема бисопролола или каптоприла по-прежнему не было различий между этими двумя группами в HbA1c ($5,7 \pm 0,9$ против $5,7 \pm 1,1\%$, $p > 0,05$), уровне глюкозы крови натощак ($6,8 \pm 1,6$ против $6,4 \pm 2,1$ ммоль/л, $p > 0,05$), уровне глюкозы через 2 ч после приема пищи ($10,0 \pm 2,9$ против $10,2 \pm 2,9$ ммоль/л, $p > 0,05$), систолическом и диастолическом АД ($124,8 \pm 10,6$ против $126,6 \pm 7,8$ мм рт. ст. ($p > 0,05$) и $74,5 \pm 7,7$ против $77,6 \pm 7,6$ мм рт. ст. ($p = 0,05$) соответственно) [46]. Основываясь на этих результатах, авторы пришли к выводу, что бисопролол обладает удовлетворительным антигипертензивным эффектом без каких-либо побочных эффектов на метаболизм глюкозы и, следовательно, является препаратом выбора для лечения пациентов с АГ и СД 2-го типа [46].

Также следует упомянуть работу российских исследователей из Томска, которая была направлена на изучение влияния длительной (6 мес.) терапии бисопрололом (Конкор®) не только на показатели АД и метаболического статуса, но и на толщину комплекса интимомедиа внутренних сонных артерий и ранние структурные повреждения головного мозга у больных АГ и СД 2-го типа [47]. В этом открытом контролируемом исследовании принял участие 21 больной АГ и СД, средний возраст составил 50 ± 6 лет. Всем пациентам исходно и через 6 мес. терапии бисопрололом проводили

следующее лабораторное и инструментальное обследование: HbA1c, липидный профиль (ОХ, ЛПНП, ЛПВП, ТГ), суточное мониторирование АД, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и ультразвуковое исследование сонных артерий. В результате через 6 мес. было достигнуто статистически значимое снижение как офисного АД: систолическое АД – с $158,6 \pm 10,3$ до $141,6 \pm 20,4$ мм рт. ст. ($\Delta -17,0 \pm 10,1$ мм рт. ст., $p = 0,001$; диастолическое АД – с $93,3 \pm 7,3$ до $84,7 \pm 10,8$ мм рт. ст. ($\Delta -8,6 \pm 3,5$ мм рт. ст., $p = 0,003$), так и средненежного и средненочного АД по данным суточного мониторирования АД (средненежное систолическое/диастолическое АД с $146,8 \pm 12,5/99,8 \pm 9,9$ до $126,8 \pm 12,5/77,2 \pm 8,7$ мм рт. ст. ($p = 0,00001$ и $p = 0,00001$); средненочное систолическое/диастолическое АД с $133,4 \pm 13,9 / 76,9 \pm 8,8$ мм рт. ст. до $118,8 \pm 13,3 / 68,2 \pm 7,5$ мм рт. ст. ($p = 0,0001 / p = 0,0002$)) [47]. При этом целевые значения АД были достигнуты у 71% пациентов. Изменений уровня HbA1c и показателей липидного профиля на фоне длительного применения бисопролола выявлено не было: HbA1c – с $9,1 \pm 1,7$ до $8,8 \pm 1,1\%$ ($p = 0,3$); ОХ – с $6,3 \pm 1,6$ до $6,3 \pm 1,7$ ммоль/л ($p = 0,7$), ЛПНП – с $3,7 \pm 0,8$ до $3,4 \pm 0,5$ ммоль/л ($p = 0,2$), ЛПВП – с $0,9 \pm 0,3$ до $1,1 \pm 0,4$ ммоль/л ($p = 0,4$), ТГ – с $3,4 \pm 1,8$ до $3,2 \pm 1,9$ ммоль/л ($p = 0,5$) [47]. Также за время наблюдения отмечено статистически значимое снижение толщины комплекса интима-медиа внутренних сонных артерий – с $0,75 \pm 0,06$ до $0,68 \pm 0,14$ мм ($p = 0,02$), существенное уменьшение линейных размеров желудочковой системы и субарахноидальных пространств головного мозга по данным МРТ [47]. Исследователями сделан вывод, что терапия бисопрололом (Конкор®) больных АГ и СД 2-го типа в течение 6 мес. сопровождается выраженным антигипертензивным эффектом, уменьшением толщины стенки сонных артерий и обратным развитием доклинических МРТ-признаков структурных поврежде-

ний головного мозга в виде уменьшения выраженности ликвородинамических расстройств [47].

Таким образом, по данным зарубежных и отечественных исследований, бисопролол является высокоэффективным метаболически нейтральным гипотензивным препаратом, который может успешно применяться у полиморбидных пациентов с сопутствующими нарушениями углеводного и липидного обмена и даже при СД 2-го типа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с увеличением числа пациентов с кардиометаболическим фенотипом полиморбидности, сопряженным с повышенным риском развития СД и сердечно-сосудистых осложнений, медикаментозную терапию таким пациентам не только необходимо персонализировать с момента ее начала, но и делать выбор в пользу тех антигипертензивных препаратов, которые эффективно снижают уровень АД и позволяют достичь его стабильного контроля, а также не имеют сопутствующих побочных эффектов на метаболический статус пациента или должны быть как минимум нейтральными к нему. В настоящем обзоре более подробно описаны особенности такого класса антигипертензивных препаратов, как β -блокаторы. Даны разъяснения, что для лечения полиморбидных пациентов, имеющих прежде всего сочетание АГ и метаболических нарушений, необходимо делать выбор в пользу высокоселективных β -блокаторов с высоким уровнем индекса кардиоселективности. Одним из таких препаратов является бисопролол (Конкор®), который благодаря высокой селективности в отношении β_1 -адренорецепторов и благоприятному метаболическому профилю является препаратом номер один в своем классе для лечения пациентов с ССЗ.



Поступила / Received 25.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 09.06.2023

Принята в печать / Accepted 13.06.2023

Список литературы / References

- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982–3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>.
- Оганов РГ, Симаненков ВИ, Бакулин ИГ, Бакулина НВ, Барбараш ОЛ, Бойцов СА и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):5–66. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>.
- Oganov RG, Simanenkova VI, Bakulin IG, Bakulina NV, Barbarash OL, Boytsov SA et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnosis and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>.
- Севостьянова ЕВ, Николаев ЮА, Поляков ВЯ. Проблема полиморбидности в современной терапевтической клинике. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(1):162–170. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-162-170>.
- Sevostyanova EV, Nikolaev YuA, Polyakov VYa. The Problem of Multimorbidity in a Modern Therapeutic Clinic. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(1):162–170. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-162-170>.
- Ryan A, Wallace E, O'Hara P, Smith SM. Multimorbidity and functional decline in community-dwelling adults: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes*. 2015;13:168. Available at: <https://hql.o.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-015-0355-9>.
- Kivimäki M, Kuosma E, Ferrie JE, Luukkainen R, Nyberg ST, Alfreðsson L et al. Overweight, obesity, and risk of cardiometabolic multimorbidity: pooled analysis of individual-level data for 120 813 adults from 16 cohort studies from the USA and Europe. *Lancet Public Health*. 2017;2(6):e277–e285. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(17\)30074-9](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(17)30074-9).
- Nunes BP, Flores TR, Mielke GI, Thumé E, Facchini LA. Multimorbidity and mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016;67:130–138. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2016.07.008>.
- Полякова ОА, Остроумова ОД, Ковалева ГП, Павлеева ЕЕ. Коморбидность неалкогольной жировой болезни печени и сердечно-сосудистых заболеваний: фокус на адематинин и урсодезоксихолевую кислоту. *Медицинский алфавит*. 2021;(29):13–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-29-13-20>.
- Polyakova OA, Ostroumova OD, Kovaleva GP, Pavleeva EE. Comorbidity of non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: focus on ademetonine and ursodeoxycholic acid. *Medical Alphabet*. 2021;(29):13–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-29-13-20>.
- Violan C, Foguet-Boreu Q, Flores-Mateo G, Salisbury C, Blom J, Freitag M et al. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: a systematic review of observational studies. *PLoS ONE*. 2014;9(7):e102149. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102149>.
- Ерина АМ, Ротарь ОП, Орлов АВ, Солнцев ВН, Шальнова СА, Деев АД и др. Предгипертензия и кардиометаболические факторы риска (по материалам

- исследования ЭССЕ-РФ). *Артериальная гипертензия*. 2017;23(3):243–252. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-3-243-252>.
- Erina AM, Rotar OP, Orlov AV, Solntsev VN, Shalnova SA, Deev AD. et al. Prehypertension and Cardiometabolic Risk Factors (Data of the ESSE-RF Study). *Arterial Hypertension (Russian Federation)*. 2017;23(3):243–252. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-3-243-252>.
10. Чазова ИЕ, Жернакова ЮВ, Ощепкова ЕВ, Шальнова СА, Яровая ЕБ, Конради АО и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014;54(10):4–12. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/sxzcgr>.
- Chazova IE, Zhernakova YuV, Oshchepkova EV, Shalnova SA, Yarovaya EB, Konradi AO et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in Russian population of patients with arterial hypertension. *Kardiologiya*. 2014;54(10):4–12. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/sxzcgr>.
11. Ощепкова ЕВ, Лазарева НВ, Чазова ИЕ. Оценка качества обследования больных артериальной гипертензией в первичном звене здравоохранения (по данным российского Регистра артериальной гипертензии). *Системные гипертензии*. 2017;14(2):29–34. Режим доступа: <https://www.syst-hypertension.ru/jour/article/view/502>.
- Oshchepkova EV, Lazareva NV, Chazova IE. Quality assessment of examination of patients with arterial hypertension in primary health care (according to the Russian arterial hypertension register data). *Systemic Hypertension*. 2017;14(2):29–34. (In Russ.) Available at: <https://www.syst-hypertension.ru/jour/article/view/502>.
12. Чазова ИЕ, Шестакова МВ, Жернакова ЮВ, Маркова ТН, Мазурина НВ, Ежов МВ и др. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом 2-го типа. *Системные гипертензии*. 2020;17(1):7–45. Режим доступа: <https://elibrary.ru/phzmxw>.
- Chazova IE, Shestakova MV, Zhernakova YuV, Markova TN, Mazurina NV, Ezhov MV et al. Guidelines on treatment of patients with arterial hypertension comorbid with metabolic disorders and diabetes mellitus type 2. *Systemic Hypertension*. 2020;17(1):7–45. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/phzmxw>.
13. Poirier L, Cl  roux J, Nadeau A, Lacourci  re Y. Effects of nebivolol and atenolol on insulin sensitivity and haemodynamics in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2001;19(8):1429–1435. <https://doi.org/10.1097/00004872-200108000-00011>.
14. Jacob S, Henriksen EJ. Metabolic properties of vasodilating beta blockers: management considerations for hypertensive diabetic patients and patients with the metabolic syndrome. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2004;6(12):690–696. <https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2004.03704.x>.
15. Schulman IH, Zhou MS. Vascular insulin resistance: a potential link between cardiovascular and metabolic diseases. *Curr Hypertens Rep*. 2009;11(1):48–55. <https://doi.org/10.1007/s11906-009-0010-0>.
16. Zhou MS, Schulman IH, Raij L. Vascular inflammation, insulin resistance, and endothelial dysfunction in salt-sensitive hypertension: role of nuclear factor kappa B activation. *J Hypertens*. 2010;28(3):527–535. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283340da8>.
17. Wu G, Meininger CJ. Nitric oxide and vascular insulin resistance. *Biofactors*. 2009;35(1):21–27. <https://doi.org/10.1002/biof.3>.
18. Steinberg HO, Baron AD. Vascular function, insulin resistance and fatty acids. *Diabetologia*. 2002;45(5):623–634. <https://doi.org/10.1007/s00125-002-0800-2>.
19. Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkol A, Shefi M et al. Hyperinsulinemia. A link between hypertension obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest*. 1985;75(3):809–817. <https://doi.org/10.1172/JCI111776>.
20. Salvetti A, Brogi G, Di Legge V, Bernini GP. The inter-relationship between insulin resistance and hypertension. *Drugs*. 1993;46(Suppl. 2):149–159. <https://doi.org/10.2165/00003495-199300462-00024>.
21. Cheung BM, Li C. Diabetes and hypertension: is there a common metabolic pathway? *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14(2):160–166. <https://doi.org/10.1007/s11883-012-0227-2>.
22. Rizos CV, Elisaf MS. Antihypertensive drugs and glucose metabolism. *World J Cardiol*. 2014;6(7):517–530. <https://doi.org/10.4330/wjc.v6.i7.517>.
23. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339(8):489–497. <https://doi.org/10.1056/NEJM199808203390801>.
24. Landray MJ, Teescu V, Kendall MJ. The cardioprotective role of beta-blockers in patients with diabetes mellitus. *J Clin Pharm Ther*. 2002;27(4):233–242. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2710.2002.00419.x>.
25. Murad MH, Coto-Yglesias F, Wang AT, Sheidaee N, Mullan RJ, Elamin MB et al. Clinical review: Drug-induced hypoglycemia: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):741–745. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1416>.
26. Pandit MK, Burke J, Gustafson AB, Minocha A, Peiris AN. Drug-induced disorders of glucose tolerance. *Ann Intern Med*. 1993;118(7):529–539. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-118-7-199304010-00008>.
27. White JR. The Contribution of Medications to Hypoglycemia Unawareness. *Diabetes Spectr*. 2007;20(2):77–80. <https://doi.org/10.2337/diaspect.20.2.77>.
28. White JR, Campbell RK. Dangerous and common drug interactions in patients with diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000;29(4):789–802. [https://doi.org/10.1016/s0889-8529\(05\)70164-x](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(05)70164-x).
29. White JR Jr, Campbell RK. Drug/drug and drug/disease interactions and diabetes. *Diabetes Educ*. 1995;21(4):283–289. <https://doi.org/10.1177/014572179502100404>.
30. Ma RC, Kong AP, Chan N, Tong PC, Chan JC. Drug-induced endocrine and metabolic disorders. *Drug Saf*. 2007;30(3):215–245. <https://doi.org/10.2165/00002018-200730030-00005>.
31. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Antihypertensives and the risk of serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *JAMA*. 1997;278(1):40–43. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.1997.03550010054039>.
32. Cruickshank JM. Are we misunderstanding beta-blockers. *Int J Cardiol*. 2007;120(1):10–27. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.01.069>.
33. Кукес ВГ (ред.). *Клиническая фармакология*. 6-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 1024 с.
34. Остроумова ОД, Акимова ЕС, Кочетков АИ. Лекарственно-индуцированная гипергликемия. *Клиническая фармакология и терапия*. 2019;28(2):61–69. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2019-2-61-69>.
- Ostroumova OD, Akimova ES, Kochetkov AI. Drug-induced hyperglycemia. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2019;28(2):61–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2019-2-61-69>.
35. Hirst JA, Farmer AJ, Feakins BG, Aronson JK, Stevens RJ. Quantifying the effects of diuretics and β -adrenoceptor blockers on glycaemic control in diabetes mellitus – a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79(5):733–743. <https://doi.org/10.1111/bcp.12543>.
36. Остроумова ОД, Зыкова АА, Полосова ТА. Эффективность и безопасность применения бисопролола для лечения артериальной гипертензии при метаболическом синдроме. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*. 2013;4(35):10–14. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/437/437404c2d2b5e198f82681cc044428bc.pdf>.
- Ostroumova OD, Zyкова AA, Polosova TA. Efficacy and safety of bisoprolol in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Effective Pharmacotherapy. Endocrinology*. 2013;4(35):10–14. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/437/437404c2d2b5e198f82681cc044428bc.pdf>.
37. Smith C, Teitler M. Beta-blocker selectivity at cloned human beta 1- and beta 2-adrenergic receptors. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1999;13(2):123–126. <https://doi.org/10.1023/a:1007784109255>.
38. Мычка ВБ, Иванов КП, Жернакова ЮВ, Чазова ИЕ. Роль бисопролола в профилактике развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа. *Эффективная фармакотерапия. Кардиология и ангиология*. 2010;(2):32–37. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/4ef/konkor.pdf>.
- Mychka VB, Ivanov KP, Zhernakova YuV, Chazova IE. The role of bisoprolol in the prevention of development and progression of cardiovascular disease in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Effective Pharmacotherapy*. 2010;(2):32–37. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/4ef/konkor.pdf>.
39. Frithz G, Weiner L. Effects of bisoprolol on blood pressure, serum lipids and HDL-cholesterol in essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol*. 1987;32(1):77–80. <https://doi.org/10.1007/bf00609961>.
40. Janka HU, Ziegler AG, Disselhoff G, Mehnert H. Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria, and haemoglobin A1 in noninsulin-dependent diabetics. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1986;8(Suppl. 1):S96–99. <https://doi.org/10.1097/00005344-198511001-00018>.
41. Чазова ИЕ, Мычка ВБ. *Метаболический синдром*. М.: Медиа Медика; 2004. 168 с.
42. Невзорова ВА, Захарчук НВ, Настредин ОВ, Помоголова ОГ. Возможности использования бисопролола и метформина при артериальной гипертензии и метаболическом синдроме. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2007;3(5):54–57. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2007-3-5-44-46>.
- Nevezorova VA, Zakcharchuk NV, Nastradin OV, Pomogalova OG. Bisoprolol and metformin in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2007;3(5):54–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2007-3-5-44-46>.
43. Pavlyuk EA, Sirenko YN, Rekovets OL, Savitskiy SY. Abstract P4854. The impact of beta-adrenergic blockers atenolol, carvedilol and bisoprolol on the insulinresistance in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome. *Eur Heart J*. 2007;28(Suppl. 1):870. Available at: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm420>.
44. Owada A, Suda S, Hata T, Miyake S. The effects of bisoprolol, a selective beta1-blocker, on glucose metabolism by long-term administration

- in essential hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2001;23(4):305–316. <https://doi.org/10.1081/ceh-100102669>.
45. Wai B, Kearney LG, Hare DL, Ord M, Burrell LM, Srivastava PM. Beta blocker use in subjects with type 2 diabetes mellitus and systolic heart failure does not worsen glycaemic control. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:14. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-11-14>.
46. Wang B, Song WH, Liu GZ. The effect long-term administration of a selective beta1 blocker bisoprolol on glucose metabolism in patients with essential hypertensive and type 2 diabetes mellitus. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2005;44(7):503–505. (In Chinese) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16080839/>.
47. Фальковская АЮ, Мордовин ВФ, Белокопытова НВ, Усов ВЮ, Сухарева АЕ, Рябова ТР, Шарыпова НГ. Антигипертензивная и церебропротективная эффективность бисопролола у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа. *РМЖ*. 2018;11(1):7–11. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Antigipertenzivnaya_icerebroprotektivnaya_effektivnosty_bisoprolola_ubolynyh_arterialnoy_gipertoniey_associirovannoy_ssaharnym_diabetom_2-go_tipa/.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **О.Д. Остроумова, О.А. Полякова**
 Написание текста – **О.А. Полякова**
 Обзор литературы – **О.А. Полякова**
 Перевод на английский язык – **О.А. Полякова**
 Анализ материала – **О.Д. Остроумова, О.А. Полякова**
 Редактирование – **О.Д. Остроумова**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **О.Д. Остроумова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Olga A. Polyakova, Olga D. Ostroumova**
 Text development – **Olga A. Polyakova**
 Literature review – **Olga A. Polyakova**
 Translation into English – **Olga A. Polyakova**
 Material analysis – **Olga D. Ostroumova, Olga A. Polyakova**
 Editing – **Olga D. Ostroumova**
 Approval of the final version of the article – **Olga D. Ostroumova**

Информация об авторах:

Полякова Ольга Александровна, к.м.н., ассистент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; docpolyakova.olga@gmail.com

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ostroumova.olga@mail.ru

Information about the authors:

Olga A. Polyakova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; docpolyakova.olga@gmail.com

Olga D. Ostroumova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ostroumova.olga@mail.ru

Проблемы диагностики вторичных артериальных гипертензий надпочечникового генеза

Л.А. Шаронова[✉], <https://orcid.org/0000-0001-8827-4919>, la.sharonova@samsmu.ru

С.В. Булгакова, <https://orcid.org/0000-0003-0027-1786>, osteoporosis63@gmail.com

Ю.А. Долгих, <https://orcid.org/0000-0001-6678-6411>, yu.a.dolgikh@samsmu.ru

О.В. Косарева, <https://orcid.org/0000-0002-5754-1057>, o.v.kosareva@samsmu.ru

Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Резюме

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) является ведущей причиной вторичной артериальной гипертензии надпочечникового генеза. Его распространенность недооценивается, что приводит к поздней диагностике, хотя своевременно поставленный диагноз позволяет достичь полного излечения пациента или обеспечить контроль артериального давления и избежать развития осложнений. В статье обсуждается распространенность ПГА, его этиология и патогенез, механизмы формирования автономной секреции альдостерона, в том числе с сочетанной продукцией кортизола. Дается оценка основным клиническим эффектам гиперсекреции альдостерона, а также его роли в формировании осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и метаболического контроля. Авторы указывают на группы риска, в которых должен проводиться скрининг, а также на этапы диагностического поиска при подозрении на ПГА. Для проведения первичного теста необходима предварительная оценка уровня калия плазмы и при выявлении гипокалиемии – ее коррекция. Перевод пациентов на антигипертензивные препараты с минимальным влиянием на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему осуществляется только в случае получения ложноотрицательного первичного теста и необходимости повторного тестирования. При проведении подтверждающего теста важно помнить, что тесты с натриевой нагрузкой могут быть противопоказаны ряду пациентов. Компьютерная томография с контрастированием в сочетании с проведением селективного венозного забора крови является наиболее значимым методом топической диагностики ПГА и играет решающую роль в выборе метода лечения.

Ключевые слова: заболевания надпочечников, альдостерон, первичный гиперальдостеронизм, диагностика гиперальдостеронизма, компьютерная томография, селективный венозный забор крови

Для цитирования: Шаронова ЛА, Булгакова СВ, Долгих ЮА, Косарева ОВ. Проблемы диагностики вторичных артериальных гипертензий надпочечникового генеза. *Медицинский совет.* 2023;17(16):23–31. <https://doi.org/10.21518/ms2023-270>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Problems in the diagnosis of secondary arterial hypertension of adrenal origin

Lyudmila A. Sharonova[✉], <https://orcid.org/0000-0001-8827-4919>, la.sharonova@samsmu.ru

Svetlana V. Bulgakova, <https://orcid.org/0000-0003-0027-1786>, osteoporosis63@gmail.com

Yulia A. Dolgikh, <https://orcid.org/0000-0001-6678-6411>, yu.a.dolgikh@samsmu.ru

Olga V. Kosareva, <https://orcid.org/0000-0002-5754-1057>, o.v.kosareva@samsmu.ru

Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia

Abstract

Primary hyperaldosteronism is the leading cause of secondary arterial hypertension of adrenal origin. Its prevalence is underestimated. This leads to late diagnosis, although a timely diagnosis can achieve a complete cure for the patient, ensure control of blood pressure and avoid the development of complications. The article discusses the prevalence of primary hyperaldosteronism, its etiology and pathogenesis, the mechanisms of formation of autonomous secretion of aldosterone, including with the combined production of cortisol. The main clinical effects of aldosterone hypersecretion, its role in the formation of complications in the cardiovascular system and metabolic control are discussed. The assessment of the main clinical effects of aldosterone hypersecretion and its role in the formation of complications from the cardiovascular system and metabolic control is given. The authors remind about risk groups in which screening should be carried out, about the stages of a diagnostic search for suspected primary hyperaldosteronism. For the primary test, a preliminary assessment of the level of plasma potassium is necessary, and if hypokalemia is detected, its correction. If the result of the primary test is false negative, retesting will be carried out with the transfer of patients to antihypertensive drugs with minimal effect on the renin-angiotensin-aldosterone system. It is important to remember that confirmatory sodium loading tests are contraindicated in some patients. Computed tomography with contrast in combination with selective venous blood sampling in patients are the most significant methods for the topical diagnosis of primary hyperaldosteronism. The choice of treatment method and its effectiveness depend on their results.

Keywords: adrenal gland diseases, aldosterone, primary hyperaldosteronism, diagnosis of hyperaldosteronism, computed tomography, adrenal vein sampling

For citation: Sharonova LA, Bulgakova SV, Dolgikh YuA, Kosareva OV. Problems in the diagnosis of secondary arterial hypertension of adrenal origin. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(16):23–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-270>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) – одно из наиболее распространенных заболеваний среди взрослого населения и ведущий фактор риска сердечно-сосудистой смертности. Распространенность АГ среди взрослого населения составляет около 30–45% и увеличивается с возрастом до 60% и более у лиц старше 60 лет [1]. По данным исследования ЭССЭ-РФ АГ является основной причиной (в 35% случаев) смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, опережая вклад таких факторов, как ожирение и курение (23 и 13% соответственно). Она ассоциирована с наибольшим экономическим ущербом (869,9 млрд руб. – 1,01% валового внутреннего продукта), связанным с заболеваемостью и смертностью от основных хронических неинфекционных заболеваний. Несмотря на то что АГ – вторая по частоте причина для посещения врача, ее терапия часто не достигает целевых результатов. По данным исследования ЭССЕ-РФ только половина лиц с АГ, принимающих антигипертензивные препараты, лечатся эффективно [2].

Идиопатическая (эссенциальная) АГ составляет приблизительно 75–85% диагностированных случаев, однако у 5–15% гипертензивных пациентов повышение артериального давления (АД) является проявлением другого заболевания – так называемой вторичной, или симптоматической, АГ [3].

В основном у большинства гипертоников в рутинной практике редко ищут реальную причину их высокого АД – возможную вторичную форму АГ. Распространенность вторичной АГ заметно недооценивается, и в итоге она реже диагностируется. Симптоматическая АГ может выявлять в 15–25% случаев среди лиц с повышенным АД [4], вторичные формы АГ могут охватывать до 1/3 случаев среди обратившихся пациентов и до половины пациентов с трудно поддающейся, резистентной к лечению гипертензией [5]. При этом ранняя диагностика вторичной формы АГ имеет решающее значение, даже когда излечение не может быть полностью достигнуто, так как обеспечивает лучший контроль АД и позволяет предотвратить повреждение органов-мишеней и сердечно-сосудистые осложнения.

Причиной вторичной АГ могут быть заболевания почек, сердечно-сосудистые заболевания, синдром апноэ, прием ряда лекарственных препаратов, а также эндокринные заболевания, среди которых патология надпочечников занимает не последнее место. Наиболее частой причиной вторичной АГ надпочечникового генеза является первичный гиперальдостеронизм (ПГА).

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМА, ОСОБЕННОСТИ ЕГО ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА

Впервые ПГА был описан Джеромом Конном в 1955 г. у 34-летней пациентки, которую в течение 7 лет беспокоили приступы выраженной мышечной слабости, вплоть до пареза нижних конечностей, мышечные спазмы и судороги в верхних конечностях и повышение АД. В дальнейшем у пациентки были выявлены гипокалиемия, алкалоз и опухоль надпочечника. Данный симптомокомплекс был назван синдромом Конна.

В последние годы растет интерес к проблеме ПГА. Традиционно считалось, что доля ПГА в структуре вторичной АГ невысока, не превышает 0,5–2%. Однако в ряде работ сообщается, что его распространенность в настоящее время может составлять до 30% среди всей популяции больных АГ: ПГА регистрируется у 11,2% пациентов, направленных в специализированные центры, и более чем у 20% пациентов с резистентностью к гипотензивным препаратам [6–8].

По мнению G.L. Hundemer et al., многое из того, что мы в настоящее время называем эссенциальной гипертензией, на самом деле является ренин-независимой альдостерон-опосредованной гипертензией [9].

Для ПГА характерно повышение уровня альдостерона и его относительная автономность от ренин-ангиотензиновой системы. Основные эффекты альдостерона опосредованы воздействием на минералокортикоидные рецепторы (МКР). В настоящее время двумя наиболее распространенными причинами ПГА являются альдостерон-продуцирующая аденома (альдостерома) и двусторонняя гиперплазия надпочечников [10], в редких случаях (менее 1–2% от всех случаев ПГА) причинами могут быть односторонняя гиперплазия надпочечника, альдостерон-продуцирующая карцинома, семейный гиперальдостеронизм, эктопированная продукция альдостерона (злокачественные образования вне надпочечников, например рак яичников, кишечника и др.).

ПГА может быть генетически обусловлен или иметь спорадический характер. Если раньше большинство случаев спорадического ПГА связывали с альдостеромой, то согласно результатам последних исследований наиболее распространенной формой является двусторонняя гиперплазия надпочечников [4].

В своих работах D. Armanini et al. выдвинули гипотезу о возможной связи двусторонней гиперплазии с односторонней аденомой, согласно которой происходит процесс непрерывного прогрессирования от эссенциальной гипертензии с низким содержанием ренина

или нормального ренина к двусторонней гиперплазии надпочечников, односторонней гиперплазии и, наконец, односторонней аденоме. Постепенно идет увеличение автономного синтеза альдостерона и параллельно снижение чувствительности клубочков к ангиотензину II. Образование альдостеромы, по мнению авторов исследования, может быть связано с соматическими мутациями, вызванными воспалительной реакцией в результате перекрестного взаимодействия между повышенными уровнями альдостерона и МКР мононуклеарных лейкоцитов, инфильтрированных в клубочек, у предрасположенных пациентов [11]. Этим механизмом, по мнению авторов, и объясняется регресс проявлений ПГА у некоторых пациентов после длительного лечения спиронолактоном или его производными [12].

Гетерогенность альдостерон-продуцирующих аденом в настоящее время широко исследуется. В последнее десятилетие были выявлены и описаны соматические патогенные варианты в генах, участвующих в поддержании внутриклеточного ионного гомеостаза и потенциала клеточной мембраны. Для альдостеромы описаны поражения в генах *KCNJ5*, *CACNA1D*, *ATP1A1*, *ATP2B3*, *CLCN2*, *CACNA1H*, *CTNNB1*. В подавляющем числе случаев при альдостеромах выявлен дефект гена *KCNJ5* – более чем в 40%, а в японских и (или) восточноазиатских группах еще чаще – около 65–69%, при этом такая мутация чаще регистрируется у женщин и молодых пациентов с большим размером альдостеромы [13]. Помимо высокой распространенности, данная мутация ассоциирована с ранней диагностикой, высоким уровнем альдостерона плазмы, большим размером образования в надпочечнике, высокими показателями излечения.

В отличие от мутации *KCNJ5*, альдостеромы с дефектом гена *CACNA1D*, а также АТФазных генов (*ATP1A1*, *ATP2B3*) имеют высокую распространенность среди мужчин пожилого возраста [14–16]. Вариант мутации в гене *CTNNB1* чаще встречается у женщин (60–70%) и лиц пожилого возраста, а при семейном гиперальдостеронизме описаны дефекты генов *KCNJ5*, *CLCN2*, *CACNA1H* [17].

Морфологическое исследование с использованием *CYP11B2* (альдостеронсинтазы) позволило выявить разнообразные гистопатологические особенности поражения надпочечников при ПГА. В Международном консенсусе гистопатологии ПГА 2021 г. большое внимание уделено относительно небольшим микроузлам клеток под капсулой надпочечников с выраженной иммунореактивностью *CYP11B2* – так называемым альдостерон-продуцирующими клеточными кластерами (aldosterone-producing cell clusters – APCC), которые были классифицированы как альдостерон-продуцирующие микроузлы. APCC обладают повышенной экспрессией альдостеронсинтазы и встречаются как у здоровых лиц, у пациентов с альдостеромой, так и в надпочечниках без аденомы у лиц, оперированных по поводу одностороннего или двустороннего ПГА [18].

Область APCC увеличивается с возрастом и несет соматические мутации в генах *CACNA1D*, *KCNJ5*, *ATP1A1*

и *ATP2B3*, тогда как при неузловой диффузной гиперплазии таких мутаций обнаружено не было [19–22]. N. Sun et al. в своей работе при исследовании метаболического фенотипа надпочечников у пациентов с односторонним ПГА с использованием масс-спектрометрии получили метаболический фенотип APCC, конвергентный с аденомой [23]. По мнению авторов, это свидетельствует о возможной трансформации APCC в альдостерон-продуцирующую аденому, что подтверждает гипотезу D. Armanini et al. о связи двусторонней гиперплазии и односторонней аденомы [11].

В ряде работ отмечена гистологическая неоднородность альдостерон-продуцирующей аденомы: она может состоять преимущественно из клеток, подобных клеткам пучковой зоны, а также из небольшого количества мутированных (гибридных) клеток, имеющих цитологические характеристики как клубочковой, так и пучковой зоны [24]. В результате такая аденома может экспрессировать не только ген *CYP11B2*, кодирующий синтез альдостеронсинтазы, но и гены *CYP17A1* и *CYP11B1* для синтеза 17 α -гидроксилазы и 11 β -гидроксилазы соответственно, а значит, иметь потенциальную способность к секреции кортизола [25–27].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМА

Рост частоты диагностики ПГА и появление новых данных по наблюдению таких пациентов свидетельствуют, что гиперсекреция альдостерона при ПГА вне зависимости от уровня АД имеет значимо более выраженные поражения органов-мишеней, чаще и в большей степени сопровождается развитием тяжелых сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с лицами с эссенциальной АГ [28–30].

Как уже было сказано, основные эффекты альдостерона осуществляются через МКР, которые являются транскрипционными регуляторами и опосредуют разнообразные физиологические и патофизиологические действия кортикостероидных гормонов во многих тканях [31]. В результате их активации повышается реабсорбция натрия через эпителиальный натриевый канал одновременно с экскрецией калия и потерей ионов водорода. В результате повышается объем циркулирующей крови и, как следствие, уровень АД, развивается гипокалиемический метаболический алкалоз.

ПГА способствует развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых осложнений [32]. Хроническая активация МКР ассоциирована с ремоделированием внеклеточного матрикса, ростом клеток и фиброзом. Активация МКР запускает общий патофизиологический механизм формирования фиброза в других органах и тканях, таких как почки, печень, легкие и кожа. Альдостерон сам по себе и в сочетании с высоким потреблением соли стимулирует экспрессию многих провоспалительных и профиброзных молекул (эндотелин-1, ингибитор активатора плазминогена-1, фактор роста фибробластов, фибронектин и коллаген I, III и IV типа),

вносит вклад в патофизиологию ремоделирования миокарда и церебральных сосудов, способствует развитию хронической сердечной недостаточности, усугубляет последствия ишемии головного мозга [33–36].

АГ – ведущий симптом ПГА, при этом она варьирует от умеренной до злокачественной (резистентной к стандартной гипотензивной терапии). Наличие гипокалиемии при ПГА часто сопровождается нарушениями нейромышечной проводимости и возбудимости, мышечной слабостью (гипокалиемические параличи), парестезиями, судорогами, брадикардией. Потеря калия, накопление натрия и воды могут привести к нарушению функции почечных канальцев и концентрационной способности почек, развитию полиурии и никтурии. В результате повреждения эпителия канальцев развивается межтканевое воспаление и склероз интерстиция – так называемая гипокалиемическая почка [28]. Однако такой классический вариант ПГА с низким уровнем калия крови выявляется только у 9–37% пациентов [28, 37].

Помимо высокого сердечно-сосудистого риска, ПГА также ассоциирован с метаболическими нарушениями, у пациентов чаще выявляются нарушения углеводного обмена, инсулинорезистентность, избыточная масса тела по сравнению с пациентами с эссенциальной гипертензией [29, 38]. Необходимо отметить, что своевременно проведенное оперативное лечение приводит к снижению риска прогрессирования осложнений. Так, T. Indra et al. и M. Briet et al. сообщают о регрессе нарушений метаболизма, а также уменьшении гипертрофии левого желудочка миокарда после адреналэктомии по поводу ПГА [39, 40].

Нарушение метаболизма глюкозы при ПГА может быть связано как с гипокалиемией, так и с механизмами воспаления и оксидативного стресса, воздействием альдостерона на функциональную активность бета-клеток поджелудочной железы и чувствительность периферических тканей к инсулину [41].

Риск развития сердечно-сосудистых и метаболических осложнений может быть выше при сочетанной секреции альдостерона и кортизола гетерогенной альдостерон-продуцирующей аденомой. G. Hanslik et al. на основании собственного исследования и данных немецкого регистра отмечают повышенный риск нарушения толерантности к глюкозе, сахарного диабета и метаболического синдрома у пациентов с аденомами, секретирующими одновременно альдостерон и кортизол [42]. Гиперпродукция кортизола затрудняет диагностику, она ассоциирована с риском надпочечниковой недостаточности после оперативного лечения даже у лиц с субклиническим гиперкортицизмом [43–45].

ЭТАПЫ ДИАГНОСТИКИ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМА

Кроме пациентов с классическими проявлениями (сочетанием АГ и гипокалиемии), скрининг на ПГА должен проводиться среди групп риска, что значительно снижает вероятность несвоевременной диагностики ПГА

и позволяет своевременно оптимизировать лечение таких пациентов [46, 47]. К ним относятся пациенты:

- с семейной формой АГ;
- рефрактерные к гипотензивной терапии;
- со снижением функционального состояния почек;
- предъявляющие жалобы на АГ в совокупности с мышечной слабостью и парестезиями;
- со стабильно высоким уровнем АГ, зафиксированным трижды в разные дни и превышающим 150 мм рт. ст. (для систолического) и (или) 100 мм рт. ст. (для диастолического);
- с АД выше 140/90 мм рт. ст., с гипертензией, устойчивой к трем гипотензивным препаратам, включая мочегонное средство, или поддающейся лечению (АД 140/90 мм рт. ст.) четырем или более гипотензивными препаратами;
- с АГ и инциденталомой надпочечника;
- с АГ и отягощенным семейным анамнезом по наличию АГ или инсульта в молодом возрасте (до 40 лет);
- наличием ПГА у члена семьи 1-й степени родства;
- с АГ (АД > 140/90 мм рт. ст.) и ночным апноэ во сне.

Диагностику ПГА проводят в несколько этапов:

- 1) скрининговые исследования;
- 2) подтверждающий тест;
- 3) определения формы ПГА для принятия решения по тактике лечения пациента.

В ходе скрининга исследуются показатели альдостерона и ренина плазмы, уровень калия. Было отмечено, что активно используемый ранее для скрининга показатель ренин-ангиотензинового соотношения в связи с воздействием ряда факторов, влияющих на РААС, и различиями в диагностических протоколах и методах исследования имел высокую вариабельность в пороговых величинах и большое количество ложноположительных результатов [7, 29, 47–49]. В связи с этим для снижения ложноположительных результатов скрининга предложен упрощенный вариант диагностического алгоритма поиска ПГА, где для первичного теста предлагается использовать абсолютные величины альдостерона и ренина с cut-off для альдостерона более 10 нг/дл (100 пг/мл, 277 пмоль/л) и активности ренина менее 1 нг/мл/ч (или прямого ренина ниже референсного значения), без подсчета APC [50, 51].

Перед проведением первичного теста необходимо оценить уровень калия в плазме крови и провести его коррекцию при гипокалиемии, не требуется специальной низкосолевой диеты и анализа получаемой пациентом гипотензивной терапии. Забор крови проводится в утренние часы после пребывания пациента в вертикальном положении (можно сидеть, стоять, ходить) не менее 2 ч, в положении сидя в течение 5–15 мин непосредственно перед забором крови. При получении сомнительных результатов первичного теста (альдостерон менее 10 нг/дл (100 пг/мл, 277 пмоль/л) и низкормальный ренин) показано повторное проведение исследования с коррекцией сопутствующей терапии в пользу препаратов, минимально влияющих на РААС. В этом случае препараты антагонистов МКР, продукты

из корня лакрицы (солодки) должны быть отменены за 4 нед. до исследования, β -блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, петлевые диуретики, дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов – за 2 нед. На время проведения скрининга предпочтительно использовать недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем) или α -1-блокаторы адренергических рецепторов (доксазозин), которые практически не влияют на РААС [46].

Если в ходе первичного теста был зарегистрирован базальный уровень альдостерона более 20 нг/мл (550 пмоль/л) при неопределяемом уровне ренина и гипокалиемии, диагноз ПГА считается подтвержденным [50, 51]. В этом случае дальнейшее проведение подтверждающего теста не показано.

Во всех остальных случаях при положительном первичном тесте показано проведение одного (или двух) вариантов *подтверждающего теста*:

- с пероральной натриевой нагрузкой;
- нагрузочный с физиологическим раствором;
- супрессивный с флудрокортизоном (кортинефтом);
- в ряде работ также упоминается тест с каптоприлом [46, 51, 52].

Подтверждающие тесты демонстрируют отсутствие подавления секреции альдостерона в ответ на введение препаратов, доказывая автономный характер его продукции. Необходимо помнить, что тесты с натриевой нагрузкой противопоказаны при тяжелых формах АГ, хронической почечной и сердечной недостаточности, аритмии и тяжелой гипокалиемии. Интересно, что в исследовании T. Fukumoto et al. при проведении подтверждающих тестов с каптоприлом и инфузией физиологического раствора для диагностики ПГА было показано, что пациенты с одним положительным тестом имели клинически более мягкое течение ПГА, у них чаще было выявлено двустороннее диффузное поражение надпочечников при проведении селективного забора крови из надпочечниковых вен (95,5%; $p < 0,01$) по сравнению с пациентами, у которых оба теста были положительные (56,7%) [53].

Перед тем как приступить к топической диагностике ПГА, необходимо также исключить возможную сочетанную с альдостероном гиперпродукцию кортизола, которая может повлиять на достоверность результатов селективного венозного забора крови (СВЗК) при расчете коэффициента латерализации. Отсутствие подавления кортизола на фоне ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона будет свидетельствовать в пользу сочетанной продукции стероидов.

Также всем пациентам с манифестацией ПГА в возрасте до 20 лет, отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом у родственников в молодом возрасте (до 40 лет) и (или) семейным анамнезом по ПГА необходимо проводить генетическое тестирование с целью исключения семейного псевдогиперальдостеронизма 1-го и 3-го типа, для этих целей соответственно проводят исследование химерного гена *CYP11B1/CYP11B2* и мутации в гене *KCNJ5* [54].

После лабораторного подтверждения ПГА переходят к третьему этапу диагностики – *установлению источника гиперпродукции альдостерона*. От результатов инструментальных методов исследования будет зависеть дальнейшая тактика лечения пациента с ПГА.

Ведущим методом инструментальной диагностики патологии надпочечников у взрослых пациентов является компьютерная томография (КТ). Часто измененные надпочечники могут быть выявлены случайно, так как попадают в зону сканирования при обследовании грудной клетки и брюшной полости. Метод КТ позволяет не только выявить образования в надпочечниках, но и оценить их морфологию [55]. Альдостерон-продуцирующая аденома на КТ чаще всего определяется в виде небольшого, до 1,5–2 см в диаметре, гиподенсного объемного образования. В случае сочетанной продукции альдостерона и кортизола диаметр аденомы, как правило, превышает 2 см [26, 55, 56].

При нативной КТ аденома обычно представляет собой четко очерченное округлое или овальное образование, плотность которого не превышает плотности нормальной ткани надпочечников – до +10 НУ (Hounsfield Units – единицы Хаунсфилда) – из-за высокого содержания жира [57]. Для аденомы с низким содержанием жира необходимо проведение КТ с контрастным усилением для оценки абсолютного и относительного вымывания контрастного препарата. Для доброкачественных образований надпочечника, помимо низкой плотности, также характерно быстрое вымывание контрастного вещества (абсолютное вымывание больше 60% или относительное вымывание больше 40% через 15 мин после введения контрастного вещества) [58].

Альдостерон-продуцирующая карцинома в большинстве случаев имеет размер более 4 см в диаметре и признаки злокачественного характера опухоли: высокую плотность и низкое вымывание контрастного вещества [59]. В этом случае необходимо соотнести данные КТ с онкологическим анамнезом и рассмотреть вопрос о проведении позитронно-эмиссионной томографии с КТ (ПЭТ-КТ) с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (¹⁸F-ФДГ), так как высока вероятность метастатического поражения [60, 61]. Накопление ФДГ при ПЭТ-КТ позволяет дифференцировать злокачественные и доброкачественные образования в надпочечнике, исключение могут составлять кортизол-продуцирующие аденомы, также способные довольно активно захватывать ФДГ [62].

При ПГА на фоне гиперплазии (одно- и двусторонней) надпочечники могут визуализироваться как неизмененными, так и с похожими на узловое образования участками очаговой гиперплазии, что может быть причиной диагностической ошибки и необоснованной адреналэктомии у таких пациентов. Это касается и обратной ситуации, когда микроаденомы в надпочечниках могут быть не выявлены из-за малого размера [59].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) не обладает преимуществом перед КТ в оценке форм ПГА.

Чувствительность МРТ для аденом с низким содержанием жира и плотностью больше 30 HU, а также диагностическая точность вымывания контрастного вещества при МРТ ниже по сравнению с КТ [57, 63, 64]. МРТ может быть использована для дополнительной оценки образований надпочечников, выявленных с помощью других методов визуализации, для пациентов с аллергией на йодсодержащий препарат, у детей и беременных женщин.

Несмотря на то что КТ остается ведущим методом топической диагностики при ПГА и измерение плотности образований позволяет в большинстве случаев дифференцировать морфологию образования, использование порогового значения HU не может считаться универсальным и влиять на выбор тактики ведения пациентов. Это связано с тем, что значения HU могут иметь различия между томографами и зависеть от многих факторов (производителя, стажа работы аппарата и т. д.) [65, 66].

По этой причине, а также ввиду того что информативность КТ в латерализации источника ПГА составляет около 57% [50], у пациентов, настроенных на оперативное лечение, требуется проведение СВЗК при отсутствии противопоказаний [67, 68]. Единственным исключением, когда нет необходимости проводить СВЗК, является визуализация одностороннего образования надпочечников у пациента моложе 35 лет с тяжелым течением ПГА (сочетание спонтанной гипокалиемии с уровнем альдостерона более 30 нг/дл) [51, 69].

Существует три протокола для СВЗК:

- нестимулируемый забор крови;
- нестимулируемый забор крови в комбинации с кортикотропинстимулированным забором крови (болюсное введение);
- кортикотропинстимулированный забор крови при непрерывной капельной инфузии.

В связи с отсутствием зарегистрированных препаратов адренокортикотропного гормона короткого действия в России единственным возможным протоколом проведения данной процедуры является нестимулируемый забор крови. В ходе СВЗК на первом этапе определяется селективность катетеризации по градиенту кортизола между центральными венами надпочечника и образцом периферической крови, на втором этапе оценивается латерализация – соотношение концентраций альдостерона на доминантной стороне к недоминантной. У пациентов с риском тромбоэмболии целесообразно до и после процедуры применять гепарин.

При СВЗК без стимуляции оптимально провести одновременный забор крови из обеих надпочечниковых вен, в этом случае уровень эндогенного адренокортикотропного гормона не будет значимо влиять на результаты забора, а градиент по кортизолу между венами надпочечников и нижней полой веной будет считаться диагностическим при значении 1 : 3 и выше [51].

Полученный в ходе СВЗК градиент латерализации более 2 будет указывать на одностороннюю продукцию альдостерона [70, 71]. Важность СВЗК заключается

в том, что при подтвержденной односторонней гиперпродукции альдостерона адrenaлэктомия способствует купированию избыточной продукции альдостерона и развитию ремиссии или клиническому улучшению течения АГ. Протокол диагностики, включающий СВЗК, по данным литературы также значительно сокращает расходы на дальнейшее наблюдение и лечение пациентов [72]. У пациентов с подтвержденной двусторонней продукцией альдостерона, а также при отказе или невозможности хирургического лечения наиболее эффективным методом терапии будет прием препаратов – антагонистов МКР (спиронолактон, эплеренон).

К сожалению, протокол СВЗК у пациентов с сочетанной секрецией альдостерона и кортизола не может считаться надежным. Рассматривается возможность использования модифицированных вариантов проведения СВЗК с оценкой селективности по плазменной концентрации альдостерона без коррекции по кортизолу либо по значению концентрации метилированных катехоламинов [56, 73].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то что полученные в ходе многочисленных исследований данные позволили сформировать представление о группах пациентов с относительно более высокой распространенностью различных форм ПГА, скрининг даже в этих группах риска остается малоэффективным. Это связано как со сложностями проведения некоторых исследований, так и с малоинформированностью терапевтов и врачей общей практики, в меньшей степени кардиологов об эндокринных причинах АГ и тактике обследования таких пациентов. Необходимо помнить о том, что ПГА является ведущей причиной эндокринной АГ. Особенно высока вероятность его выявления у лиц с плохо контролируемой АГ в совокупности с нарушениями углеводного обмена, жалобами на жажду, полиурию и никтурию, мышечную слабость, парестезии, судороги. Несомненно, большим плюсом стало то, что в настоящий момент в плане подготовки к исследованию для проведения первичного скрининга достаточно провести только коррекцию гипокалиемии при ее наличии. При сомнительных результатах первичного теста повторное исследование необходимо проводить с оценкой и коррекцией антигипертензивной терапии в пользу препаратов с минимальным воздействием на РААС. Проведение СВЗК в дополнение к результатам КТ необходимо всем настроенным на оперативное лечение пациентам для уточнения латерализации процесса. Подтверждение диагноза на ранних стадиях дает возможность как своевременно провести одностороннюю адrenaлэктомию и в ряде случаев полностью излечить АГ, так и назначить эффективную специфическую терапию, избежать развития осложнений и улучшить качество жизни пациента.



Поступила / Received 10.07.2023
Поступила после рецензирования / Revised 31.07.2023
Принята в печать / Accepted 10.08.2023

Список литературы / References

- Муромцева ГА, Концевая АВ, Константинов ВВ, Артамонова ГВ, Гатагонова ТМ, Дупляков ДВ и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):4–11. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11>.
- Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, Artamonova GV, Gatagonova TM, Duplyakov DV et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11>.
- Концевая АВ, Шальнова СА, Драпкина ОМ. Исследование ЭССЕ-РФ: эпидемиология и укрепление общественного здоровья. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2987. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2987>.
- Kontsevaya AV, Shalnova SA, Drapkina OM. ESSE-RF study: epidemiology and public health promotion. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2987. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2987>.
- Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J*. 2014;35(19):1245–1254. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf534>.
- Юкина МЮ, Трошина ЕА, Бельцевич ДГ, Платонова НМ. Вторичная (эндокринная) артериальная гипертензия: лекция для врачей. *Альманах клинической медицины*. 2016;44(4):501–512. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-4-501-512>.
- Yukina MYu, Troshina EA, Beltsevich DG, Platonova NM. Secondary (endocrine) hypertension: lecture. *Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(4):501–512. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-4-501-512>.
- Rossi GP, Bisogni V, Rossitto G, Maiolino G, Cesari M, Zhu R, Seccia TM. Practice Recommendations for Diagnosis and Treatment of the Most Common Forms of Secondary Hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020;27(6):547–560. <https://doi.org/10.1007/s40292-020-00415-9>.
- Калягин АН, Белобородов ВА, Максикова ТМ. Симптоматическая артериальная гипертензия на фоне первичного гиперальдостеронизма. *Артериальная гипертензия*. 2017;23(3):224–230. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-3-224-230>.
- Kalyagin AN, Beloborodov VA, Maksikova TM. Symptomatic arterial hypertension associated with primary hyperaldosteronism. *Arterial Hypertension*. 2017;23(3):224–230. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-3-224-230>.
- Rossi GP, Bisogni V, Bacca AV, Belfiore A, Cesari M, Concistrè A et al. The 2020 Italian Society of Arterial Hypertension (SIIA) practical guidelines for the management of primary aldosteronism. *Int J Cardiol Hypertens*. 2020;5:100029. <https://doi.org/10.1016/j.ijch.2020.100029>.
- Meng Z, Zhou L, Dai Z, Xu C, Qian G, Peng M et al. The Quality of Clinical Practice Guidelines and Consensus on the Management of Primary Aldosteronism: A Critical Appraisal. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:136. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00136>.
- Hundemer GL, Kline GA, Leung AA. How common is primary aldosteronism? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2021;30(3):353–360. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000702>.
- Dutta RK, Söderkvist P, Gimm O. Genetics of primary hyperaldosteronism. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(10):R437–454. <https://doi.org/10.1530/ERC-16-0055>.
- Armanini D, Andrisani A, Donà G, Bordin L, Ambrosini G, Sabbadin C. Hypothesis on a relationship between hyperaldosteronism, inflammation, somatic mutations, and autoimmunity. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017;19(11):1060–1062. <https://doi.org/10.1111/jch.13074>.
- Armanini D, Fiore C, Pellati D. Spontaneous resolution of idiopathic aldosteronism after long-term treatment with potassium canrenoate. *Hypertension*. 2007;50(4):e69–70. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.096925>.
- Nanba K, Rainey WE. Genetics in endocrinology: Impact of race and sex on genetic causes of aldosterone-producing adenomas. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(1):R1–R11. <https://doi.org/10.1161/10.1530/EJE-21-0031>.
- Fernandes-Rosa FL, Williams TA, Riester A, Steichen O, Beuschlein F, Boulkroun S et al. Genetic spectrum and clinical correlates of somatic mutations in aldosterone-producing adenoma. *Hypertension*. 2014;64(2):354–361. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03419>.
- Azizan EA, Poulsen H, Tuluc P, Zhou J, Clausen MV, Lieb A et al. Somatic mutations in ATP1A1 and CACNA1D underlie a common subtype of adrenal hypertension. *Nat Genet*. 2013;45(9):1055–1060. <https://doi.org/10.1038/ng.2716>.
- Tauber P, Aichinger B, Christ C, Stindl J, Rhayem Y, Beuschlein F et al. Cellular Pathophysiology of an Adrenal Adenoma-Associated Mutant of the Plasma Membrane Ca(2+)-ATPase ATP2B3. *Endocrinology*. 2016;157(6):2489–2499. <https://doi.org/10.1210/en.2015-2029>.
- Scholl UI. Genetics of Primary Aldosteronism. *Hypertension*. 2022;79(5):887–897. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.16498>.
- Williams TA, Gomez-Sanchez CE, Rainey WE, Giordano TJ, Lam AK, Marker A, Mete O et al. International histopathology consensus for unilateral primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:42–54. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa484>.
- Mulatero P, Burrello J, Williams TA, Monticone S. Primary Aldosteronism in the Elderly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(7):dgaa206. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa206>.
- Nishimoto K, Tomlins SA, Kuick R, Cani AK, Giordano TJ, Hovelson DH et al. Aldosterone-stimulating somatic gene mutations are common in normal adrenal glands. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112:E4591–E4599. <https://doi.org/10.1073/pnas.1505529112>.
- Yamazaki Y, Nakamura Y, Omata K, Ise K, Tezuka Y, Ono Y et al. Histopathological classification of cross-sectional image-negative hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:1182–1192. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa206>.
- Rhayem Y, Perez-Rivas LG, Dietz A, Bathon K, Gebhard C, Riester A et al. PRKACA somatic mutations are rare findings in aldosterone-producing adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:3010–3017. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1700>.
- Sun N, Meyer LS, Feuchtinger A, Kunzke T, Knösel T, Reincke M et al. Mass spectrometry imaging establishes 2 distinct metabolic phenotypes of aldosterone-producing cell clusters in primary aldosteronism. *Hypertension*. 2020;75(3):634–644. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14041>.
- Monticone S, Castellano I, Versace K, Lucatello B, Veglio F, Gomez-Sanchez CE et al. Immunohistochemical, genetic and clinical characterization of sporadic aldosterone-producing adenomas. *Mol Cell Endocrinol*. 2015;411:146–154. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.04.022>.
- Tang L, Li X, Wang B, Ma X, Li H, Gao Y et al. Clinical Characteristics of Aldosterone- and Cortisol-Coproducing Adrenal Adenoma in Primary Aldosteronism. *Int J Endocrinol*. 2018;49:20841. <https://doi.org/10.1155/2018/4920841>.
- Шифман БМ, Платонова НМ, Молашенко НВ, Трошина ЕА, Романова НЮ, Колесникова ГС. Опухоли надпочечника с сочетанной секрецией альдостерона и кортизола – непостоянная сумма знакомых слагаемых (обзор литературы). *Проблемы эндокринологии*. 2019;65(2):113–123. <https://doi.org/10.14341/probl10036>.
- Shifman BM, Platonova NM, Molashenko NV, Troshina EA, Romanova NYu, Kolesnikova GS. Aldosterone- and cortisol-co-secreting adrenal tumors: an uneasy sum of well-known parts (review). *Problems of Endocrinology*. 2019;65(2):113–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl10036>.
- Nakamura Y, Kitada M, Satoh F, Maekawa T, Morimoto R, Yamazaki Y et al. Intratumoral heterogeneity of steroidogenesis in aldosterone-producing adenoma revealed by intensive double- and triple-immunostaining for CYP11B2/B1 and CYP17. *Mol Cell Endocrinol*. 2016;422:57–63. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.11.014>.
- Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):1889–1916. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4061>.
- Monticone S, Burrello J, Tizzan D, Bertello C, Viola A, Buffolo F. Prevalence and Clinical Manifestations of Primary Aldosteronism Encountered in Primary Care Practice. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(14):1811–1820. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.01.052>.
- Salveti M, Paini A, Bertacchini F, Aggiusti C, Stassaldi D, Capellini S et al. Myocardial mechano-energetic efficiency in primary aldosteronism. *J Hypertens*. 2021;39(2):318–324. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002637>.
- Young MJ, Clyne CD. Mineralocorticoid receptor actions in cardiovascular development and disease. *Essays Biochem*. 2021;65(6):901–911. <https://doi.org/10.1042/EBC20210006>.
- Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, Williams TA, Veglio F, Gaita F, Mulatero P. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(1):41–50. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30319-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30319-4).
- Zhou F, Wu T, Wang W, Cheng W, Wan S, Tian H et al. CMR-Verified Myocardial Fibrosis Is Associated With Subclinical Diastolic Dysfunction in Primary Aldosteronism Patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:672557. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.672557>.
- Buonafina M, Bonnard B, Jaisser F. Mineralocorticoid Receptor and Cardiovascular Disease. *Am J Hypertens*. 2018;31(11):1165–1174. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpy120>.
- Redheuil A, Blanchard A, Pereira H, Raissouni Z, Lorthioir A, Soulat G et al. Aldosterone-Related Myocardial Extracellular Matrix Expansion

- in Hypertension in Humans: A Proof-of-Concept Study by Cardiac Magnetic Resonance. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(10):2149–2159. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.06.026>.
36. McCurley A, Jaffe IZ. Mineralocorticoid receptors in vascular function and disease. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;350(2):256–265. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.06.014>.
 37. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(11):2293–2300. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.07.059>.
 38. Apostolopoulou K, Künzel HE, Gerum S, Merkle K, Schulz S, Fischer E et al. Gender differences in anxiety and depressive symptoms in patients with primary hyperaldosteronism: a cross-sectional study. *World J Biol Psychiatry*. 2014;15(1):26–35. <https://doi.org/10.3109/15622975.2012.665480>.
 39. Indra T, Holaj R, Štrauch B, Rosa J, Petrák O, Šomlóová Z, Widimský J Jr. Long-term effects of adrenalectomy or spironolactone on blood pressure control and regression of left ventricle hypertrophy in patients with primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2015;16(4):1109–1117. <https://doi.org/10.1177/1470320314549220>.
 40. Briet M, Schiffrin EL. Vascular Actions of Aldosterone. *J Vasc Res*. 2013;50(2):89–99. <https://doi.org/10.1159/000345243>.
 41. Jin HM, Zhou DC, Gu HF, Qiao QY, Fu SK, Liu XL, Pan Y. Antioxidant N-acetylcysteine protects pancreatic β -cells against aldosterone-induced oxidative stress and apoptosis in female db/db mice and insulin-producing MIN6 cells. *Endocrinology*. 2013;154(11):4068–4077. <https://doi.org/10.1210/en.2013-1115>.
 42. Hanslik G, Wallaschofski H, Dietz A, Riestler A, Reincke M, Allolio B et al. Increased prevalence of diabetes mellitus and the metabolic syndrome in patients with primary aldosteronism of the German Conn's Registry. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(5):665–675. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0450>.
 43. Späth M, Korovkin S, Antke C, Anlauf M, Willenberg HS. Aldosterone- and cortisol-co-secreting adrenal tumors: the lost subtype of primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(4):447–455. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-1070>.
 44. Di Dalmazi G, Berr CM, Fassnacht M, Beuschlein F, Reincke M. Adrenal Function After Adrenalectomy for Subclinical Hypercortisolism and Cushing's Syndrome: A Systematic Review of the Literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(8):2637–2645. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1401>.
 45. Goupil R, Wolley M, Ahmed AH, Gordon RD, Stowasser M. Does concomitant autonomous adrenal cortisol overproduction have the potential to confound the interpretation of adrenal venous sampling in primary aldosteronism? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(4):456–461. <https://doi.org/10.1111/cen.12750>.
 46. Мельниченко ГА, Платонова НМ, Бельцевич ДГ, Юкина МЮ, Молашенко НВ, Трошина ЕА. Первичный гиперальдостеронизм: диагностика и лечение. Новый взгляд на проблему. По материалам Проекта клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению первичного гиперальдостеронизма. *Consilium Medicum*. 2017;19(4):75–85. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94823>. Melnichenko GA, Platonova NM, Beltsevich DG, Yukina MYu, Molashenko NV, Troshina EA. Primary hyperaldosteronism: diagnosis and treatment. A new look at the problem. According to the materials of the Russian Association of Endocrinologists clinical guidelines for primary hyperaldosteronism diagnosis and treatment. *Consilium Medicum*. 2017;19(4):75–85. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94823>.
 47. Чихладзе НМ. Первичный гиперальдостеронизм: показания для скрининга. *Терапевтический архив*. 2022;94(1):107–113. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.01.201324>. Chikhladze NM. Primary hyperaldosteronism: indications for screening. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(1):107–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.01.201324>.
 48. Baguet JP, Steichen O, Mounier-Véhier C, Gosse P. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 1: Epidemiology of PA, who should be screened for sporadic PA? *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016;77(3):187–191. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2016.01.006>.
 49. Käyser SC, Dekkers T, Groenewoud HJ, van der Wilt GJ, Carel Bakx J, van der Wel MC et al. Study heterogeneity and estimation of prevalence of primary aldosteronism: a systematic review and meta-regression analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(7):2826–2835. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1472>.
 50. Young WF Jr. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism: practical clinical perspectives. *J Intern Med*. 2019;285(2):126–148. <https://doi.org/10.1111/joim.12831>.
 51. Янг У, Ладыгина ДО, Балутина ОВ, Бельцевич ДГ. Первичный гиперальдостеронизм: подход клиники Мэйо. *Терапевтический архив*. 2020;92(10):83–87. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.10.000754>. Young W, Ladygina DO, Balutina OV, Beltsevich DG. Primary aldosteronism: The Mayo Clinic approach. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2020;92(10):83–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.10.000754>.
 52. Титова ВВ, Кисляк ОА, Демидова ТЮ. Эндокринная артериальная гипертензия: причины развития, принципы диагностики и лечения. Лекция для врачей. *FOCUS Эндокринология*. 2021;4(3):31–38. Режим доступа: <https://endo-club.ru/upload/iblock/6d6/6d6bd2f513820c533978a6e7d1853925.pdf>. Titova VV, Kislyak OA, Demidova TYu. Endocrine arterial hypertension: causes of development, principles of diagnosis and treatment. Lecture for doctors. *FOCUS Endocrinology*. 2021;4(3):31–38. (In Russ.) Available at: <https://endo-club.ru/upload/iblock/6d6/6d6bd2f513820c533978a6e7d1853925.pdf>.
 53. Fukumoto T, Umakoshi H, Ogata M, Yokomoto-Umakoshi M, Matsuda Y, Motoya M et al. Significance of Discordant Results Between Confirmatory Tests in Diagnosis of Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(2):e866–e874. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa812>.
 54. Tong A, Liu G, Wang F, Jiang J, Yan Z, Zhang D et al. A Novel Phenotype of Familial Hyperaldosteronism Type III: Concurrence of Aldosteronism and Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(11):4290–4297. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1504>.
 55. Корб ТА, Чернина ВЮ, Блохин ИА, Алешина ОО, Воронцов АВ, Морозов СП, Гомболевский ВА. Визуализация надпочечников: в норме и при патологии (обзор литературы). *Проблемы эндокринологии*. 2021;67(3):26–36. <https://doi.org/10.14341/probl12752>. Korb TA, Chernina VYu, Blokhin IA, Aleshina OO, Vorontsov AV, Morozov SP, Gombolevskiy VA. Adrenal imaging: anatomy and pathology (literature review). *Problems of Endocrinology*. 2021;67(3):26–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12752>.
 56. Kishino M, Yoshimoto T, Nakadate M, Katada Y, Kanda E, Nakaminato S et al. Optimization of left adrenal vein sampling in primary aldosteronism: Coping with asymmetrical cortisol secretion. *Endocr J*. 2017;64(3):347–355. <https://doi.org/10.1507/endocrj.E116-0433>.
 57. Seo JM, Park BK, Park SY, Kim CK. Characterization of lipid-poor adrenal adenoma: chemical-shift MRI and washout CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;202(5):1043–1050. <https://doi.org/10.2214/AJR.13.11389>.
 58. Johnson PT, Horton KM, Fishman EK. Adrenal mass imaging with multi-detector CT: pathologic conditions, pearls, and pitfalls. *Radiographics*. 2009;29(5):1333–1351. <https://doi.org/10.1148/rg.295095027>.
 59. Young WF Jr. Conventional imaging in adrenocortical carcinoma: update and perspectives. *Horm Cancer*. 2011;2(6):341–347. <https://doi.org/10.1007/s12672-011-0089-z>.
 60. Mayo-Smith WW, Song JH, Boland GL, Francis IR, Israel GM, Mazzaglia PJ et al. Management of Incidental Adrenal Masses: A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(8):1038–1044. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.05.001>.
 61. Patel D, Gara SK, Ellis RJ, Boufraqech M, Nilubol N, Millo C et al. FDG PET/CT Scan and Functional Adrenal Tumors: A Pilot Study for Lateralization. *World J Surg*. 2016;40(3):683–689. <https://doi.org/10.1007/s00268-015-3242-y>.
 62. Akkuş G, Güney IB, Ok F, Evran M, İzol V, Erdoğan Ş et al. Diagnostic efficacy of 18F-FDG PET/CT in patients with adrenal incidentaloma. *Endocr Connect*. 2019;8(7):838–845. <https://doi.org/10.1530/EC-19-0204>.
 63. Haider MA, Ghai S, Jhaveri K, Lockwood G. Chemical shift MR imaging of hyperattenuating (>10 HU) adrenal masses: does it still have a role? *Radiology*. 2004;231(3):711–716. <https://doi.org/10.1148/radiol.2313030676>.
 64. Albano D, Agnello F, Midiri F, Pecoraro G, Bruno A, Alongi P et al. Imaging features of adrenal masses. *Insights Imaging*. 2019;10(1):1. <https://doi.org/10.1186/s13244-019-0688-8>.
 65. Sande EP, Martinsen AC, Hole EO, Olerud HM. Interphantom and inter-scanner variations for Hounsfield units – establishment of reference values for HU in a commercial QA phantom. *Phys Med Biol*. 2010;55(17):5123–5135. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/17/015>.
 66. Stadler A, Schima W, Prager G, Homolka P, Heinz G, Saini S et al. CT density measurements for characterization of adrenal tumors ex vivo: variability among three CT scanners. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;182(3):671–675. <https://doi.org/10.2214/ajr.182.3.1820671>.
 67. Williams TA, Burrello J, Sechi LA, Fardella CE, Matrozzova J, Adolf C et al. Computed tomography and adrenal venous sampling in the diagnosis of unilateral primary aldosteronism. *Hypertension*. 2018;72(3):641–649. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11382>.
 68. Gkaniatsa E, Sakinis A, Palmér M, Muth A, Trimpou P, Ragnarsson O. Adrenal Venous Sampling in Young Patients with Primary Aldosteronism. Extravagance or Irreplaceable? *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(5):e2087–e2095. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab047>.
 69. Lim V, Guo Q, Grant CS, Thompson GB, Richards ML, Farley DR, Young WF Jr. Accuracy of adrenal imaging and adrenal venous sampling in predicting surgical cure of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(8):2712–2719. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4146>.

70. Rossi GP, Auchus RJ, Brown M, Lenders JW, Naruse M, Plouin PF et al. An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. *Hypertension*. 2014;63(1):151–160. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02097>.
71. Webb R, Mathur A, Chang R, Baid S, Nilubol N, Libutti SK et al. What is the best criterion for the interpretation of adrenal vein sample results in patients with primary hyperaldosteronism? *Ann Surg Oncol*. 2012;19(6):1881–1886. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-2121-5>.
72. Arjani S, Bostonian TJ, Prasath V, Quinn PL, Chokshi RJ. Cost-effectiveness of adrenal vein sampling- vs computed tomography-guided adrenalectomy for unilateral adrenaloma in primary aldosteronism. *J Endocrinol Invest*. 2022;45(10):1899–1908. <https://doi.org/10.1007/s40618-022-01821-7>.
73. Goupil R, Wolley M, Ungerer J, McWhinney B, Mukai K, Naruse M et al. Use of plasma metanephrine to aid adrenal venous sampling in combined aldosterone and cortisol over-secretion. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2015:150075. <https://doi.org/10.1530/EDM-15-0075>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Л.А. Шаронова, С.В. Булгакова

Написание текста – Л.А. Шаронова, С.В. Булгакова

Обзор литературы – Ю.А. Долгих, О.В. Косарева

Анализ материала – Л.А. Шаронова, С.В. Булгакова

Contribution of authors:

Concept of the article – Lyudmila A. Sharonova, Svetlana V. Bulgakova

Text development – Lyudmila A. Sharonova, Svetlana V. Bulgakova

Literature review – Yulia A. Dolgikh, Olga V. Kosareva

Material analysis – Lyudmila A. Sharonova, Svetlana V. Bulgakova

Информация об авторах:

Шаронова Людмила Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; l.a.sharonova@samsmu.ru

Булгакова Светлана Викторовна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; osteoporosis63@gmail.com

Долгих Юлия Александровна, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; yu.a.dolgikh@samsmu.ru

Косарева Ольга Владиславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; o.v.kosareva@samsmu.ru

Information about the authors:

Lyudmila A. Sharonova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; l.a.sharonova@samsmu.ru

Svetlana V. Bulgakova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; osteoporosis63@gmail.com

Yulia A. Dolgikh, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; yu.a.dolgikh@samsmu.ru

Olga V. Kosareva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; o.v.kosareva@samsmu.ru

Изменение представлений о роли комбинированной терапии статином и фибратом у пациентов с гипертриглицеридемией

С.Р. Гиляревский^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8505-1848>, sgilarevsky@rambler.ru

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16

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

Резюме

Статья посвящена современной тактике снижения концентрации триглицеридов (ТГ) в крови. Необходимость обсуждения показаний к использованию гиполипидемической терапии у пациентов с гипертриглицеридемией обусловлена появлением новой доказательной информации. В статье приводятся данные о связи повышенной концентрации ТГ в крови с риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также панкреатита. Рассматриваются механизмы метаболизма ТГ, которые могут обуславливать связь между повышенным уровнем ТГ в крови и риском развития осложнений ССЗ. Обсуждаются результаты крупных рандомизированных клинических исследований, в том числе недавно завершённых, на которых основываются современные клинические рекомендации по использованию препаратов, снижающих концентрацию ТГ. Рассматриваются показания к использованию фибратов у пациентов с повышенным уровнем ТГ в крови в различных клинических ситуациях. В статье подчеркивается, что в настоящее время в Российской Федерации недоступен препарат эфир икозапента, который в соответствии с последними вариантами международных рекомендаций считается препаратом первого ряда для снижения риска развития осложнений ССЗ у пациентов с установленным диагнозом ССЗ (т. е. с целью вторичной профилактики). В такой ситуации в нашей стране значение фенофибратов как средства для снижения концентрации ТГ в крови может оставаться достаточно высоким, в том числе и при вторичной профилактике осложнений ССЗ. Появление на фармацевтическом рынке Российской Федерации комбинированного препарата, содержащего розувастатин и фенофибрат, позволит повысить приверженность терапии при необходимости добавления фибрата к статину.

Ключевые слова: триглицериды, фенофибрат, сердечно-сосудистые заболевания, остаточный риск, первичная профилактика, вторичная профилактика, панкреатит

Для цитирования: Гиляревский СР. Изменение представлений о роли комбинированной терапии статином и фибратом у пациентов с гипертриглицеридемией. *Медицинский совет*. 2023;17(16):33–40. <https://doi.org/10.21518/ms2023-268>.

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке фармацевтической компании «Эббот», это никак не повлияло на мнение автора.

Changing perceptions about the role of combination therapy with statin and fibrate in patients with hypertriglyceridemia

Sergey R. Gilyarevskiy^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8505-1848>, sgilarevsky@rambler.ru

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 16, 1st Leonov St., Moscow, 129226, Russia

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

Abstract

The article discusses the modern therapeutic approach to lowering blood triglyceride levels. The need to consider indications for the use of lipid-lowering therapy in patients with hypertriglyceridemia is caused by the emergence of new evidence-based information. The article describes how elevated blood TG levels are associated with the risk of developing cardiovascular (CV) complications, as well as pancreatitis. The mechanisms of TG metabolism that may regulate the relationship between elevated blood TG levels and the risk of developing CV complications are considered. The findings of large randomized clinical trials, including recent ones, which laid the foundation for the current clinical guidelines for the use of drugs to lower triglycerides levels, are discussed. Indications for fibrate therapy in patients with elevated blood TG levels in various clinical situations are considered. The article emphasizes that the icosapent ethyl ester drug is not currently available in the Russian Federation. According to the latest versions of international guidelines, it is considered a first-line drug to reduce the risk of developing CV complications in patients with an established diagnosis of CVD (i.e. for the purpose of secondary prevention). In this context, the significance of fenofibrate as a drug to lower blood triglyceride levels, specifically in secondary

prevention of CV complications, can remain quite high in our country. The appearance of a rosuvastatin and fenofibrate combination drug on the pharmaceutical market of the Russian Federation will increase adherence to the therapy, if a fibrate is required to be added to statin therapy.

Keywords: triglycerides, fenofibrate, cardiovascular disease, residual risk, primary prevention, secondary prevention, pancreatitis

For citation: Gilyarevskiy SR. Changing perceptions about the role of combination therapy with statin and fibrate in patients with hypertriglyceridemia. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(16):33–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-268>.

Conflict of interest: the article was prepared with the support of the pharmaceutical company Abbott, this did not affect the opinion of the author in any way.

ВВЕДЕНИЕ

Классификация гипертриглицеридемии по уровню триглицеридов в крови

Гипертриглицеридемия (ГТГ) может быть определена как концентрация триглицеридов (ТГ) в крови натошак, которая превышает 95-й перцентиль, для лиц соответствующего возраста и пола в популяции [1]. Группы экспертов произвольно выбрали определенные концентрации ТГ в крови натошак для оценки тяжести ГТГ. В соответствии с такой градацией уровень ТГ, превышающий 1,7 ммоль/л, считается патологическим. При уровне 1,7–2,3 ммоль/л ГТГ считается слабовыраженной, при уровне 2,3–5,5 – умеренной, 5,5–10 – тяжелой и более 10 – очень тяжелой. Крайне выраженной считают ГТГ при концентрации ТГ в крови, которая превышает 20 ммоль/л.

Примерно у 30% взрослых лиц имеется слабовыраженная или умеренная ГТГ, но ее тяжелые формы встречаются лишь в 1–2% случаев [2, 3]. У пациентов с коронарной болезнью сердца, включая принимающих статины, частота слабо или умеренно выраженной ГТГ превышает 30%. В таких случаях ГТГ может быть как при низком уровне холестерина (ХС) липопротеинов (ЛП) низкой плотности (ЛПНП), так и при его отсутствии [2, 4]. Более того, распространенность ГТГ у пациентов с сахарным диабетом (СД) достигает почти 50% [4, 5].

Связь между концентрацией триглицеридов и остаточным риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний

Известно о наличии сильной связи между дислипидемией, характеризующейся повышенным уровнем ХС ЛПНП и ТГ, а также низким уровнем ХС ЛП высокой плотности (ЛПВП), с одной стороны, и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), обусловленных атеросклерозом (ССЗАО), – с другой [6]. Повышенный уровень ХС ЛПНП относится к причинным факторам развития коронарной болезни сердца. Результаты мета-анализа 21 рандомизированного клинического исследования (РКИ) по оценке эффектов применения гиполипидемической терапии, в которые были включены 184 012 пациентов, свидетельствовали о линейной связи между достигнутой концентрацией ХС ЛПНП и риском развития тяжелых осложнений ССЗ, т. е. чем ниже был уровень ХС ЛПНП, тем меньше был такой риск [7]. Более того, было отмечено увеличение преимуществ снижения уровня ХС ЛПНП при увеличении продолжительности периода, в течение которого

сохранялась достигнутая более низкая концентрация ХС ЛПНП. В то же время, несмотря на снижение уровня ХС ЛПНП с помощью статинов, эзетимиба (а также их сочетанного применения) и (или) ингибиторов фермента пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9-го типа, по данным соответствующих РКИ по оценке эффектов такой терапии, имеется существенный остаточный риск развития осложнений ССЗАО. Такой остаточный риск связывали либо с недостаточным снижением уровня ХС ЛПНП, либо с низким уровнем ХС ЛПВП и (или) повышенным уровнем ТГ [8], а также с действием такого нелипидного фактора, как хроническое воспаление в атеросклеротической бляшке [6].

По данным, полученным в ходе выполнения известного обсервационного исследования PESA, у лиц с низким или умеренным риском развития осложнений ССЗ ГТГ была статистически значимо связана с наличием субклинического атеросклероза и воспаления в сосудах [9]. О сходных данных сообщалось и у пациентов с нормальным уровнем ХС ЛПНП. Более того, авторы относительно недавно опубликованного систематического обзора, посвященного оценке риска, связанного с повышенной концентрацией ТГ в крови, предлагают считать такой уровень ТГ маркером повышенного риска развития осложнений ССЗ, а также считают вероятным преимущество интенсификации гиполипидемической терапии у пациентов с высокой концентрацией ТГ в крови [10]. В то же время неизвестно, может ли на уровень ТГ в крови распространяться известная тактика «чем ниже, тем лучше», принятая многими экспертами для уровня ХС ЛПНП.

БИОХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТРИГЛИЦЕРИДОВ

Известно, что ГТГ может быть вызвана повышением образования ТГ, изменением трансформации и катаболизма ЛП с высоким содержанием ТГ (ЛПВСТГ), а также сниженным клиренсом ТГ [6]. Источник ТГ в крови представлен разными липидами. В связи с неполярными свойствами ТГ они нерастворимы в крови, что обуславливает их преимущественный транспорт в организме за счет образования ЛП. Количество ТГ во многом определяет плотность частиц ЛП, так что чем выше содержание ТГ, тем ниже плотности ЛП [6].

В клинической биохимии вначале оценивают общую концентрацию ХС и ТГ. Поскольку большая часть ХС в крови транспортируется в составе ЛПНП, имеется

сильная связь между концентрацией общего ХС в крови и уровнем ХС ЛПНП. В последующем усовершенствование методов оценки концентрации ХС ЛПНП позволило установить, что повышенную концентрацию ХС ЛПНП следует рассматривать как причинный фактор развития ССЗ. В то же время следует учитывать, что при оценке натошак уровень общего ХС в крови отражает суммарное содержание ТГ в ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП), ЛП промежуточной плотности (ЛППП) и ЛПНП [6]. Следовательно, повышенная концентрация ТГ в крови может быть обусловлена чрезмерным содержанием ТГ в любых перечисленных частицах ЛП.

Аполипопротеин В (Апо-В) представляет собой молекулярный компонент ЛПОНП, ЛППП и ЛПНП. Таким образом, Апо-В отражает уровень в крови как ЛПВСТГ, так и ЛПНП, предоставляя информацию об общем количестве частиц независимо от содержания в них ТГ. Хиломикроны в физиологических условиях выявляются в крови только после приема пищи.

Концентрация ЛП в крови регулируется за счет их удаления из крови путем захвата, осуществляемого рецепторами ЛПНП, а также другими механизмами [11]. В отличие от такого механизма элиминации ЛПНП, ТГ, содержащиеся в хиломикронах и поступающие из кишечника, как и ТГ в составе ЛПОНП, которые секретируются в печени, подвергаются гидролизу преимущественно за счет фермента липопротеинлипазы в скелетных мышцах и жировой ткани, а также печеночной липазы, что приводит к высвобождению жирных кислот, которые окисляются в клетках различных типов и хранятся в жировой ткани [12].

ЛПВСТГ представляют собой наиболее крупные частицы (при оценке натошак) и характеризуются очень высокой гетерогенностью, отличаясь по размеру, плотности, составу и связи с определенным риском развития осложнений ССЗ [13]. Ремнантные ЛПВСТГ удаляются из кровотока за счет захвата рецепторами ЛПНП, а также с помощью белка, подобного рецептору ЛПНП, и гепарансульфатных протеогликанов [14]. Таким образом,

концентрация ТГ в крови во многом зависит от ферментных гидролитических путей, а измерение уровня ТГ в крови в целом отражает те ТГ, которые транспортируют ЛП, относящимися к разным классам [6].

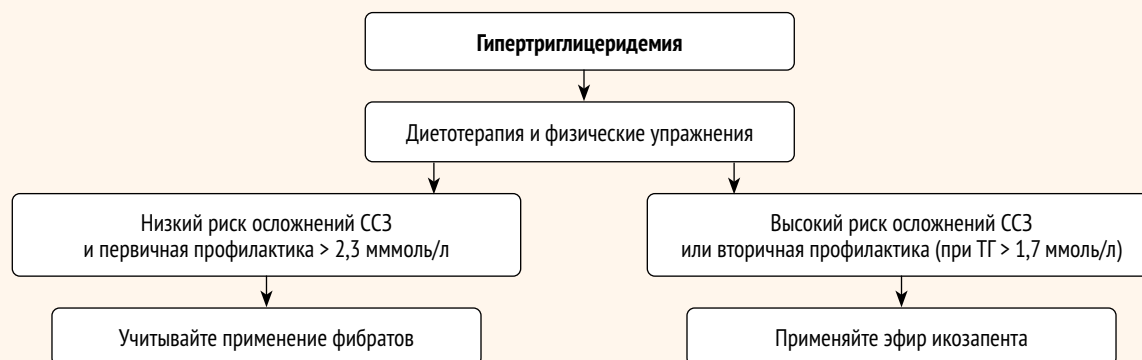
СОВРЕМЕННАЯ ТАКТИКА КОРРЕКЦИИ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ

В соответствии с мнением экспертов, как изменение состава пищи, так и физические упражнения могут существенно снизить концентрацию ТГ. В частности, в европейских рекомендациях по тактике лечения дислипидемии в качестве обязательных подходов к лечению ГТГ указано снижение избыточной массы тела, чрезмерного потребления алкоголя, а также количества потребляемых с пищей углеводов и увеличение повседневной физической активности [15]. В целом сочетанное применение таких нелекарственных методов позволяет снизить концентрацию ТГ почти на 60% [1]. Следует отметить, что такие вмешательства влияют и на другие факторы риска развития осложнений ССЗ, а не только на снижение концентрации ТГ, так что положительное влияние на риск развития осложнений ССЗ будет не только за счет снижения уровня ТГ в крови. Кратко рекомендуемые в настоящее время подходы к лечению пациентов с ГТГ представлены на *рисунке*.

В соответствии с клиническими рекомендациями разных групп экспертов и профессиональных обществ применение фибратов однозначно считается тактикой первого ряда у пациентов с очень тяжелой ГТГ (хиломикронемия), которая считается фактором риска развития панкреатита [3, 4, 16–18]. Такое же мнение отражено и в европейских рекомендациях по тактике лечения дислипидемий 2019 г. [15]. В то же время мнение экспертов о роли фибратов для профилактики осложнений ССЗ у пациентов с повышенным уровнем ТГ не столь однозначно. При высоком риске развития осложнений ССЗ и концентрации ТГ в диапазоне 1,7–5,6 ммоль/л, несмотря на прием статинов, считается обоснованным (класс

● **Рисунок.** Тактика снижения уровня триглицеридов при гипертриглицеридемии

● **Figure.** Approaches to lowering triglyceride levels in hypertriglyceridemia



Помните, что снижение концентрации ХС ЛПНП остается тактикой первого ряда для профилактики развития осложнений ССЗ

рекомендаций IIa, уровень доказательности B) применение омега-3 полиненасыщенных кислот (эфир икозапента¹ (ЭИ) по 2 г 2 раза в день) в сочетании со статином [15]. Такое мнение основано на результатах крупного РКИ REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl Intervention Trial) [19], которые свидетельствуют о том, что у лиц с повышенной концентрацией ТГ в крови, несмотря на прием статинов, риск развития осложнений, обусловленных ишемией, включая смерть от осложнений ССЗ, при приеме ЭИ по 2 г 2 раза в день был статистически значимо меньше, чем при приеме плацебо. В ходе выполнения такого РКИ в течение 1 года концентрация ТГ в крови умеренно снижалась в группе ЭИ на 18,3% (0,44 ммоль/л) и повышалась на 2,2% (на 0,05 ммоль/л) в группе плацебо. В то же время убедительность данных о влиянии приема ЭИ на риск развития осложнений ССЗ подвергалась сомнению, так как за счет эффектов минерального масла в капсуле плацебо (с целью имитации ЭИ) снижалась биодоступность статинов, что сопровождалось увеличением концентрации ХС ЛПНП. Медиана увеличения концентрации ХС ЛПНП в группах ЭИ и плацебо достигала 3,1 и 10,2% соответственно (увеличение на 0,05 и 0,18 ммоль/л соответственно), т. е. в группе ЭИ концентрация ХС ЛПНП увеличивалась на 6,6% меньше, чем в группе плацебо ($p < 0,001$).

В тех случаях когда при проведении первичной профилактики достигнут целевой уровень ХС ЛПНП, но сохраняется повышенная концентрация ТГ (более 2,3 ммоль/л), можно учитывать применение фибратов (в частности, фенофибрат) в сочетании со статинами (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C). Такие рекомендации основаны на результатах РКИ, в ходе выполнения которых были получены данные о том, что применение фенофибрат приводит к снижению риска выполнения реваскуляризации миокарда и ампутации конечностей, а также замедляет прогрессирование диабетической ретинопатии [20, 21]. Следует, однако, отметить, что такие исходы в обоих РКИ не были включены в основной комбинированный показатель. Более того, результаты длительного наблюдения за участниками исследования ACCORD (ACCORDION study) свидетельствовали о снижении смертности пациентов, которые в исходном исследовании были рандомизированы в группу приема фенофибрат (при его сочетании со статином; стандартизованное отношение риска 0,65, 95% доверительный интервал 0,45–0,94; $p = 0,02$) [22]. Такие данные позволяют предположить, что для оценки позитивного влияния приема фибратов на риск развития осложнений ССЗ у пациентов с атерогенной дислипидемией необходим более длительный период наблюдения, а также сочетание фибратов со статинами [6].

На основании результатов исследования ACCORDION, а также нескольких дополнительных анализов данных об участниках РКИ польские эксперты в 2021 г. повысили класс рекомендаций до IIa (уровень доказательности B) для профилактики осложнений ССЗ с помощью

фибратов у пациентов с высоким риском развития таких осложнений [23]. Следует, однако, отметить, что снижение концентрации ХС ЛПНП остается главной целью терапии, направленной на снижение риска осложнений ССЗ как при первичной, так и при вторичной профилактике их развития, а лечение ГТГ следует рассматривать в качестве следующего этапа терапии [24].

Такая тактика отражена и в клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации по лечению пациентов с нарушениями липидного обмена, в соответствии с которыми применение комбинированной терапии статином и фенофибратом показано при уровне ТГ более 2,3 ммоль/л, несмотря на прием ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А-редуктазы [25]. В таких случаях к лечению рекомендовано добавить фенофибрат (предпочтительно в виде комбинированного препарата, содержащего розувастатин и фенофибрат (недавно такой препарат зарегистрирован в нашей стране)), или препарат омега-3 ПНЖК в дозе до 2 г 2 раза в день.

Несмотря на то что применение фибратов для снижения риска развития осложнений ССЗ при повышенном уровне ТГ считается обоснованным только с целью первичной профилактики, в Российской Федерации и некоторых других странах в связи с отсутствием ЭИ использование фибратов в сочетании со статинами для снижения риска развития осложнений ССЗ при ТГ может быть более обоснованным у достаточно широкого круга пациентов с ГТГ.

Влияние результатов исследования PROMINENT на представления о выборе определенного фибрата с целью снижения концентрации триглицеридов

Пемафибрат² представляет собой селективный модулятор PPAR α -рецепторов [26, 27]. Результаты международного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ III фазы PROMINENT (Pemaafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes) [28] было выполнено с целью оценки эффективности применения пемафибрат – более мощного фибрата по сравнению с фенофибратом – на частоту развития и рецидивирования осложнений ССЗ у пациентов с высоким уровнем ТГ в крови (2,26–5,6 ммоль/л) и низкой концентрацией ХС ЛПВП (1,0 ммоль/л и менее). Пемафибрат применялся по 0,2 мг/сут в сочетании со статинами. В исследование были включены 10 497 пациентов, а медиана продолжительности наблюдения за ними достигала 3,4 года. Прием пемафибрат по сравнению с применением плацебо снижал концентрацию ТГ в крови на 26,2% и повышал уровень ХС ЛПВП на 5,1%, но такие эффекты сопровождалось увеличением концентрации ХС ЛПНП на 12,3%. Соответственно, концентрация ХС ЛП всех типов, кроме ЛПВП, так называемый ХС неЛПВП (считается маркером риска осложнений ССЗ, который отражает уровень дислипидемии в целом), была сходной в группах пемафибрат и плацебо.

Результаты РКИ PROMINENT свидетельствуют о том, что частота развития таких неблагоприятных

¹ Лекарственный препарат не зарегистрирован в Российской Федерации.

² Лекарственный препарат не зарегистрирован в Российской Федерации.

клинических исходов, включенных в основной комбинированный показатель, как инфаркт миокарда, ишемический инсульт, реваскуляризация миокарда и смерть от осложнений ССЗ, была сходной в группе пемифибрата и группе плацебо. Отсутствовали и явные преимущества приема пемифибрата по данным анализа в подгруппах пациентов в зависимости от определенных характеристик. Более того, несмотря на то что частота нежелательных явлений в целом была сходной в обеих группах, в группе пемифибрата чаще развивались нарушения функции почек и венозные тромбозомболические осложнения, но была ниже частота развития неалкогольной жировой болезни печени. Исследование было завершено досрочно в связи с отсутствием эффективности приема пемифибрата. В недавно опубликованной в журнале *European Heart Journal Cardiovascular Pharmacotherapy* заметке, посвященной обсуждению результатов исследования PROMINENT, ее авторы вспомнили нейтральные результаты исследований других гиполипидемических средств – никотиновой кислоты и ингибиторов белка – переносчика эфиров холестерина, называя такую ситуацию «потерей парадиза», что отражает разочарования в эффективности таких препаратов после многолетних надежд [29].

В ходе выполнения исследования PROMINENT прием пемифибрата приводил к увеличению концентрации ХС ЛПНП и Апо-В. Наблюдаемое увеличение уровня ХС ЛПНП могло быть обусловлено увеличением конверсии ремнантных ЛП в ЛПНП [30]. Следовательно, преимущества снижения концентрации ТГ и повышения уровня ХС ЛПВП за счет приема пемифибрата могли нивелироваться отрицательными последствиями повышения ХС ЛПНП, приводя к противоположному влиянию на риск развития осложнений ССЗ. Такой отрицательный эффект мог быть обусловлен ускоренным катаболизмом ЛПОНП. Таким образом, для эффективного снижения риска развития осложнений ССЗ будет необходимо разработать средства, которые в большей степени повышают клиренс и удаление ремнантных частиц ЛП, содержащих ХС, а не превращают ЛПВСТГ в ЛПНП [31].

Можно ли распространять на фенофибрат данные, полученные для пемифибрата? Несмотря на то что прием фенофибрата и пемифибрата оказывает сходное по направленности влияние на уровень каждого из липидов в крови, распространенность и выраженность такого влияния существенно различаются [32]. Следовательно, по мнению экспертов, нельзя распространять результаты исследования PROMINENT на такой фибрат, как фенофибрат. Кроме того, при использовании фибрата с целью первичной профилактики у пациентов, не имеющих показаний к приему статинов, положительные эффекты от снижения уровня ТГ и повышения концентрации ХС ЛПВП могут быть более выражены, чем отрицательные последствия повышения уровня ХС ЛПНП [6].

Наконец, нейтральные результаты исследования PROMINENT еще раз напоминают о том, что любая тактика лечения должна иметь надежную доказательную базу. Напомним, что одной из главных предпосылок

исследования PROMINENT были результаты анализа в подгруппах участников исследований по оценке эффектов приема фибратов, которые позволяли предположить о существенных преимуществах применения фибратов у пациентов с СД 2-го типа со слабовыраженной и умеренной ГТГ и низкой концентрацией ХС ЛПВП [33, 34]. В связи с этим важно напомнить, что анализ в подгруппах участников даже крупных РКИ не имеет достаточной статистической мощности и поэтому, как в данном случае, могут быть ложноположительные результаты. Любые данные, полученные в ходе выполнения вторичного анализа, до внедрения в клиническую практику должны быть подтверждены в исследованиях, имеющих достаточную статистическую мощность [35].

Предполагается, что разработка новых препаратов или других подходов к снижению концентрации ТГ, которые не будут сопровождаться одновременным повышением уровня ХС ЛПНП, позволит вернуться к тактике уменьшения уровня ТГ в крови с целью вторичной профилактики [6]. Подробнее перспективы гиполипидемической терапии, направленной на снижение уровня ТГ в крови, будут обсуждаться далее.

Тактика, направленная на профилактику развития панкреатита, при выраженной гипертриглицеридемии

Риск развития панкреатита становится клинически значимым при концентрации ТГ, превышающей 10 ммоль/л, особенно при сочетании с семейной хиломикронемией [36, 37]. В таких случаях обязательны вмешательства, направленные на профилактику развития острого панкреатита [15]. Следует отметить, что примерно 10% всех случаев панкреатита обусловлены ГТГ, а также что панкреатит может развиваться и при концентрации ТГ в крови в диапазоне 5–10 ммоль/л. Результаты проспективного когортного исследования свидетельствовали о том, что риск развития острого панкреатита существенно повышается в подгруппах пациентов, у которых концентрация ТГ соответствует более высокому квартилю [38], что позволяет предположить непрерывное увеличение риска развития панкреатита с увеличением концентрации ТГ.

Любой фактор, который приводит к повышению ЛПОНП, может повышать риск развития панкреатита, а алкоголь считается наиболее значимым фактором риска. При развитии клинических проявлений панкреатита пациент госпитализируется, в таких случаях необходимо тщательное наблюдение за концентрацией ТГ в крови [15]. Обязательным считается ограничение энергетической ценности пищи и содержание в ней жиров (до 10–15%), а также полный отказ от употребления алкоголя.

Применение фибратов (фенофибрата) должно быть начато в сочетании с омега-3 полиненасыщенными кислотами (по 2–4 г/сут) в качестве дополнительного средства. В тяжелых случаях, по мнению экспертов, в терапии можно использовать ломитапид [15, 39].

У пациентов с СД необходимо начать применение инсулина с целью снижения уровня глюкозы в крови. В целом резкое снижение концентрации ТГ в крови

отмечается в течение первых 2–5 дней. В острых случаях выполнение плазмафереза позволяет еще быстрее снизить концентрацию ТГ в крови [40]. Европейское медицинское агентство одобрило использование воланесорсена в качестве дополнения к диетотерапии при лечении взрослых пациентов с генетически подтвержденной семейной гиперхолестеринемией и высоким риском развития панкреатита [15].

БУДУЩИЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ С ЦЕЛЬЮ СНИЖЕНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Несмотря на то что повышенная концентрация ТГ в крови сопровождается увеличением риска развития осложнений ССЗ, остается неясным, может ли снижение уровня ТГ в крови уменьшать риск развития ССЗ [6]. В то же время результаты дополнительных анализов различных клинических исследований позволяли предположить, что снижение концентрации ТГ в крови приведет к уменьшению риска развития осложнений ССЗ. Более того, мутации потери функции в генах, которые подавляют активность липопротеинлипазы, таких как *APOC3* и *ANGPTL3*, сопровождаются антиатеросклеротическими эффектами.

Известно, что эйкозопентаеновая кислота (ЭПК) оказывает антиатеросклеротическое действие за счет влияния на несколько факторов, а не только снижения уровня ТГ в крови. В течение последних десятилетий было получено много данных, подтверждающих важность снижения концентрации ХС ЛПНП за счет приема статинов с целью уменьшения риска развития осложнений ССЗ. Дальнейшее снижение риска было отмечено в ходе выполнения исследования REDUCE-IT при добавлении к статинам ЭПК [19]. В то же время нельзя не учитывать увеличение риска развития фибрилляции предсердий за счет приема ЭПК, особенно у пациентов, имеющих в анамнезе такую аритмию.

Апо-С-III, который экспрессируется как в кишечнике, так и в печени, находится в крови одновременно с ЛПВСТГ, в целом оказывает отрицательное влияние на метаболизм ЛП и по данным генетических исследований может быть целью терапии, направленной на снижение риска развития осложнений ССЗ. Воланесорсен представляет собой подкожно вводимый 2'-О-метоксиэтил химерный антисмысловый ингибитор второго поколения, который нарушает трансляцию матричной РНК апо-С-III [41, 42]. В ходе выполнения исследования II фазы применение воланесорсена по 300 мг 1 раз в неделю у пациентов с ГТГ приводило к снижению концентрации ТГ на 80% [43]. Была отмечена связь между снижением уровня С-III в крови более чем на 80% и благоприятным изменением концентрации многих частиц ЛП в отсутствие изменения концентрации ХС ЛПНП, а также отмечалось благоприятное влияние на метаболизм углеводов. Результаты метаанализа 4 РКИ, включавших пациентов с ГТГ, свидетельствовали о том, что

применение воланесорсена по сравнению с плацебо приводило к статистически значимому снижению концентрации ТГ, ХС ЛПОНП, апо-В48 и ХС неЛПВП, а также к повышению уровня ХС ЛПВП. Эффективность препарата сопровождалась приемлемой безопасностью [44].

Результаты генетических исследований подтверждают гипотезу о том, что влияние на уровень белка, подобного ангиопоэтину 3-го типа, может быть целью при лечении пациентов с ГТГ для снижения риска развития осложнений ССЗ [45].

Имеются данные о том, что применение моноклонального антитела эвинакумаба и антисмыслового олигонуклеотида IONIS-ANGPTL3-LRx³ снижает концентрацию белка, подобного ангиопоэтину 3-го типа, но за счет механизма, который пока остается неустановленным. Применение таких препаратов приводит к снижению как очень высокого уровня ТГ, так и крайне повышенного уровня ХС ЛПНП, которые обусловлены семейной гиперхолестеринемией. По данным исследований, выполненных для оценки эффективности разных доз эвинакумаба, было отмечено снижение концентрации ТГ и ХС ЛПНП на 75 и 23% соответственно [46]. Снижение уровня ХС ЛПНП не зависело от влияния на рецепторы ЛПНП.

Изучается и ряд других подходов к снижению уровня ТГ в крови, в частности генная терапия, направленная на изменение концентрации липопротеинлипазы, подавление фермента диацилглицерол-ацилтрансферазы [47]. Эффективность многих таких подходов еще предстоит оценить в ходе выполнения клинических исследований с оценкой частоты развития клинических исходов. Результаты таких исследований, вероятно, позволят ответить на вопрос о связи между клиническим эффектом снижения ТГ и снижением концентрации Апо-В.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время остается много вопросов, касающихся клинической значимости повышенной концентрации разных частиц ЛПВСТГ и их метаболизма, в том числе о важности повышенного образования ТГ или их сниженного катаболизма. Поскольку изменение образа жизни остается одним из главных подходов к лечению пациентов с ГТГ, считается необходимым усовершенствование подходов к внедрению таких вмешательств, а также наблюдению за пациентами с ГТГ и обеспечению приверженности применяемым вмешательствам, направленным на снижение концентрации ТГ.

Учитывая имеющуюся доказательную информацию, можно считать, что ниша для использования фибратов ограничивается их использованием с целью первичной профилактики для снижения остаточного риска, связанного с повышенным уровнем ТГ в крови, а также их использованием у пациентов с очень высокой концентрацией ТГ в крови с целью снижения риска развития панкреатита.

Несмотря на изменение роли фибратов при проведении вторичной профилактики осложнений ССЗ,

³ Лекарственные препараты не зарегистрированы в Российской Федерации.

в отсутствие на фармацевтическом рынке препарата ЭЗК ЭИ, вероятно, есть основания в некоторых случаях рассматривать вопрос о применении фибрата и по таким показателям. В таких случаях наиболее обоснованным следует считать назначение фенофибрата как наиболее изученного препарата, относящегося к такому классу. Использование комбинированного препарата, содержащего

розувастатин и фибрат, можно считать наиболее обоснованной тактикой, так как это будет способствовать повышению приверженности терапии и достижению целевого уровня липидов в крови.



Поступила / Received 01.08.2023
Поступила после рецензирования / Revised 15.08.2023
Принята в печать / Accepted 16.08.2023

Список литературы / References

- Watts GF, Ooi EM, Chan DC. Demystifying the management of hypertriglyceridaemia. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(11):648–661. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2013.140>.
- Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(20):2292–2333. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182160726>.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143–3421. <https://doi.org/10.1161/circ.106.25.3143>.
- Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencio P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32(11):1345–1361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr112>.
- Leiter LA, Lundman P, da Silva PM, Drexel H, Jünger C, Gitt AK. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients with diabetes mellitus in Europe and Canada: results of the Dyslipidaemia International Study. *Diabet Med*. 2011;28(11):1343–1351. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03360.x>.
- Drexel H, Tamargo J, Kaski JC, Lewis BS, Saely CH, Fraunberger P et al. Triglycerides Revisited: is Hypertriglyceridaemia a Necessary Therapeutic Target in Cardiovascular Disease? *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2023;9(6):570–582. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvad044>.
- Wang N, Woodward M, Huffman MD, Rodgers A. Compounding Benefits of Cholesterol-Lowering Therapy for the Reduction of Major Cardiovascular Events: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2022;15(6):e008552. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.121.008552>.
- Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarencio P, Pedersen TR et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(5):485–494. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.615>.
- Raposeiras-Roubin S, Rosselló X, Oliva B, Fernández-Friera L, Mendiguren JM, Andrés V et al. Triglycerides and Residual Atherosclerotic Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(24):3031–3041. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.059>.
- Vallejo-Vaz AJ, Corral P, Schreier L, Ray KK. Triglycerides and residual risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2020;27(2):95–103. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000530>.
- Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(4):431–438. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179564>.
- Saeed A, Feofanova EV, Yu B, Sun W, Virani SS, Nambi V et al. Remnant-Like Particle Cholesterol, Low-Density Lipoprotein Triglycerides, and Incident Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(2):156–169. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.050>.
- Toth PP. Triglyceride-rich lipoproteins as a causal factor for cardiovascular disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2016;12:171–183. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S104369>.
- Hoogeveen RC, Ballantyne CM. Residual Cardiovascular Risk at Low LDL: Remnants, Lipoprotein(a), and Inflammation. *Clin Chem*. 2021;67(1):143–153. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa252>.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
- Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, Stalenhoef AF. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):2969–2989. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3213>.
- Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini GB, McPherson R et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol*. 2013;29(2):151–167. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2012.11.032>.
- Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, Birou S, Daida H, Hoshi S et al. Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan – 2012 version. *J Atheroscler Thromb*. 2013;20(6):517–523. <https://doi.org/10.5551/jat.15792>.
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812792>.
- Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9500):1849–1861. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67667-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67667-2).
- Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1563–1574. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001282>.
- Zhu L, Hayen A, Bell KJL. Legacy effect of fibrate add-on therapy in diabetic patients with dyslipidemia: a secondary analysis of the ACCORDION study. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):28. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01002-x>.
- Banach M, Burchardt P, Chlebus K, Dobrowolski P, Dudek D, Dyrbus K et al. PoLA/CFPiP/PCS/PSLD/PSD/PSH guidelines on diagnosis and therapy of lipid disorders in Poland 2021. *Arch Med Sci*. 2021;17(6):1447–1547. <https://doi.org/10.5114/aoms/141941>.
- Averna M, Banach M, Bruckert E, Drexel H, Farnier M, Gaita D et al. Practical guidance for combination lipid-modifying therapy in high- and very-high-risk patients: A statement from a European Atherosclerosis Society Task Force. *Atherosclerosis*. 2021;325:99–109. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.039>.
- Ежов МВ, Кухарчук ВВ, Сергиенко ИВ, Алиева АС, Анциферов МБ, Аншлес АА и др. *Нарушения липидного обмена: клинические рекомендации*. М.; 2023. 103 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/752_1.
- Fruchart JC. Selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulators (SPPAR α): the next generation of peroxisome proliferator-activated receptor α -agonists. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:82. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-12-82>.
- Yamashita S, Masuda D, Matsuzawa Y. Clinical Applications of a Novel Selective PPAR α Modulator, Pemafibrate, in Dyslipidemia and Metabolic Diseases. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26(5):389–402. <https://doi.org/10.5551/jat.48918>.
- Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JG, Zaharris ES, Everett BM et al. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N Engl J Med*. 2022;387(21):1923–1934. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2210645>.
- Drexel H, Saely CH, Agewall S. Fibrates: one more lost paradise in lipid treatment. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2023;9(2):121. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvac072>.
- Virani SS. The Fibrates Story – A Tepid End to a PROMINENT Drug. *N Engl J Med*. 2022;387(21):1991–1992. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2213208>.
- Sherratt SCR, Libby P, Budoff MJ, Bhatt DL, Mason RP. Role of Omega-3 Fatty Acids in Cardiovascular Disease: the Debate Continues. *Curr Atheroscler Rep*. 2023;25(1):1–17. <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01075-x>.
- Arai H, Yamashita S, Yokote K, Arai E, Suganami H, Ishibashi S. Efficacy and Safety of Pemafibrate Versus Fenofibrate in Patients with High Triglyceride and Low HDL Cholesterol Levels: A Multicenter, Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized Trial. *J Atheroscler Thromb*. 2018;25(6):521–538. <https://doi.org/10.5551/jat.44412>.

33. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363(7):692–694. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1006407>.
34. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9729):1875–1884. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60656-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60656-3).
35. Drexel H, Pocock SJ, Lewis BS, Saely CH, Kaski JC, Rosano GMC et al. Subgroup analyses in randomized clinical trials: value and limitations. Review #3 on important aspects of randomized clinical trials in cardiovascular pharmacotherapy. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2022;8(3):302–310. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvab048>.
36. Moulin P, Dufour R, Aversa M, Arca M, Cefalù AB, Noto D et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an "FCS score". *Atherosclerosis*. 2018;275:265–272. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.814>.
37. Meyers CD, Tremblay K, Amer A, Chen J, Jiang L, Gaudet D. Effect of the DGAT1 inhibitor pradigastat on triglyceride and apoB48 levels in patients with familial chylomicronemia syndrome. *Lipids Health Dis*. 2015;14:8. <https://doi.org/10.1186/s12944-015-0006-5>.
38. Lindkvist B, Appelros S, Regnér S, Manjer J. A prospective cohort study on risk of acute pancreatitis related to serum triglycerides, cholesterol and fasting glucose. *Pancreatology*. 2012;12(4):317–324. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2012.05.002>.
39. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Aversa M et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(8):655–666. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70191-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70191-8).
40. Ewald N, Hardt PD, Kloer HU. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol*. 2009;20(6):497–504. <https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e3283319a1d>.
41. Gryn SE, Hegele RA. Novel therapeutics in hypertriglyceridemia. *Curr Opin Lipidol*. 2015;26(6):484–491. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000231>.
42. Qamar A, Libby P, Bhatt DL. Targeting RNA to lower triglycerides: long strides from short molecules. *Eur Heart J*. 2019;40(33):2797–2800. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz321>.
43. Gaudet D, Alexander VJ, Baker BF, Brisson D, Tremblay K, Singleton W et al. Antisense Inhibition of Apolipoprotein C-III in Patients with Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2015;373(5):438–447. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1400283>.
44. Calcaterra I, Lupoli R, Di Minno A, Di Minno MND. Volanesorsen to treat severe hypertriglyceridaemia: A pooled analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Invest*. 2022;52(11):e13841. <https://doi.org/10.1111/eci.13841>.
45. Stitzel NO, Khera AV, Wang X, Bierhals AJ, Vourakis AC, Sperry AE et al. ANGPTL3 Deficiency and Protection Against Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(16):2054–2063. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.02.030>.
46. Wang Y, Gusarova V, Banfi S, Gromada J, Cohen JC, Hobbs HH. Inactivation of ANGPTL3 reduces hepatic VLDL-triglyceride secretion. *J Lipid Res*. 2015;56(7):1296–1307. <https://doi.org/10.1194/jlr.M054882>.
47. Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN, Hegele RA. Clinical review on triglycerides. *Eur Heart J*. 2020;41(1):99–109c. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz785>.

Информация об авторе:

Гиляревский Сергей Руджерович, д.м.н., профессор, руководитель кардиологического центра Российского геронтологического научно-клинического центра, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; профессор кафедры клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; Researcher ID: AAN-4179-2021; SPIN-код: 1683-2709; sgilarevsky@rambler.ru

Information about the author:

Sergey R. Gilyarevskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Cardiology Center of the Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University; 16, 1st Leonov St., Moscow, 129226, Russia; Professor, Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Researcher ID: AAN-4179-2021; sgilarevsky@rambler.ru

Апиксабан у больных фибрилляцией предсердий с острым коронарным синдромом и при плановом чрескожном коронарном вмешательстве: что добавили к нашим представлениям субанализы исследования AUGUSTUS?

Е.П. Панченко, <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>, lizapanchenko@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а

Резюме

Статья посвящена результатам субанализов, опубликованных после выхода исследования AUGUSTUS. Важнейшим выводом основного исследования является доказательство того, что для большинства пациентов с ФП и ОКС, а также для подвергаемых плановому ЧКВ недельной терапии аспирином достаточно для профилактики тромботических осложнений и только у части больных, имеющих дополнительные факторы риска ишемических событий и низкий риск кровотечения, можно продлить терапию аспирином до 1 мес. после ЧКВ. С момента опубликования результатов исследования AUGUSTUS прошло четыре года, и все последующие субанализы данного исследования подтвердили его результаты. Было показано, что преимущества апиксабана по сравнению с варфарином в отношении безопасности и эффективности проявляются вне зависимости от функции почек и соответствуют результатам исследования в целом. Преимущества апиксабана и связь аспирина с кровотечениями были одинаковыми у больных ФП, перенесших и не перенесших инсульт, не зависели от дозы препарата, если снижение дозы до 2,5 мг × 2 раза происходило в соответствии с критериями по снижению. Преимущества апиксабана по сравнению с варфарином сохранялись независимо от времени пребывания в терапевтическом диапазоне в группе пациентов, принимающих варфарин. Преимущества апиксабана перед варфарином и связь длительного приема аспирина с частотой кровотечений сохранялись у пациентов с высоким и низким исходным риском кровотечений и инсульта. Все проведенные субанализы исследования AUGUSTUS подтвердили эффективность и безопасность апиксабана и возможность отказа от приема аспирина на амбулаторном этапе у большинства больных ФП, перенесших плановое ЧКВ или ОКС.

Ключевые слова: исследование AUGUSTUS, результаты субанализов, эффективность, безопасность, профилактика тромботических осложнений

Для цитирования: Панченко Е.П. Апиксабан у больных фибрилляцией предсердий с острым коронарным синдромом и при плановом чрескожном коронарном вмешательстве: что добавили к нашим представлениям субанализы исследования AUGUSTUS? *Медицинский совет*. 2023;17(16):41–45. <https://doi.org/10.21518/ms2023-286>.

Конфликт интересов: Е.П. Панченко участвует в клинических исследованиях: Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, SANOFI, AstraZeneca, Daiichi Sankyo Pharma Development, GlaxoSmithKline DMPK; является лектором: SANOFI, Takeda-NYCOMED, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Bayer, Lilly, AstraZeneca, GlaxoSmithKline, MEDICINES, Servier; является членом научного (консультативного) совета: SANOFI, Bayer, Lilly, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bayer, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Lilly, Servier.

Apixaban in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome in elective percutaneous coronary intervention: what did the subanalysis of the AUGUSTUS trial add to our understanding?

Elizaveta P. Panchenko, <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>, lizapanchenko@mail.ru

National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

The article is devoted to the results of the subanalysis published after release of the AUGUSTUS trial. The most important conclusion of the parent trial is the evidence that weekly aspirin therapy is sufficient to prevent thrombotic complications in the majority of patients with AF and ACS, as well as those undergoing elective PCI, and that aspirin therapy can be extended

up to 1 month after PCI only in a part of patients with additional risk factors for ischemic events and a low risk of bleeding. Four years have passed since the publication of the AUGUSTUS trial results, and all subsequent subanalyses of the trial confirmed its results. The safety and efficacy advantages of apixaban over warfarin were shown to be independent of renal function and consistent with the overall trial results. The advantages of apixaban and the association of aspirin with bleeding were similar in both stroke and non-stroke patients with AF and were dose-independent when a dose was reduced to 2.5 mg twice in accordance with the reduction criteria. The advantages of apixaban over warfarin lasted regardless of time spent in the therapeutic range in the warfarin group. The advantages of apixaban over warfarin and the association of long-term intake of aspirin with bleeding rates persisted in patients with high and low baseline risk of bleeding and stroke. All subanalyses of the AUGUSTUS trial confirmed the efficacy and safety of apixaban, as well as the option to discontinue aspirin at the outpatient stage in the majority of patients with AF, who underwent elective PCI or ACS.

Keywords: AUGUSTUS trial, subanalysis results, efficacy, safety, prevention of thrombotic complications

For citation: Panchenko EP. Apixaban in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome in elective percutaneous coronary intervention: what did the subgroup analysis of the AUGUSTUS trial add to our understanding? *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(16):41–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-286>.

Conflict of interest: E.P. Panchenko takes part in the clinical trials of Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, SANOFI, AstraZeneca, Daiichi Sankyo Pharma Development, GlaxoSmithKline DMPK; is a lecturer at SANOFI, Takeda-NYCOMED, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Bayer, Lilly, AstraZeneca, GlaxoSmithKline, MEDICINES, Servier; and is a member of the academic (advisory) boards of SANOFI, Bayer, Lilly, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bayer, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Lilly, Servier.

ВВЕДЕНИЕ

Весной 2019 г. было опубликовано исследование AUGUSTUS, в котором была изучена безопасность апиксабана у больных фибрилляцией предсердий (ФП) и острым коронарным синдромом (ОКС), а также при плановом чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) [1]. Это исследование было наиболее крупным среди всех организованных с другими прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК) в аналогичной ситуации, и в него вошло 4 600 больных ФП. Исследование имело т. н. двухфакториальный дизайн, при котором апиксабан или варфарин назначались открытым способом, а назначение аспирина было заслеплено. Следует отметить, что доза апиксабана составляла 5 мг × 2 раза в день и соответствовала дозе с доказанной эффективностью при профилактике инсульта у больных ФП. Это было важным отличием от исследования PIONEER-AF PCI [2]. Еще одним важным отличием исследования AUGUSTUS было то, что до рандомизации (7 дней) все пациенты получали аспирин, а затем он назначался двойным слепым способом с применением плацебо. Больные ФП, включенные в исследование, имели высокий риск инсульта и кровотечения. В качестве ингибитора рецепторов P_2Y_{12} подавляющее число больных (92,6%) получали клопидогрел. В исследование было включено примерно одинаковое число больных ОКС, получивших ЧКВ и леченных консервативно, а также пациентов с плановым ЧКВ.

Апиксабан оказался безопаснее варфарина в составе как двойной (7,3 и 10,9%), так и тройной антитромботической терапии (13,8 и 18,7%). Частота смерти или госпитализации не отличалась в сравниваемых группах. Следует подчеркнуть, что мощность исследования AUGUSTUS, как и других исследований с ПОАК, не была рассчитана для оценки ишемических исходов. Исследование AUGUSTUS является единственным, показавшим преимущества

апиксабана перед варфарином по безопасности, вне зависимости от стратегии лечения больных ОКС.

Основной результат исследования AUGUSTUS в отношении назначения аспирина показал, что отказ от него положительно сказался на частоте кровотечений. Частота крупных кровотечений в группе аспирина составила 16,1% против 9,0% в группе плацебо. Увеличение крупных кровотечений в группе аспирина было отмечено вне зависимости от стратегии лечения как больных ОКС, так и при плановом ЧКВ.

ЧАСТОТА И ВРЕМЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ТРОМБОЗОВ СТЕНТА В ИССЛЕДОВАНИИ AUGUSTUS

Важным с точки зрения определения длительности терапии аспирином в составе ТАТ является субанализ исследования AUGUSTUS, целью которого была оценка времени образования тромбозов стентов (ТС) [3]. В период проведения исследования, который составил 6 мес., возникло 20 определенных и 30 определенных или вероятных ТС. Большинство из них (80%) возникло в первый месяц лечения, а исходы, связанные с ТС, случились в тот же день, что и ТС. Тромбозов стентов без клинических проявлений не было. Тромбоз стентов новых поколений был достаточно редким явлением и возникал вскоре после вмешательства. Следует подчеркнуть, что в группе аспирина отмечалось двукратное увеличение числа кровотечений, поэтому только у пациентов с ФП с высоким риском ТС и низким риском кровотечения целесообразно добавить аспирин на 1 мес. к терапии апиксабаном и клопидогрелом.

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ АСПИРИНОМ В ИССЛЕДОВАНИИ AUGUSTUS

Необходимость ограничить максимальную длительность лечения аспирином 1 мес. у больных ФП, подвергнутых ЧКВ, подтверждена еще одним субанализом

исследования AUGUSTUS [4]. Субанализ показал, что накопительная частота больших кровотечений в первый месяц была связана с приемом аспирина. Однако накопительная частота ишемических событий за этот же период была меньше в группе аспирина. Следует заметить, что в последующие 5 мес. в группе аспирина частота крупных кровотечений продолжала накапливаться, но нарастания частоты ишемических событий в это время не происходило.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АПИКСАБАНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФУНКЦИИ ПОЧЕК В ИССЛЕДОВАНИИ AUGUSTUS

Учитывая, что частота кровотечений и тромботических осложнений напрямую зависит от функции почек, результаты исследования AUGUSTUS, а именно баланс «риск – польза», были проанализированы в зависимости от величины СКФ [5]. Для этого у 4 456 пациентов была рассчитана исходная СКФ по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Действие апиксабана против варфарина и аспирина против плацебо было оценено в зависимости от величины функции почек с помощью модели Кокса. В качестве первичной конечной точки (ПКТ) оценивали большие и клинически значимые кровотечения по классификации ISTH. Вторичными конечными точками (ВКТ) считали смерть, госпитализацию и ишемические события, объединившие смерть, инсульт, инфаркт миокарда, определенный или вероятный ТС и потребность в срочной реваскуляризации. Следует отметить, что в исследование AUGUSTUS не включали пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин.

Распределение больных в зависимости от величины СКФ-EPI было следующим: $eGFR > 80$ / $> 50-80$ / $30-50$ мл \times мин $- 1 \times 1,73$ м² соответственно: 30/52/19%. За 6 мес. наблюдения случилось 543 кровотечения, 1 125 смертей или госпитализаций и 282 ишемических события. Сравнение апиксабана с варфарином показало его преимущества в отношении кровотечений во всех трех группах больных, сформированных в зависимости от СКФ. Снижение абсолютного риска кровотечений в наибольшей степени проявлялось у больных с величиной $eGFR$ от 30 до 50 мл \times мин $- 1 \times 1,73$ м² и составило 13,1% против 21,3% (ОР 0,59; 95% ДИ 0,41–0,84).

У пациентов в группе аспирина по сравнению с плацебо риск кровотечений был выше во всех группах, сформированных в зависимости от СКФ. Он был выше даже у больных с величиной $eGFR > 80$ мл \times мин $- 1 \times 1,73$ м²: 16,6% против 5,6% (ОР 3,22; 95% ДИ 2,19–4,74; p для взаимодействия = 0,007). Риски смерти и госпитализаций и ишемических событий были сравнимы в группах аспирина и плацебо у пациентов с разной величиной СКФ. Таким образом, преимущества апиксабана по сравнению с варфарином в отношении безопасности и эффективности проявлялись вне зависимости от величины СКФ и соответствовали результатам исследования в целом. Риск кровотечений в группе аспирина был выше, чем в группе плацебо, у больных ФП вне зависимости от функции почек.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АПИКСАБАНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПЕРЕНЕСЕННОГО РАННЕГО ИНСУЛЬТА В ИССЛЕДОВАНИИ AUGUSTUS

Еще один субанализ исследования AUGUSTUS был посвящен безопасности и эффективности апиксабана в сравнении с варфарином и аспирина в сравнении с плацебо у больных ФП и ОКС, которые перенесли в прошлом инсульт/ТИА или ТЭ [6]. Следует учесть, что данные, касающиеся риска цереброваскулярных ишемических событий и крупных кровотечений у больных ФП и недавним ОКС, весьма ограничены. Как и в предыдущем субанализе, действие апиксабана против варфарина и аспирина против плацебо было оценено в зависимости от ИИ/ТИА/ТЭ в анамнезе с помощью модели Кокса. Напомним, что в исследование включались пациенты с ФП, недавно перенесшие плановое ЧКВ, получавшие в течение 6 мес. клопидогрел. Основной конечной точкой были большие и клинически значимые кровотечения.

Из 4 581 пациента с ФП инсульт/ТИА/ТЭ в анамнезе имели 633 человека (13,8%). Эти пациенты были старше, имели более высокие значения индексов CHA_2DS_2 -Vasc и HAS-BLED, у них чаще встречались кровотечения в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, а также прием пероральных антикоагулянтов. Подобные данные находили и в других исследованиях с ПОАК, в частности, в исследовании ARISTOTLE у больных с инсультом в анамнезе риск повторного инсульта или ТЭ, больших, внутричерепных кровотечений и смерти был в 2–3 раза выше, чем у лиц с ФП без инсульта в анамнезе [7].

По сравнению с группой варфарина пациенты с ФП с ИИ/ТИА/ТЭ в прошлом в группе апиксабана ассоциировались с более низкой частотой больших или КЗ-кровотечений, смерти от госпитализаций (ОР 0,69; 95% ДИ 0,46–1,03), у пациентов, не имевших в анамнезе ИИ/ТИА/ТЭ, данный показатель составил: ОР 0,68; 95% ДИ 0,57–0,82. Следует отметить, что у больных с инсультом и без результаты совпали с результатами исследования в целом.

У больных без инсульта в прошлом, получавших аспирин, частота кровотечений была выше, чем в группе плацебо, похоже, что эта разница была менее устойчивой у пациентов, переносивших инсульт в прошлом. Вред аспирина в большей степени был выражен у пациентов, не переносивших инсульт. Прием аспирина ассоциировался с меньшим количеством смертей и ишемических событий, чем прием плацебо, у больных с инсультом (ОР 0,71; 95% ДИ 0,42–1,20) и без него в прошлом (ОР 0,93; 95% ДИ 0,72–1,21), однако разница не была достоверной. Возможно, что положительное влияние на ишемические события аспирин может оказывать у ряда больных с инсультом в анамнезе, тем не менее результаты этого субанализа указывают на целесообразность применения апиксабана и клопидогрела у больных ФП с ОКС вне зависимости от наличия в анамнезе перенесенного инсульта.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АПИКСАБАНА В ИССЛЕДОВАНИИ AUGUSTUS В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСПОЛЗУЕМОЙ ДОЗЫ

В ноябре 2022 г. на сессии АНА бы представлен еще один субанализ исследования AUGUSTUS, касающийся дозы апиксабана [8]. Как уже указывалось выше, большим достоинством исследования AUGUSTUS было использование апиксабана в дозе 5 мг × 2 раза, показавшей свою эффективность и безопасность по сравнению с варфарином у больных ФП в исследовании ARISTOTLE. По условиям протокола доза могла быть снижена до 2,5 мг × 2 раза, если у пациента встречались по меньшей мере два из трех признаков: возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, креатинин крови ≥ 1,5 мг/дл. Целью данного субанализа было установить долю пациентов, получающих уменьшенную дозу апиксабана, включая больных с показаниями и без показаний к снижению дозы, а также оценка ее эффективности и безопасности. Из 2 290 больных, получавших апиксабан, 229 человек получали уменьшенную дозу, из которых только 43% имели соответствующие критерии для снижения дозы. Частота трех основных конечных точек: больших и КЗ-кровотечений, смерти/госпитализации и смерти/ишемических событий – была выше у принимавших уменьшенную дозу апиксабана при наличии показаний (13,7, 34,7 и 12,2% соответственно) по сравнению с больными, принимавшими уменьшенную дозу при отсутствии показаний (10,5, 32,5 и 12,3% соответственно), и теми, кто принимал 5 мг × 2 раза (11,0, 23,0 и 5,7% соответственно).

При сравнении с варфарином апиксабан в дозе 2,5 мг × 2 раза при условии наличия показаний имел аналогичную или большую пользу, чем доза 5 мг × 2 раза, в отношении больших и КЗ-кровотечений, смерти/повторных госпитализаций и смерти/ишемических событий.

Основной вывод этого субанализа состоит в том, что среди больных ФП и недавним ОКС, а также больных ФП, подвергаемых плановому стентированию, получавших уменьшенную дозу апиксабана, только 43% имеют критерии для уменьшения дозы. Кроме того, уменьшение дозы апиксабана в соответствии с критериями для снижения дозы ассоциируется с меньшим риском кровотечения и одинаковой частотой повторных госпитализаций и ишемических исходов по сравнению с варфарином и не отличается от стандартной дозы апиксабана.

БЕЗОПАСНОСТЬ АПИКСАБАНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АДЕКВАТНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ВАРФАРИНОМ В ИССЛЕДОВАНИИ AUGUSTUS

Как показал еще один субанализ, доложенный на заседании АНА в 2022 г., частота геморрагических исходов в группе апиксабана не зависела от времени пребывания больных, получавших варфарин, в терапевтическом диапазоне антикоагуляции (TTR) и была достоверно меньше, чем во всех подгруппах пациентов, получавших варфарин, сформированных по величине TTR [9]. Не зависела от величины TTR и частота кровотечений, связанных с назначением аспирина, их было существенно меньше

в группе плацебо. Что касается смерти или госпитализации, то результаты данного субанализа указывают на возможную пользу от назначения аспирина больным со средними значениями TTR, превышающими 58%.

До недавнего времени рекомендации большинства стран советовали у больных ФП, недавно перенесших ОКС, использовать комбинацию перорального антикоагулянта (варфарина) с двойной антитромбоцитарной терапией (ДАТТ), мотивируя тем, что антикоагулянт лучше аспирина защищает больных ФП, а ДАТТ лучше, чем варфарин, предотвращает тромбоз стента и рецидив ИМ у больных ОКС. Однако частота кровотечений при т. н. тройной терапии достигала 10%, что послужило причиной поиска альтернативных комбинаций [10]. Как известно, последние рекомендации указывают на то, что для большинства больных ФП и ОКС после недельного периода тройной терапии достаточно одного из ПОАК и ингибитора P_2Y_{12} тромбоцитов [11]. Существенную роль в доказательстве эффективности и безопасности данного положения сыграли результаты исследования AUGUSTUS.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АПИКСАБАНА В ИССЛЕДОВАНИИ AUGUSTUS В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЕЛИЧИНЫ ИНДЕКСОВ CHA_2DS_2 -VASC И HAS-BLED

Риск инсульта и кровотечений мы привыкли оценивать с помощью шкал CHA_2DS_2 -Vasc и HAS-BLED. Эти шкалы полезны при принятии решения о назначении антикоагулянта больным ФП и оценке у них риска кровотечения. Риск инсульта и кровотечения у больных ФП, недавно перенесших ОКС и плановое ЧКВ, изучен недостаточно, поэтому еще один субанализ исследования AUGUSTUS, посвященный оценке результатов исследования в зависимости от величины индексов CHA_2DS_2 -Vasc и HAS-BLED у больных ФП с недавним ОКС и после планового ЧКВ, представляется актуальным [12]. В исследовании AUGUSTUS у 66,8% больных величина индекса HAS-BLED была ≥ 3, что означает высокий риск кровотечений. Особенностью данного субанализа было то, что величину индекса CHA_2DS_2 -Vasc ≤ 2 считали ассоциированной с низким риском ИИ/ТЭ, а величину индекса CHA_2DS_2 -Vasc ≥ 3 – с высоким, последняя отмечалась у 81,7% пациентов.

Основной результат данного субанализа указывает на то, что частота кровотечений была ниже в группе апиксабана, чем варфарина, независимо от исходного риска кровотечения (ОР 0,57; 95% ДИ: 0,41–0,78), для пациентов с величиной индекса HAS-BLED ≤ 2. Для пациентов с величиной индекса HAS-BLED ≥ 3 ОР 0,72; 95% ДИ: 0,59–0,88, $p_{\text{для взаимодействия}} = 0,23$. Назначение аспирина способствовало возникновению кровотечений независимо от исходного риска. Для пациентов с величиной индекса HAS-BLED ≤ 2 относительный риск составил 1,86; 95% ДИ 1,36–2,56. Для больных с величиной индекса HAS-BLED ≥ 3 ОР составил 1,81; 95% ДИ 1,47–2,23, $p_{\text{для взаимодействия}} = 0,88$.

Что касается ишемических исходов, то апиксабан в сравнении с варфарином снижал ОР частоты смерти и госпитализаций у больных с любым риском инсульта/ТЭ:

для пациентов с величиной индекса CHA2DS2-VASc ≥ 3 относительный риск составил 0,82; 95% ДИ 0,73–0,94; для больных с индексом CHA2DS2-VASc ≤ 2 относительный риск 0,92; 95% ДИ 0,67–1,25; $p_{\text{для взаимодействия}} = 0,53$. Итак, данный субанализ подтвердил возможность отказаться от аспирина у большинства больных ФП и ОКС, а также у больных, подвергнутых плановому ЧКВ вне зависимости от исходного риска кровотечения и инсульта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании AUGUSTUS была изучена безопасность апиксабана у больных ФП и ОКС, а также при плановом ЧКВ. Это исследование было наиболее крупным среди ПОАК и отличалось использованием доз апиксабана, доказавших свою эффективность и безопасность у больных ФП. Важнейшим выводом исследования является доказательство того, что для большинства пациентов с ФП и ОКС, а также для подвергаемых плановому ЧКВ недельной терапии аспирином достаточно для профилактики тромботических осложнений и только у части больных, имеющих дополнительные факторы риска ишемических событий и низкий риск кровотечения, можно продлить терапию аспирином до 1 мес. после ЧКВ.

С момента опубликования результатов исследования AUGUSTUS прошло четыре года, и все последующие субанализы данного исследования подтвердили его результаты. Кроме того, было показано, что преимущества

апиксабана по сравнению с варфарином в отношении безопасности и эффективности проявляются вне зависимости от функции почек и соответствуют результатам исследования в целом. Преимущества апиксабана и связь аспирина с кровотечениями были одинаковыми у больных ФП, перенесших и не перенесших инсульт, не зависели от дозы препарата, если снижение дозы до 2,5 мг \times 2 раза происходило в соответствии с критериями по снижению. Преимущества апиксабана по сравнению с варфарином сохранялись независимо от времени пребывания в терапевтическом диапазоне пациентов, принимающих варфарин. Следует отметить, что преимущества апиксабана перед варфарином и связь длительного приема аспирина с частотой кровотечений сохранялись у пациентов с высоким и низким исходным риском кровотечений и инсульта.

Таким образом, все проведенные субанализы исследования AUGUSTUS подтвердили эффективность и безопасность апиксабана и возможность отказа от приема аспирина на амбулаторном этапе у большинства больных ФП, перенесших плановое ЧКВ или ОКС. Длительность приема ингибиторов P_2Y_{12} определяется клинической картиной и для больных ИБС после планового ЧКВ составляет 6 мес., а у больных, переживших ОКС, – 12 мес. При этом апиксабан должен приниматься неопределенно долго в полноценной дозе.



Поступила / Received 22.08.2023
Поступила после рецензирования / Revised 05.09.2023
Принята в печать / Accepted 07.09.2023

Список литературы / References

- Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R et al.; AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;380(16):1509–1524. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817085>.
- Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375(25):2423–2434. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611594>.
- Lopes RD, Leonardi S, Wojdyla DM, Vora AN, Thomas L, Storey RF et al. Stent Thrombosis in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Coronary Stenting in the AUGUSTUS Trial. *Circulation*. 2020;141(9):781–783. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044584>.
- Alexander JH, Wojdyla D, Vora AN, Thomas L, Granger CB, Goodman SG et al. Risk/Benefit Tradeoff of Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Early and Late After an Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention: Insights From AUGUSTUS. *Circulation*. 2020;141(20):1618–1627. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046534>.
- Hijazi Z, Alexander JH, Li Z, Wojdyla DM, Mehran R, Granger CB et al. Apixaban or Vitamin K Antagonists and Aspirin or Placebo According to Kidney Function in Patients With Atrial Fibrillation After Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention: Insights From the AUGUSTUS Trial. *Circulation*. 2021;143(12):1215–1223. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051020>.
- Bahit MC, Vora AN, Li Z, Wojdyla DM, Thomas L, Goodman SG et al. Apixaban or Warfarin and Aspirin or Placebo After Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Atrial Fibrillation and Prior Stroke: A Post Hoc Analysis From the AUGUSTUS Trial. *JAMA Cardiol*. 2022;7(7):682–689. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.1166>.
- Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, Wojdyla DM, Granger CB, Wallentin L et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol*. 2012;11(6):503–511. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70092-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70092-3).
- Fudim M, Lopes R, Wojdyla D, Mehran R, Khan M, Granger C et al. Abstract 11994: Reduced versus Standard Dose Apixaban in Patients With Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome and/or Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: Insights From the AUGUSTUS Trial. *Circulation*. 2022;146:A11994. https://doi.org/10.1161/circ.146.suppl_1.11994.
- Harrington J, Hellkamp A, Alexander J, Mehran R, Granger C, Goodman S et al. Benefits of Apixaban over Warfarin are Preserved Independent of Warfarin Time in Therapeutic Range: Insight from the AUGUSTUS Trial. *Circulation*. 2022;146:A13168. https://doi.org/10.1161/circ.146.suppl_1.13168.
- van Rein N, Heide-Jorgensen U, Lijfering WM, Dekkers OM, Sorensen HT, Cannegieter SC. Major bleeding rates in atrial fibrillation patients on single, dual, or triple antithrombotic therapy. *Circulation*. 2019;139:775–786. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036248>.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
- Harskamp RE, Fanaroff AC, Lopes RD, Wojdyla DM, Goodman SG, Thomas LE et al. Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation After Acute Coronary Syndromes or Percutaneous Intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(5):417–427. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.035>.

Информация об авторе:

Панченко Елизавета Павловна, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; lizapanchenko@mail.ru

Information about the author:

Elizaveta P. Panchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; lizapanchenko@mail.ru

Предикторы предсердного тромбоза при персистирующей неклапанной фибрилляции предсердий

Е.С. Мазур[✉], <https://orcid.org/0000-0002-8879-3791>, mazur-tver@mail.ru

В.В. Мазур, <https://orcid.org/0000-0003-4818-434X>, vera.v.mazur@gmail.com

Н.Д. Баженов, <https://orcid.org/0000-0003-0511-7366>, bazhenovnd@mail.ru

Ю.А. Орлов, <https://orcid.org/0000-0001-9114-0436>, orlov_tver@mail.ru

Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4

Резюме

Введение. Клиническое значение фибрилляции предсердий (ФП) в значительной мере связано с тромбоэмболическими осложнениями, риск которых возрастает при восстановлении синусового ритма. Чреспищеводная эхокардиография, выполненная перед планируемой кардиоверсией, снижает риск тромбоэмболии, но проведение такого исследования всем больным персистирующей ФП не представляется возможным. Это делает актуальным поиск предикторов предсердного тромбоза, наличие которых может служить показанием к выполнению чреспищеводного исследования.

Цель. Выявить доступные для определения в рутинной клинической практике предикторы предсердного тромбоза у больных персистирующей неклапанной ФП.

Материалы и методы. В исследование включен 551 пациент с персистирующей неклапанной ФП, у 74 (13,4%) при чреспищеводной эхокардиографии, выполненной перед планируемой кардиоверсией, был выявлен тромб в ушке левого предсердия. Случайным образом пациенты были разделены на обучающую (400 чел.) и проверочную (151 чел.) когорты. Для выявления предикторов предсердного тромбоза в обучающей когорте был выполнен многофакторный анализ логистической регрессии.

Результаты. Независимое статистически значимое влияние на вероятность выявления предсердного тромбоза продемонстрировали пять факторов: отношение скорости трансмитрального кровотока к скорости движения миокарда в раннюю Диастолу (Е/е') 12 и более (Д), неадекватная Антикоагулянтная терапия (А) или ее отсутствие, Фибрилляция (Ф), а не трепетание предсердий, Индекс объема левого предсердия (И) и возраст 75 лет и старше (шкала ДАФИ75). Число выявленных у пациента предикторов отражает вероятность выявления предсердного тромбоза: площадь под характеристической кривой составила 0,818 (0,768–0,868) в обучающей и 0,847 (0,761–0,934) – в проверочной когорте. Чувствительность критерия ДАФИ75 3 и более в обучающей и проверочной когортах равна 91,7 и 92,9%, специфичность – 58,8 и 65,7%, прогностическое значение положительного результата – 28,2 и 21,7%, отрицательного – 97,6 и 98,9% соответственно.

Заключение. Наличие у пациента с персистирующей неклапанной ФП менее 3 предикторов, входящих в шкалу ДАФИ75, позволяет прогнозировать отсутствие предсердного тромбоза с вероятностью, превышающей 97%.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, чреспищеводная эхокардиография, тромб в ушке левого предсердия, предикторы предсердного тромбоза, давление наполнения левого желудочка, антикоагулянтная терапия, индекс объема левого предсердия

Для цитирования: Мазур ЕС, Мазур ВВ, Баженов НД, Орлов ЮА. Предикторы предсердного тромбоза при персистирующей неклапанной фибрилляции предсердий. *Медицинский совет.* 2023;17(16):46–52. <https://doi.org/10.21518/ms2023-297>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Predictors of atrial thrombosis of persistent nonvalvular atrial fibrillation

Evgeniy S. Mazur[✉], <https://orcid.org/0000-0002-8879-3791>, mazur-tver@mail.ru

Vera V. Mazur, <https://orcid.org/0000-0003-4818-434X>, vera.v.mazur@gmail.com

Nikolay D. Bazhenov, <https://orcid.org/0000-0003-0511-7366>, bazhenovnd@mail.ru

Yury A. Orlov, <https://orcid.org/0000-0001-9114-0436>, orlov_tver@mail.ru

Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia

Abstract

Introduction. The clinical significance of atrial fibrillation (AF) is associated with the development of thromboembolic complications that occur when thrombus from the left atrial appendage enter the systemic circulation. Transesophageal echocardiography can detect the left atrial appendage thrombus, but due to lack of availability, high cost and complexity of performing such a routine examination is unlikely. Therefore, the search for predictors of the left atrial appendage thrombosis is relevant, the presence of which may become the basis for a more in-depth instrumental examination of patients with AF.

Aim. To identify predictors of atrial thrombosis in patients with persistent nonvalvular atrial fibrillation.

Materials and methods. The 551 patients with persistent nonvalvular atrial fibrillation underwent transesophageal echocardiography before cardioversion, thrombus in the left atrial appendage was detected in 74 (13.4%) patients. All patients were selected into training (400 people) and validation (151 people) cohorts randomly. Multivariate logistic regression analysis was performed to identify predictors of atrial thrombosis in the derivation cohort.

Results. Five factors influenced the atrial thrombosis independently. They are the ratio of the transmitral velocity to the mitral annulus early Diastolic velocity (E/e') ≥ 12 (D), the absence or inadequate Anticoagulant therapy (A), atrial Fibrillation, not flutter (F), left atrial volume Index (I), and age ≥ 75 years (DAFI75 scale). The number of predictors corresponds the risk of detecting atrial thrombosis: the area under the characteristic curve was 0.818 (0.768–0.868) in the derivation cohort and 0.847 (0.761–0.934) in the validation cohort. The sensitivity of the DAFI75 criterion ≥ 3 in the derivation and validation cohorts is 91.7 and 92.9%, the specificity is 58.8 and 65.7%, the predictive value of a positive result is 28.2 and 21.7%, and the predictive value of a negative result is 97.6 and 98.9%.

Conclusion. The presence of three or more predictors score DAFI75 allows predicting the absence of atrial thrombosis more than in 97% of case.

Keywords: atrial fibrillation, transesophageal echocardiography, left atrial appendage thrombus, predictors of atrial thrombosis, left ventricular filling pressure, anticoagulant therapy, left atrial volume index

For citation: Mazur ES, Mazur VV, Bazhenov ND, Orlov YuA. Predictors of atrial thrombosis of persistent nonvalvular atrial fibrillation. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(16):46–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-297>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Клиническое значение фибрилляции предсердий (ФП) в значительной мере связано с развитием тромбоэмболических осложнений, возникающих при попадании в системный кровоток тромбов из полости или ушка левого предсердия (УЛП). Изгнанию тромба из УЛП способствует возобновление систолической функции предсердий после восстановления синусового ритма, что служит основанием для проведения антикоагулянтной терапии (АКТ) до и после кардиоверсии [1]. Адекватная АКТ снижает риск тромбоэмболий, но не устраняет его полностью, поскольку на ее фоне тромбы в УЛП выявляются при чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) у 1–22% пациентов [2]. Снизить число связанных с кардиоверсией тромбоэмболических осложнений можно путем проведения ЧПЭхоКГ непосредственно перед восстановлением синусового ритма, по крайней мере пациентам с высоким риском предсердного тромбоза.

Поиску предикторов предсердного тромбоза у больных персистирующей ФП посвящены многочисленные исследования, выявившие связь предсердного тромбообразования с разнообразными факторами, начиная от группы крови и заканчивая морфологическими особенностями УЛП [3–5]. Особенно активно изучается возможность использования для прогнозирования вероятности предсердного тромбоза оценки риска инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc (Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age, Sex category) [6]. Однако такая оценка не обеспечивает достаточной точности прогнозирования предсердного тромбоза [6], что побуждает одних исследователей модифицировать эту шкалу за счет добавления дополнительных предикторов [7–9], а других – разрабатывать собственные прогностические шкалы [10]. Тем не менее до сих пор не создано шкалы предикторов предсердного тромбоза, позволяющей оценить вероятность выявления тромба

при ЧПЭхоКГ подобно тому, как шкала CHA₂DS₂-VASc позволяет оценить вероятность развития инсульта.

Цель работы – выявить доступные для определения в рутинной клинической практике предикторы предсердного тромбоза у больных персистирующей неклапанной ФП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование ретроспективное, выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской декларации, одобрено этическим комитетом Тверского государственного медицинского университета. Все пациенты до проведения ЧПЭхоКГ дали письменное информированное согласие на использование результатов в научных целях.

Источником информации для исследования послужил регистр ЧПЭхоКГ, выполненных сотрудником Тверского государственного медицинского университета на клинических базах университета в 2011–2020 гг. ЧПЭхоКГ выполнялась на аппаратах Vivid E9 и Vivid S70 (GE, США) чреспищеводным матричным мультиплановым фазированным датчиком (2D/3D/4D) 6VT-D. Сканирование УЛП осуществлялось из среднепищеводного доступа в сечениях от 0 до 180° с пошаговым интервалом 10–30°. Тромбы в УЛП определялись как дискретные эхопозитивные массы, отличные по плотности от эндокарда и гребенчатых мышц.

В исследование включались больные персистирующей неклапанной ФП, которым ЧПЭхоКГ выполнялось непосредственно перед планируемой кардиоверсией. Результаты повторных исследований, выполнявшихся пациентам с выявленным при первом исследовании тромбом в УЛП, в настоящей работе не анализировались. Включенные в исследование пациенты были случайным образом разделены на обучающую (400 чел.) и проверочную (151 чел.) когорты. Объем обучающей когорты

отвечал соотношению 30 пациентов на 1 переменную, включаемую в анализ множественной логистической регрессии.

У включенных в исследование пациентов учитывались все факторы, входящие в клиническую шкалу оценки риска инсульта $\text{CHA}_2\text{HS}_2\text{-VASC}$, а также вид аритмии – ФП или трепетание предсердий (ТП), продолжительность последнего пароксизма и оценка адекватности АКТ на момент проведения исследования. АКТ признавалась адекватной, если пациент не менее 3 нед. до проведения исследования получал адекватные дозы прямых оральных антикоагулянтов или варфарин в дозе, обеспечивающей поддержание международного нормализованного отношения в диапазоне от 2 до 3 единиц. Во всех других случаях АКТ признавалась неадекватной. Учитывались также показатели структурно-функционального состояния левых отделов сердца, полученные при трансторакальной эхокардиографии: гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ – индекс массы миокарда 115 г/м^2 и более у мужчин и 95 г/м^2 и более у женщин), индекс объема левого предсердия (ИОЛП), фракция выброса (ФВ) левого желудочка и отношение скорости трансмитрального кровотока к скорости движения миокарда в раннюю диастолу (Е/е'), отражающее давление наполнения левого желудочка [11].

Статистический анализ проводился с помощью программы IBM SPSS Statistics 22. Для характеристики количественных признаков использовалась медиана (Me) и межквартильный интервал ($\text{P}_{25}\text{--P}_{75}$). Межгрупповые различия количественных признаков оценивались по критерию Манна – Уитни, качественных – по критерию χ^2 . Для определения предикторов предсердного тромбоза в обучающей когорте был выполнен однофакторный и многофакторный анализ логистической регрессии. Пять переменных, показавших независимое влияние на вероятность предсердного тромбоза, составили шкалу, прогностические возможности которой оценивались по площади под характеристической кривой (AUC) и сравнивались с прогностическими возможностями оценки по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASC}$. Во всех случаях результаты признавались статистически значимыми при вероятности альфа-ошибки менее 5% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обучающая и проверочная когорты были сопоставимы по всем учитываемым в настоящем исследовании признакам, в том числе и по частоте выявления тромба в УЛП (табл. 1).

Тромб в УЛП выявлен у 60 (15,0%) из 400 включенных в обучающую когорту пациентов. Пациенты с тромбом (основная группа) в среднем были на 4 года старше, чем пациенты без тромба в УЛП (контрольная группа), среди них было больше женщин, чаще отмечались заболевания и состояния, учитываемые при оценке риска инсульта (табл. 2). Вследствие этого средняя оценка по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASC}$ в основной группе была на 1 балл выше, чем в контрольной. Продолжительность последнего

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов обучающей и проверочной когорт

● **Table 1.** Characteristics of patients in the derivation and validation cohorts

Показатель	Обучающая когорта (n = 400)	Проверочная когорта (n = 151)	p
Возраст, лет	63,0 (57,0–67,0)	61,0 (56,0–66,0)	0,405
Женщины	175 (43,8)	66 (43,7)	0,994
Артериальная гипертензия	286 (71,5)	111 (73,5)	0,640
ИБС и ЗПА	57 (14,3)	26 (17,2)	0,385
Сахарный диабет	62 (15,5)	20 (13,2)	0,508
ХСН	130 (32,5)	50 (33,1)	0,892
Инсульт в анамнезе	34 (8,5)	13 (8,6)	0,968
$\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASC}$, баллы	2,0 (1,0–3,0)	2,0 (1,0–3,0)	1,000
Пароксизм, недель	8,0 (2,0–17,0)	9,0 (3,0–17,0)	0,491
Фибрилляция предсердий	295 (73,8)	103 (68,2)	0,196
Неадекватная АКТ	153 (38,3)	57 (37,7)	0,914
ГЛЖ	279 (69,8)	107 (70,9)	0,800
ФВ, %	51,0 (45,0–56,3)	53,0 (45,0–56,0)	0,714
Е/е'	11,0 (8,0–13,0)	11,0 (8,0–13,0)	1,000
ИОЛП, мл/м ²	45,0 (38,0–53,0)	47,0 (38,0–55,0)	0,534
Тромб в УЛП	60 (15,0)	14 (9,3)	0,079

Примечание. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Me ($\text{P}_{25}\text{--P}_{75}$) или абсолютного и относительного значения – n (%). АКТ – антикоагулянтная терапия; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; Е/е' – отношение скорости трансмитрального кровотока к скорости движения миокарда в раннюю диастолу; ЗПА – заболевания периферических артерий; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; УЛП – ушко левого предсердия; ФВ – фракция выброса; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

эпизода аритмии в сравниваемых группах не различалась, однако у пациентов основной группы реже отмечалось ТП и чаще – неадекватная АКТ.

Анализ характеристических кривых показал, что точками разделения между основной и контрольной группой служат ФВ 40%, Е/е' 12 и ИОЛП 40 мл/м². Как следует из представленных в табл. 2 данных, в основной группе была существенно выше доля лиц с ФВ менее 40%, Е/е' 12 и более и ИОЛП 40 мл/м² и более.

Все признаки, по которым сравниваемые группы различались, были включены в анализ логистической регрессии и по данным однофакторного анализа продемонстрировали статистически значимое влияние на шансы выявления тромба в УЛП (табл. 3). Однако при многофакторном анализе независимое влияние на вероятность выявления тромба продемонстрировали лишь 5 факторов: отношение Е/е' 12' и более, отражающее давление наполнения левого желудочка (Д), неадекватная АКТ (А), фибрилляция (Ф), а не ТП, ИОЛП 40 мл/м² и более и возраст 75 лет и старше (шкала ДАФИ75).

Влияние давления наполнения (Е/е' 12 и более) на шансы выявления предсердного тромбоза примерно в 3 раза превосходит влияние других факторов, входящих в ДАФИ75, однако на данном этапе исследования

наличие любого из предикторов оценивалось в 1 балл. В табл. 4 представлены данные о частоте выявления тромба в УЛП у пациентов с различным числом предикторов, т. е. с различной оценкой ДАФИ75. Очевидно, что при числе предикторов более 2 частота выявления тромба в УЛП скачкообразно возрастает.

На рисунке представлены характеристические кривые, отражающие возможность использования оценок по ДАФИ75 и $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ для прогнозирования вероятности выявления тромба в УЛП. Площадь под кривой ДАФИ75 превышает площадь под кривой $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ как в обучающей – 0,818 (0,768–0,868) против 0,688 (0,618–0,758), так и в проверочной когорте – 0,847 (0,761–0,934) против 0,701 (0,543–0,860). Таким образом, оценка по ДАФИ75 позволяет более точно, чем оценка по $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$, прогнозировать тромбоз УЛП.

● **Таблица 2.** Характеристика пациентов основной и контрольной группы обучающей когорты

● **Table 2.** Characteristics of patients in the main and control groups of the derivation cohort

Показатель	Основная группа (n = 60)	Контрольная группа (n = 340)	p
Возраст, лет	66,0 (58,0–69,0)	62,0 (56,0–67,0)	0,018
Женщины	32 (53,3)	143 (42,1)	0,105
Артериальная гипертензия	48 (80,0)	238 (70,0)	0,114
ИБС и ЗПА	16 (26,7)	41 (12,1)	0,003
Сахарный диабет	13 (21,7)	49 (14,4)	0,153
Застойная ХСН	34 (56,7)	96 (28,2)	0,000
Инсульт в анамнезе	7 (11,7)	27 (7,9)	0,341
$\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$, баллы	3,0 (2,0–4,0)	2,0 (1,0–3,0)	0,000
Пароксизм, недель	7,5 (2,8–17,3)	9,0 (2,0–17,0)	0,866
Фибрилляция предсердий	51 (85,0)	244 (71,8)	0,032
Неадекватная АКТ	34 (56,7)	119 (35,0)	0,002
ГЛЖ	50 (83,3)	229 (67,4)	0,013
ФВ <40%	16 (26,7)	38 (11,2)	0,002
Е/е' ≥ 12	53 (88,3)	124 (36,5)	0,000
ИОЛП ≥ 40 мл/м ²	56 (93,3)	220 (64,7)	0,000

Примечание. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме (P_{25} – P_{75}) или абсолютного и относительного значения – n (%). АКТ – антикоагулянтная терапия; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; Е/е' – отношение скорости трансмитрального кровотока к скорости движения миокарда в раннюю диастолу; ЗПА – заболевания периферических артерий; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; УЛП – ушко левого предсердия; ФВ – фракция выброса; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

● **Таблица 4.** Частота выявления тромбов у пациентов с различным числом предикторов предсердного тромбоза

● **Table 4.** The frequency of thrombus detection in patients with different numbers of atrial thrombosis predictors

Показатель	Число предикторов предсердного тромбоза (ДАФИ75)						Всего
	0	1	2	3	4	5	
Пациенты, n	23	75	107	145	46	4	400
Тромбоз, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (4,7)	30 (20,7)	22 (47,8)	3 (75,0)	60 (15,0)

Характеристики критерия ДАФИ75 3 и более, полученные на обучающей и проверочной когортах пациентов, принципиально не различаются. Чувствительность в отношении тромбоза в УЛП составляет 91,7 и 92,9%, специфичность – 58,8 и 65,7%, прогностическое значение положительного результата теста – 28,2 и 21,7%, отрицательного результата – 97,6 и 98,9% соответственно. Низкие показатели специфичности и прогностического значения положительного результата не позволяют использовать этот критерий для прогнозирования наличия тромба в УЛП. Однако при отрицательном результате теста (ДАФИ75 менее 3) вероятность отсутствия предсердного тромбоза превышает 97%, что позволяет использовать данный критерий при решении вопроса о целесообразности выполнения ЧПЭхоКГ больным персистирующей ФП.

● **Таблица 3.** Влияние потенциальных предикторов предсердного тромбоза на шансы его выявления по данным однофакторного и многофакторного анализа

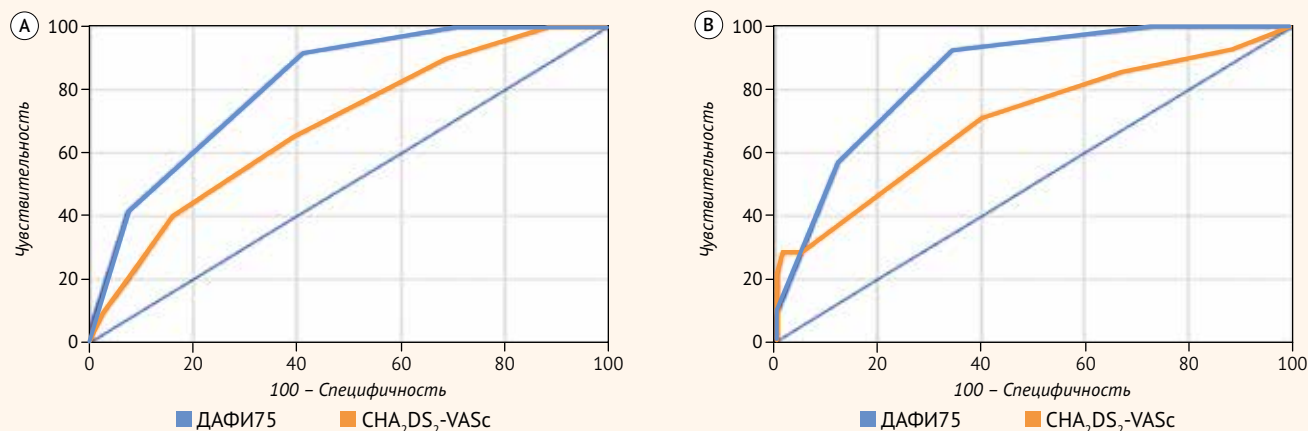
● **Table 3.** Influence of potential atrial thrombosis predictors on the odds of thrombus detection according to univariate and multivariate analysis

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст ≥ 75 лет	3,157 (1,345–7,408)	0,008	3,411 (1,139–10,217)	0,028
ХСН	3,324 (1,894–5,834)	0,000	1,014 (0,472–2,181)	0,971
ИБС и ЗПА	2,652 (1,372–5,124)	0,004	1,468 (0,650–3,314)	0,356
ФП	2,230 (1,056–4,705)	0,035	2,645 (1,075–6,507)	0,034
Неадекватная АКТ	2,429 (1,391–4,239)	0,002	3,509 (1,785–6,898)	0,000
ГЛЖ	2,424 (1,185–4,958)	0,015	0,649 (0,271–1,558)	0,334
ФВ <40%	2,890 (1,487–5,615)	0,002	1,918 (0,793–4,640)	0,148
Е/е' ≥ 12	13,189 (5,817–29,90)	0,000	11,440 (4,566–28,66)	0,000
ИОЛП ≥ 40 мл/м ²	7,636 (2,703–21,57)	0,000	3,628 (1,155–11,40)	0,027

Примечание. АКТ – антикоагулянтная терапия; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ДИ – доверительный интервал; Е/е' – отношение скорости трансмитрального кровотока к скорости движения миокарда в раннюю диастолу; ЗПА – заболевания периферических артерий; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; ОШ – отношение шансов; ФВ – фракция выброса; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

● **Рисунок.** Характеристические кривые для оценок по ДАФИ75 и $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$, полученные на обучающей (А) и проверочной (В) когортах

● **Figure.** Receiver operating characteristic curves for the DAFI75 and $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ scores obtained in patients of derivation (A) and validation (B) cohorts



ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование показало, что независимыми предикторами предсердного тромбоза у больных персистирующей неклапанной ФП служат 5 доступных для определения в рутинной клинической практике признаков: отношение E/e' 12 и более, отражающее давление наполнения левого желудочка (Д), неадекватная АКТ (А), фибрилляция (Ф), а не ТП, ИОЛП 40 мл/м² и более и возраст 75 лет и старше (ДАФИ75). Если наличие каждого из перечисленных признаков оценить 1 баллом, то сумма баллов по шкале ДАФИ75 будет варьировать от 0 до 5. Увеличение оценки по шкале ДАФИ75 от 0 до 5 ассоциируется с возрастанием частоты выявления тромбов в УЛП от 0 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,0–14,3) до 75% (95% ДИ 30,1–95,4), что позволяет использовать шкалу для оценки вероятности предсердного тромбоза. При этом прогностические возможности ДАФИ75 в отношении предсердного тромбоза превосходят аналогичные возможности шкалы $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$, о чем свидетельствуют более высокие значения площади под характеристической кривой как в обучающей (0,818 против 0,688), так и в проверочной когорте (0,847 против 0,701).

Выбор шкалы $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ как эталона для оценки прогностических возможностей ДАФИ75 обусловлен наличием в литературе данных о возможности прогнозирования предсердного тромбоза по оригинальной и модифицированным версиям шкалы $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$. Так, Y.Y. Chen et al. [7] показали, что при начислении дополнительных баллов за наличие у пациента метаболического синдрома (шкала $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc-MS}$) площадь под характеристической кривой возрастает с 0,71 до 0,79 ($p = 0,0007$), что свидетельствует о более высоких прогностических возможностях модифицированной шкалы. A. Sikorska et al. [8] добавили к оценке по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ дополнительные баллы за наличие хронической болезни почек и длительность пароксизма ФП (шкала $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc-AFR}$), что привело к возрастанию площади под характеристической кривой с 0,79 до 0,84 ($p = 0,062$). В исследовании

A. Kapton-Cieślicka et al. [9] аналогичный подход (шкала $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc-RAF}$) привел к статистически значимому возрастанию площади под кривой с 0,70 до 0,81 ($p = 0,0003$). Таким образом, оценка прогностических возможностей $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ в нашем исследовании (0,688–0,701) близка к оценке, полученной в представленных выше исследованиях (0,70–0,79), а оценка шкалы ДАФИ75 (0,818–0,847) – к оценкам модифицированных шкал $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ (0,79–0,84).

В настоящем исследовании частота выявления тромбов у пациентов с оценкой по ДАФИ75 менее 3 баллов составила 2,4%, а при оценке 3 балла и более – 28,2% ($p < 0,001$). Чувствительность критерия ДАФИ75 3 и более в отношении предсердного тромбоза составила в обучающей когорте 91,7%, в проверочной – 92,9%, специфичность – 58,8 и 65,7%. Близкими характеристиками обладает оценка более 2 баллов по модифицированной шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc-AFR}$ (100 и 54%) [8], а также оценка более 1 балла по шкале M. Nishikii-Tachibana et al. [10] (100 и 37%), в которую входят три предиктора тромбоза: объем левого предсердия 50 мл и более (2 балла), концентрация мозгового натрийуретического пептида в крови больше 75 пг/мл (1 балл) и ФВ меньше 56% (1 балл).

Критерии, обладающие высокой чувствительностью, но низкой специфичностью, позволяют уверенно прогнозировать отсутствие тромба, но не его наличие. Так, при наличии у пациента менее 3 факторов, входящих в шкалу ДАФИ75, вероятность отсутствия тромба составляет 97,6–98,9%, а вероятность выявления тромба при наличии 3 или более факторов – 21,7–28,2%. Даже при наличии всех пяти входящих в ДАФИ75 факторов, что отмечается у 1% пациентов, вероятность выявления тромба составляет лишь 75%. Естественно предположить, что в шкалу ДАФИ75, как и в другие рассмотренные выше шкалы, не входят какие-то неизвестные, но важные для развития предсердного тромбоза факторы.

Более 20 лет назад в исследовании SPAF III было показано, что возрастание риска тромбоэмболических осложнений при ФП ассоциируется со снижением


скорости изгнания крови из УЛП [12]. При синусовом ритме пиковая скорость изгнания крови из УЛП достигает 100 см/с [13], в то время как при ТП снижается в среднем до 41 ± 18 см/с, а при ФП – до 38 ± 17 см/с ($p = 0,025$). При этом тромб в УЛП при ТП выявляется в 5,9% случаев, а при ФП – в 9,9% ($p < 0,07$) [14]. Кроме вида аритмии, на скорость изгнания крови из УЛП влияет отношение E/e' , т.е. давление наполнения левого желудочка. В работе M. Cameli et al. [15] показано, что у больных ФП со скоростью изгнания крови из УЛП 25 см/с и более отношение E/e' равняется в среднем $14,3 \pm 7,1$ и $11,6 \pm 7,3$ ($p < 0,01$), что указывает на тесную связь давления наполнения левого желудочка и скорости кровотока в УЛП. Таким образом, связь отношения E/e' и ТП с частотой выявления тромбов в УЛП реализуется через влияние этих факторов на скорость изгнания крови из него.

Механизм влияния адекватной АКТ на вероятность выявления предсердного тромбоза в силу своей очевидности не требует обсуждения, чего нельзя сказать о возрасте 75 лет и старше. В многофакторном анализе этот предиктор продемонстрировал независимое от трех других факторов влияние на вероятность выявления тромбоза, что позволяет предположить связь старческого возраста с третьим компонентом триады Вирхова – изменением свойств сосудистой стенки, в данном случае – свойств УЛП.

Существует немало доказательств влияния особенности УЛП на вероятность развития тромбоза и тромбоэмболических осложнений. Показано, например, что предикторами тромбоэмболических осложнений служат такие морфологические особенности УЛП, как форма, отличная от типичной формы «куриное крыло», избыточная трабекулярность и многодольчатость [3]. Исследование J.M. Lee et al. [16] показало, что площадь УЛП более 4,0 см² ассоциируется с возрастанием шансов развития инсульта

в 9,89 (4,0–24,4) раза. Очевидно, что связь между размерами УЛП и риском инсульта реализуется через предсердное тромбообразование, но механизм протромботического действия дилатации УЛП остается неясным. В качестве одного из возможных механизмов рассматривается нарушение эндотелиальной функции эндокарда УЛП, обусловленное его дилатацией [17]. В ряде исследований показана связь частоты предсердного тромбообразования с маркерами эндотелиальной дисфункции, такими как гомоцистеин, асимметричный диметиларгинин и мочевая кислота [3]. Однако для практического использования желательнее иметь более доступный для определения маркер протромботических изменений в УЛП. Можно надеяться, что выявление такого маркера повысит точность прогнозирования предсердного тромбоза у больных персистирующей неклапанной ФП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Независимыми предикторами выявления тромба в УЛП у больных персистирующей неклапанной ФП служат отношение E/e' 12 и более, неадекватная АКТ или ее отсутствие, ФП, а не ТП и возраст 75 лет и старше. Частота выявления тромба при числе предикторов менее 3 составляет 2,4%, а при числе 3 и более – 28,2% ($p < 0,001$). Чувствительность критерия в отношении предсердного тромбоза составляет 92,9%, специфичность – 65,7%, прогностическое значение положительного и отрицательного результата – 21,7 и 98,9% соответственно. Характеристики критерия позволяют использовать его для выделения больных персистирующей неклапанной ФП с низкой вероятностью предсердного тромбоза. 

Поступила / Received 10.07.2023

Поступила после рецензирования / Revised 01.09.2023

Принята в печать / Accepted 07.09.2023

Список литературы / References

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
- Заиграев ИА, Явелов ИС. Тромбоз левого предсердия и/или его ушка при неклапанной фибрилляции предсердий: частота выявления и клинические факторы риска. *Атеротромбоз*. 2019;(2):68–79. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-2-68-79>.
Заиграев ИА, Явелов ИС. Thrombus of left atrium and/or its appendage in case of nonvalvular atrial fibrillation: frequency of detection and clinical risk factors. *Aterotromboz*. 2019;(2):68–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-2-68-79>.
- Заиграев ИА, Явелов ИС. Тромбоз левого предсердия и/или его ушка при неклапанной фибрилляции предсердий: эхокардиографические и лабораторные факторы риска, возможности прогнозирования и коррекции. *Атеротромбоз*. 2020;(1):56–70. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2020-1-56-70>.
Заиграев ИА, Явелов ИС. Thrombus of left atrium and/or its appendage in nonvalvular atrial fibrillation: echocardiographic and laboratory risk factors, capabilities for prediction and correction. *Aterotromboz*. 2020;(1):56–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2020-1-56-70>.
- Кривошеев ЮС, Башта ДИ, Красильникова СЮ, Виленский ЛИ, Колесников ВН, Чуков СЗ, Романов АВ. Тромбоз ушка левого предсердия при фибрилляции предсердий – современное состояние проблемы. *Вестник аритмологии*. 2019;26(4):13–20. <https://doi.org/10.35336/VA-2019-4-13-20>.
Krivosheev YuS, Bashta DI, Krasilnikova SYu, Vilenskiy LI, Kolesnikov VN, Chukov SZ, Romanov AB. Left atrial appendage thrombosis in atrial fibrillation – current status of the problem. *Journal of Arrhythmology*. 2019;26(4):13–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.35336/VA-2019-4-13-20>.
- Хорькова НЮ, Гизатулина ТП, Белокурова АВ, Горбатенко ЕА, Криночкин ДВ. Дополнительные факторы тромбообразования ушка левого предсердия при неклапанной фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии*. 2020;27(2):26–32. <https://doi.org/10.35336/VA-2020-2-26-32>.
Khorkova NYu, Gizatulina TP, Belokurova AV, Gorbatenko EA, Krinochkin DV. Additional factors of thrombosis of the left atrial appendage in nonvalvular atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2020;27(2):26–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.35336/VA-2020-2-26-32>.
- Sun P, Guo ZH, Zhang HB. CHA2DS2-VASc Score as a Predictor for Left Atrial Thrombus or Spontaneous Echo Contrast in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2020;2679539. <https://doi.org/10.1155/2020/2679539>.
- Chen YY, Liu Q, Liu L, Shu XR, Su ZZ, Zhang HF et al. Effect of Metabolic Syndrome on Risk Stratification for Left Atrial or Left Atrial Appendage Thrombus Formation in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(20):2395–2402. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.191744>.
- Sikorska A, Baran J, Pilichowska-Paszkiel E, Sikora-Frąc M, Kryński T, Piotrowski R et al. Risk of left atrial appendage thrombus in patients scheduled for ablation for atrial fibrillation: beyond the CHA2DS2-VASc score. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(12):921–928. <https://doi.org/10.20452/pamw.3213>.
- Kapton-Cieśliska A, Budnik M, Gawalko M, Peller M, Gorczyca I, Michalska A et al. Atrial fibrillation type and renal dysfunction as important predictors

- of left atrial thrombus. *Heart*. 2019;105(17):1310–1315. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-314492>.
10. Nishikii-Tachibana M, Murakoshi N, Seo Y, Xu D, Yamamoto M, Ishizu T et al. Prevalence and Clinical Determinants of Left Atrial Appendage Thrombus in Patients With Atrial Fibrillation Before Pulmonary Vein Isolation. *Am J Cardiol*. 2015;116(9):1368–1373. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.07.055>.
 11. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 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/ehjci/jew082>.
 12. Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, Blackshear JL, Asinger RW, Hart RG. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(7):1622–1626. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(98\)00146-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(98)00146-6).
 13. Patti G, Pengo V, Marcucci R, Cirillo P, Renda G, Santilli F et al. The left atrial appendage: from embryology to prevention of thromboembolism. *Eur Heart J*. 2017;38(12):877–887. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw159>.
 14. Cresti A, García-Fernández MA, De Sensi F, Miracapillo G, Picchi A, Scalese M, Severi S. Prevalence of auricular thrombosis before atrial flutter cardioversion: a 17-year transoesophageal echocardiographic study. *Europace*. 2016;18(3):450–456. <https://doi.org/10.1093/europace/euv128>.
 15. Cameli M, Lunghetti S, Mandoli GE, Righini FM, Lisi M, Curci V et al. Left Atrial Strain Predicts Pro-Thrombotic State in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. *J Atr Fibrillation*. 2017;10(4):1641. <https://doi.org/10.4022/jafib.1641>.
 16. Lee JM, Kim JB, Uhm JS, Pak HN, Lee MH, Joung B. Additional value of left atrial appendage geometry and hemodynamics when considering anticoagulation strategy in patients with atrial fibrillation with low CHA2DS2-VASc scores. *Heart Rhythm*. 2017;14(9):1297–1301. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.05.034>.
 17. Patti G, Pengo V, Marcucci R, Cirillo P, Renda G, Santilli F et al. The left atrial appendage: from embryology to prevention of thromboembolism. *Eur Heart J*. 2017;38(12):877–887. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw159>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Е.С. Мазур**

Концепция и дизайн исследования – **Е.С. Мазур, В.В. Мазур, Н.Д. Баженов, Ю.А. Орлов**

Написание текста – **Е.С. Мазур, В.В. Мазур, Н.Д. Баженов, Ю.А. Орлов**

Сбор и обработка материала – **Е.С. Мазур, В.В. Мазур, Н.Д. Баженов, Ю.А. Орлов**

Обзор литературы – **В.В. Мазур, Н.Д. Баженов**

Перевод на английский язык – **В.В. Мазур**

Анализ материала – **Е.С. Мазур, В.В. Мазур, Н.Д. Баженов, Ю.А. Орлов**

Статистическая обработка – **Е.С. Мазур**

Редактирование – **Е.С. Мазур**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Е.С. Мазур, В.В. Мазур, Н.Д. Баженов, Ю.А. Орлов**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Evgeniy S. Mazur**

Study concept and design – **Evgeniy S. Mazur, Vera V. Mazur, Nikolay D. Bazhenov, Yuri A. Orlov**

Text development – **Evgeniy S. Mazur, Vera V. Mazur, Nikolay D. Bazhenov, Yuri A. Orlov**

Collection and processing of material – **Evgeniy S. Mazur, Vera V. Mazur, Nikolay D. Bazhenov, Yuri A. Orlov**

Literature review – **Evgeniy S. Mazur, Nikolay D. Bazhenov**

Translation into English – **Evgeniy S. Mazur**

Material analysis – **Evgeniy S. Mazur, Vera V. Mazur, Nikolay D. Bazhenov, Yuri A. Orlov**

Statistical processing – **Evgeniy S. Mazur**

Editing – **Evgeniy S. Mazur**

Approval of the final version of the article – **Evgeniy S. Mazur, Vera V. Mazur, Nikolay D. Bazhenov, Yuri A. Orlov**

Информация об авторах:

Мазур Евгений Станиславович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии и профессиональных болезней, Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4; mazur-tver@mail.ru

Мазур Вера Вячеславовна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и профессиональных болезней, Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4; vera.v.mazur@gmail.com

Баженов Николай Дмитриевич, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и профессиональных болезней, Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4; bazhenovnd@mail.ru

Орлов Юрий Александрович, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и профессиональных болезней, Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4; orlov_tver@mail.ru

Information about the authors:

Evgeniy S. Mazur, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy and Occupational Diseases, Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia; mazur-tver@mail.ru

Vera V. Mazur, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy and Occupational Diseases, Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia; vera.v.mazur@gmail.com

Nikolay D. Bazhenov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy and Occupational Diseases, Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia; bazhenovnd@mail.ru

Yury A. Orlov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy and Occupational Diseases, Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia; orlov_tver@mail.ru

Роль наследственных тромбофилий в развитии венозных тромбозов при боевой огнестрельной травме

В.В. Салухов¹, <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>, vlasaluk@yandex.ru

Е.К. Гаврилов¹, <https://orcid.org/0000-0002-6653-2320>, gavrilov_evgeny@mail.ru

Н.А. Варавин¹, <https://orcid.org/0000-0001-9389-6018>, nikvaravin91@mail.ru

С.И. Капустин², <https://orcid.org/0000-0003-1842-2730>, kapustin.sergey@mail.ru

Д.А. Бардакова¹, <https://orcid.org/0000-0002-4276-643X>, diabats@mail.ru

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

² Городская клиническая больница №31 имени академика Г.М. Савельевой; 119415, Россия, ул. Лобачевского, д. 42

Резюме

Введение. Боевая огнестрельная травма является одним из факторов, вызывающих нарушение гемостаза у раненых. В настоящее время недостаточно информации о значении наследственной тромбофилии в развитии венозных тромбозов у раненых.

Цель. Изучить влияние полиморфизма генов компонентов системы гемостаза на развитие венозного тромбоза у раненых с боевой огнестрельной травмой.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены мужчины ($n = 81$) молодого возраста (средний возраст составил $36,0 \pm 8,5$ года), получившие боевое огнестрельное ранение и проходившие лечение в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Обследуемые были разделены на 2 группы: в основную группу вошли 40 пострадавших (49,4 %), у которых во время лечения был диагностирован венозный тромбоз, в контрольную – 41 пациент без признаков тромбоза (50,6%). Изучение аллельного полиморфизма генов, связанных с процессом образования тромбов, осуществлялось с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, основанного на исследовании ДНК человека в материале периферической крови.

Результаты. При сравнительном анализе не было обнаружено статистически значимых различий в частоте встречаемости изученных генетических вариантов между группой исследования и группой контроля. При оценке распространенности полиморфизма генов *MTHFR* и *MTRR* установлено, что сочетание генотипов «MTHFR 677 CT» и «MTRR 66 GG» в данной популяции пациентов ассоциировано с увеличением риска развития ВТЭО в 8,5 раза [$OR = 8,5$; $p = 0,029$].

Выводы. Анализ полученных результатов показал, что, несмотря на высокую распространенность (наличие протромбогенных аллелей различных генов было выявлено у 79 военнослужащих (97,5%)), не удалось установить взаимосвязи между отдельными генетическими вариантами и риском развития венозных тромбозов в изучаемой группе раненых. В то же время показано, что сочетание генотипов «MTHFR 677 CT» и «MTRR 66 GG» в данной популяции пациентов ассоциировано со значительным увеличением риска тромбозов.

Ключевые слова: тромбофилия, полиморфизм генов, фолатный цикл, гипергомоцистеинемия, боевая травма, раненые

Благодарности. Данное исследование было выполнено в рамках программы «Приоритет 2030».

Для цитирования: Салухов ВВ, Гаврилов ЕК, Варавин НА, Капустин СИ, Бардакова ДА. Роль наследственных тромбофилий в развитии венозных тромбозов при боевой огнестрельной травме. *Медицинский совет.* 2023;17(16):54–59. <https://doi.org/10.21518/ms2023-055>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of hereditary thrombophilia in the development of venous thrombosis in combat trauma

Vladimir V. Salukhov¹, <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>, vlasaluk@yandex.ru

Evgenii K. Gavrilov¹, <https://orcid.org/0000-0002-6653-2320>, gavrilov_evgeny@mail.ru

Nikita A. Varavin¹, <https://orcid.org/0000-0001-9389-6018>, nikvaravin91@mail.ru

Sergey I. Kapustin², <https://orcid.org/0000-0003-1842-2730>, kapustin.sergey@mail.ru

Diana A. Bardakova¹, <https://orcid.org/0000-0002-4276-643X>, diabats@mail.ru

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

² City Clinical Hospital No. 31 named after academician G.M. Savelieva; 42, Lobachevsky St., St Petersburg, 119415, Russia

Abstract

Introduction. Combat trauma is one of the factors causing hemostasis disorders in the wounded. Currently, there is insufficient information about the significance of hereditary thrombophilia in the development of venous thromboembolic complications in the wounded.

Aim. To study the effect of polymorphism of genes of components of the hemostasis system on the development of venous thrombosis in wounded with combat trauma.

Materials and methods. The prospective study included men ($n = 81$) of young age (the average age was 36.0 ± 8.5 years) who received a combat wound and were treated at the Military Medical Academy named after S.M. Kirov. The subjects were divided into 2 groups: the main group included 40 victims (49.4%) who were diagnosed with venous thrombosis during treatment, the control group included 41 patients without signs of thrombosis (50.6%). The study of allelic polymorphism of genes associated with the formation of blood clots was carried out using a real-time polymerase chain reaction based on the study of human DNA in peripheral blood material.

Results. Comparative analysis revealed no statistically significant differences in the frequency of occurrence of the studied genetic variants between the study group and the control group. When assessing the prevalence of polymorphism of the MTHFR and MTRR genes, it was found that the combination of the genotypes "MTHFR 677 CT" and "MTRR 66 GG" is associated with an 8.5-fold increase in the risk of developing VTEO [OR = 8.5; $p = 0.029$].

Conclusion. Analysis of the test results showed that no relationship was found between individual genetic variants and the risk of developing venous thrombosis in the studied group of wounded despite the high prevalence (prothrombogenic alleles of various genes were detected in 79 servicemen (97.5%)). At the same time, the combination of MTHFR 677 CT and MTRR 66 GG genotypes in that patient population was shown to be associated with a significant increase in the risk of thrombosis.

Keywords: thrombophilia, gene polymorphism, folate cycle, hyperhomocysteinemia, combat trauma, wounded

Acknowledgments. This study was conducted as part of the Priority 2030 program.

For citation: Salukhov VV, Gavrilov EK, Varavin NA, Kapustin SI, Bardakova DA. The role of hereditary thrombophilia in the development of venous thrombosis in combat trauma. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(16):54–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-055>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Венозные тромбоземболические осложнения (ВТЭО), к которым относят тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоз подкожных вен и тромбоземболию легочных артерий (ТЭЛА), остаются важнейшей проблемой клинической медицины и затрагивают профессиональную сферу врачей всех без исключения специальностей [1].

Венозные тромбоземболические осложнения (ВТЭО) относятся к числу полигенных и многофакторных патологий со сложным генезом, связанным как с ген-генными взаимодействиями, так и с взаимодействием генотипа с внешней средой [2]. Этиология венозного тромбоземболизма носит многофакторный характер. Наряду с приобретенными факторами риска (травма, иммобилизация, оперативное вмешательство и т. д.), большое значение в его возникновении имеет генетическая предрасположенность, обусловленная полиморфизмом генов различных компонентов системы гемостаза [3].

Открытие в 90-х годах XX в. первых маркеров наследственной предрасположенности к венозному тромбозу – дефицита естественных антикоагулянтов и мутаций в генах, кодирующих коагуляционные факторы II и V, положило начало широкому изучению полиморфизма генов, причастных к тромбогенезу. Неоспоримую роль в предрасположенности к ВТЭО, в т. ч. у лиц молодого возраста, играют мутации в генах факторов свертывания крови II (G20210A) и V (G1691A, FV Leiden). Результаты ряда исследований продемонстрировали увеличение риска ВТЭО при совместном наследовании FII G20210A

и FV Leiden, а также при дополнительном воздействии внешних факторов [2–8].

В настоящее время известно большое количество врожденных и приобретенных тромбофилий, отличающихся друг от друга по этиологии, характеру нарушений в системе гемостаза, осложнениям и прогнозу. Нарушения гемостаза, вызванные экзогенными воздействиями (инфекция, терапия некоторыми лекарственными препаратами, диета и т. д.) либо эндогенными факторами приобретенного характера (изменение иммунного или/и гормонального статуса при травмах, операциях, и т. д.), являются, как правило, транзиторными. Напротив, тромбофилии, связанные с носительством дефектов в генетическом аппарате, сопряжены с повышенным риском тромбоза в течение всей жизни [3].

В настоящее время общепризнанной в генезе ВТЭ считается значимость генетически обусловленных вариантов тромбофилии. Речь при этом прежде всего ведется об этиологических факторах ТГВ, а причины развития ТЭЛА остаются недостаточно освещенными. При анализе данных литературы о частоте выявления протромботического генотипа у больных с ТЭЛА обнаруживается значительный разброс этого показателя – от 8 до 96,3% [5]. Также неоднозначными являются сведения о значении того или иного варианта тромбофилии в развитии ТГВ и ТЭЛА [6].

Исследование влияния различных врожденных и приобретенных тромбофилий на возникновение и особенно течения тромботического процесса, поиск эффективных способов нивелирования патологического тромбообразования необходимы не только для улучшения

качества жизни пациентов, но и для снижения затрат на лечение [3].

Цель исследования – изучение влияния полиморфизма генов компонентов системы гемостаза на развитие венозного тромбоза у раненых с боевой огнестрельной травмой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В одноцентровое обсервационное проспективное исследование, получившее название «Оптимизация Подходов к антикоагулянтной теРАпии для профилактики и лечения Венозных тромбоэмболических осложнений у рАненых (шифр: ОПРАВА) [9–11], включены мужчины ($n = 81$) молодого возраста (средний возраст составил $36,0 \pm 8,5$ года), получившие боевое ранение и проходившие лечение в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в период с июня 2022 по март 2023 г. Минно-взрывные и осколочные ранения получили 67 обследуемых (82,7 %), пулевые – 14 (17,3 %). Все раненые были отнесены к группе высокого риска развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) и имели 3–4 фактора риска их развития. Обследуемые были разделены на 2 группы: в основную группу вошли 40 пострадавших (49,4 %), у которых во время лечения был диагностирован венозный тромбоз, в контрольную – 41 пациент без признаков тромбоза (50,6%). Оценка состояния венозной системы раненых и визуализация тромбов проводилась при помощи ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС) на аппаратах экспертного класса с использованием линейных датчиков частотой от 5 до 12 МГц в положении лежа пациентов по принятым методикам [1]. УЗДС проводилось в 1-е сут. поступления в стационар и каждые 7–10 дней в последующем. При выявлении венозного тромба УЗДС проводилось 1 раз в 2–3 дня. Изучение аллельного полиморфизма генов, связанных с процессом образования тромбов, осуществляли на основе технологии полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени в препаратах ДНК человека, полученных из периферической крови (амплификатор детектирующий ДТпрайм X, ООО «НПО «ДНК-Технология», Россия). Исследован аллельный полиморфизм генов, условно разделенных на 2 группы: 1) гены, кодирующие компоненты плазменного и тромбоцитарного звена гемостаза: факторы I, II, V, VII, XIII свертывания крови, ингибитор активатора плазминогена 1-го типа – PAI-1; интегрины GpIIb и GpIa (ITGA2) – тромбоцитарные рецепторы фибриногена и коллагена; 2) гены компонентов, вовлеченных в патогенез эндотелиальной дисфункции: метилентетрагидрофолат редуктаза (MTHFR), метионинсинтаза (MTR), редуктаза метионинсинтазы (MTRR). Статистическую обработку данных проводили с помощью прикладного пакета программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Соответствие распределения генотипов распределению Харди – Вайнберга оценивали с помощью точного критерия Фишера. Для оценки величины относительного риска использовали критерий отношения шансов OR с 95%-ным доверительным интервалом. Статистическая значимость различий устанавливалась при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

До ранения у обследованных военнослужащих не наблюдалось заболеваний сосудов, тромбоэмболических осложнений, обследования на предмет наличия тромбофилий не проводились. При сборе анамнеза получить точные данные о наличии заболеваний у их родственников не представлялось возможным из-за тяжести состояния или низкой информированности.

Анализ полученных результатов показал, что, несмотря на высокую распространенность (наличие хотя бы одного «аллеля риска» было выявлено у 79 военнослужащих – 97,5%), не удалось установить взаимосвязи полиморфизма какого-либо из изученных генов с риском развития венозных тромбозов в исследуемой группе раненых. Тем не менее отмечались тенденции в различии частот встречаемости следующих генотипов: ITGA2 807C/C [OR = 0,5; $p = 0,2$], F7 10976 G/G [OR = 0,4; $p = 0,14$], F7 10976 G/A [OR = 2,7; $p = 0,19$], MTHFR 677 C/T [OR = 2,0; $p = 0,17$], MTRR 66 G/G [OR = 2,3; $p = 0,1$] (табл.).

При оценке распространенности сочетаний различных вариантов генов MTHFR и MTRR установлено, что одновременное носительство генотипов «MTHFR 677 CT» и «MTRR 66 GG» в исследуемой популяции пациентов ассоциировано с увеличением риска развития ВТЭО в 8,5 раза [OR = 8,5; $p = 0,029$].

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день является доказанным клиническое значение в развитии венозных тромбозов таких наследственных тромбофилий, как мутации G20210A в гене протромбина и G1691A в гене фактора V (Лейденская мутация) [1–4]. Вклад других врожденных тромбофилий в этиологию ОВТ до настоящего момента неясен, данные литературы противоречивы [4].

На основании обследования 68 пациентов в Приморском крае, перенесших ТЭЛА, М.Ф. Кинякин и соавт. [11] заключили, что повышенный риск ВТЭО связан в первую очередь с полиморфизмом генов фолатного цикла (97,1% наблюдений), нарушениями в гене ингибитора активатора плазминогена типа 1 (88,2% наблюдений), а в половине (55,9%) случаев регистрируется генетически обусловленная склонность к гиперагрегации тромбоцитов. В исследовании А.В. Варданян и соавт. [12], включающем 60 пациентов с идиопатическим ТГВ, наблюдали сочетания неблагоприятных вариантов различных генов, среди которых в 42 (70%) случаях встречались комбинации с полиморфизмом гена PAI-1 (-675 4G/5G), а в 37 (61,7%) – с полиморфизмом гена MTHFR (677 C/T). Однако и в контрольной группе, в которую входили 15 пациентов без признаков ТГВ, также преобладали случаи с полиморфизмами в генах PAI-1: -675 (40%) и MTHFR: 677 (33,3%). В исследовании Е.В. Мясенко и соавт. [13] у 149 пациентов, перенесших острую ТЭЛА, преобладали протромботические генотипы, связанные с полиморфизмами: 4G/5G в гене PAI-1: -675 (79,2%), C > T в гене MTHFR: 677 (55%), G > A в гене FGB: -455 (45%). При обследовании

● **Таблица.** Распределение генотипов исследованных генов у раненых

● **Table.** Distribution of genotypes of the studied genes in the wounded

Ген, полиморфизм	Генотип	ЧВ генотипа, %		OR (95% CI)	P
		Тромбоз (+) (n = 40)	Тромбоз (-) (n = 41)		
FI-B, -455 G/A	GG GA AA	67,5 30,0 2,5	53,6 36,6 9,8	-	-
FII, 20210 G/A	GG GA AA	95,0 5,0 0,0	97,6 2,4 0,0	-	-
FV, 1691 G/A	GG GA AA	97,5 2,5 0	95,1 4 0	-	-
FXIII-A, 163 G/T (Val34Leu)	GG GT TT	52,5 37,5 10	61 31,7 7,3	-	-
PAI-1, -675 4G/5G	4G/4G 4G/5G 5G/5G	35 47,5 17,5	34,1 43,9 22	-	-
GpIIIa, 1565 T/C	TT TC CC	82,5 17,5 0	70,7 26,9 2,4	-	-
ITGA2: 807 C > T	C/C C/T T/T	20 55 25	34,2 46,3 19,5	0,5 (0,2–1,3)	0,2
F7: 10976 G > A	G/G G/A A/A	77,5 17,5 5	90,3 7,3 2,4	0,4 (0,1–1,3) 2,7 (0,6–11,2)	0,14 0,19
MTHFR: 677 C > T	C/C C/T T/T	50 45 5	63,4 29,3 7,3	2,0 (0,8–4,9)	0,17
MTHFR: 1298 A > C	A/A A/C C/C	60 27,5 12,5	53,7 39 7,3	-	-
MTR: 2756 A > G	A/A A/G G/G	65 32,5 2,5	58,5 34,2 7,3	-	-
MTRR: 66 A > G	A/A A/G G/G	12,5 45 42,5	21,9 53,7 24,4	2,3 (0,9–5,9)	0,1

Примечание: жирным цветом выделены «аллели риска».

79 пациентов с идиопатическим ОБТ и 27 пациентов из контрольной группы Е.К. Гаврилов и соавт. [4] пришли к выводу, что в этиологии данного заболевания большое значение имеют наследственные тромбофилии, при этом мутациями в генах *F2*: 20210 и *F5*: 1691 могут быть объяснены случаи возникновения заболевания не более чем у четверти таких пациентов, а в остальных случаях, возможно, имеют значение различные сочетания указанных мутаций и полиморфизмов в генах *FGB*: -455, *ITGA2*: 807, *ITGB3*: 1565, *PLAT*, *PAI-1*: -675, *MTHFR*: 677, *MTRR*: 66.

В проспективном исследовании А.С. Петрикова и соавт. [14] на 334 пациентах было установлено, что носительство генотипа «-455 GA» гена *FGB* ассоциировано с риском развития ВТЭО в 2,7 раза [OR = 2,0; p = 0,002], а генотипа -455 AA – в 21,4 раза [OR = 21,4; p = 0,002].

Генотип «20210 GA» гена *FII* связан с увеличением риска развития ВТЭО в 2,6 раза [OR = 2,6; p = 0,035]. Носительство генотипа «1691 GA» фактора V ассоциировано с риском развития ВТЭО в 9 раз [OR = 9,0; p < 0,001]. Генотип «-675 5G4G» гена *PAI-1* связан с увеличением риска развития ВТЭО в 2,5 раза [OR = 2,5; p = 0,035], а генотипа -675 4G4G – в 3,2 раза [OR = 3,2; p = 0,0001]. Носительство генотипа «1565 TC» гена *GpIIIa* ассоциировано с риском развития ВТЭО в 2,5 раза [OR = 2,5; p = 0,002]. Генотип «677 CT» гена *MTHFR* связан с увеличением риска развития ВТЭО в 1,8 раза [OR = 1,8; p = 0,004].

Нами обнаружено одно проведенное исследование, в котором изучалась роль полиморфизма генов в генезе ВТЭО у раненых. Так, в исследовании К.Н. Николаева и соавт. [3], включающем 46 раненых (13 – группа исследования, 33 – группа контроля), было установлено, что наиболее значимыми факторами риска ВТЭО у обследованных военнослужащих являются мутация «FII G20210A», носительство «аллеля Gplbα 434C», а также генотип «FI-B -455AA».

Выявленное нами достоверное влияние сочетания генотипов «MTHFR 677CT» и «MTRR 66GG» на риск тромбозов у раненых предрасполагает к гипергомоцистеинемии (ГГЦ). Ранее было показано, что носительство мутаций одного гена фолатного цикла у больных с тромбозом вен нижних конечностей приводит к увеличению содержания ГЦ на 27,6%, мутаций двух генов фолатного цикла – на 43,7%, а мутаций трех генов фолатного цикла – на 33,7% по сравнению со здоровыми лицами [15–17]. В исследовании А.М. Иванова и соавт. [18] выявлено, что у лиц гомозиготных по SNP MTHFR 677 C > T, (rs 1801133) отмечается увеличение среднего содержания гомоцистеина на 27,6% по сравнению с гомозиготами по нейтральному аллелю. Установлено, что между степенью повышения С-реактивного белка и содержанием ГЦ в сыворотке крови у больных с ВТЭО имеется прямая корреляционная связь [19]. Неблагоприятное влияние генотипов 66AG и 66GG гена *MTRR* 66 в виде повышения риска ТЭЛА было показано Н.А. Кармадоновой и соавт. [20]. Таким образом, можно сделать предположение о неблагоприятном влиянии гипергомоцистеинемии на развитие венозных тромбозов и осложнений у раненых.

Анализ научной медицинской литературы показал, что в настоящее время нет однозначного мнения в вопросе профилактики ВТЭО у пациентов с наследственными тромбофилиями. Существенным отличием при проведении профилактики венозных тромбозов у некоторых групп пациентов с генетическими мутациями в системе гемостаза, по сравнению с пациентами без генетических мутаций, является необходимость использования в профилактических целях более высоких (лечебных) доз антикоагулянтов [1]. Вопрос профилактики тромботических осложнений у раненых с врожденными тромбофилиями находится в стадии разработки и до настоящего времени не решен [3].

Многие клиницисты отрицают значимость генетической предрасположенности в развитии тромбоза, что аргументируется не всегда видимой связью между этими явлениями. Действительно, мутация фактора V Лейден


необязательно проявляется тромбинемией и/или повышением уровня D-димеров, равно как полиморфизм генов, участвующих в обмене метионина, – гипергомоцистеинемией, а гомозигота по аллелю -675 4G гена *PAI-1* – повышением активности этого ингибитора и угнетением фибринолитических реакций. Можно ожидать высокой вероятности этих событий, но когда и в какой мере – не поддается прогнозу. В связи с этим существует точка зрения, что тромбоз является многофакторным (комплексным) заболеванием, которое проявляется, когда человек с идентифицированной тромбофилией подвергается воздействию дополнительных факторов риска, связанных с болезнью или обусловленных внешней средой [6].

В нашем случае получение боевой травмы стоит рассмотреть фактором, способным вызывать тромботические изменения у генетически предрасположенных лиц.

Ограничения исследования. К ограничениям настоящего исследования следует отнести относительно небольшое

число пациентов, а также отсутствие анализа внешних факторов и других маркеров наследственной тромбофилии, причастных к гиперкоагуляционным состояниям.

ВЫВОДЫ

Анализ полученных результатов показал, что, несмотря на высокую распространенность протромботических вариантов изученных генов (полиморфизмы генов были выявлены у 79 военнослужащих (97,5%)), не удалось установить взаимосвязи рассматриваемых полиморфизмов генов с риском развития венозных тромбозов в обследованной группе раненых. В то же время выявлено, что сочетание генотипов «MTHFR 677 CT» и «MTRR 66 GG», возможно, увеличивает риск тромбозов в 8,5 раза. 

Поступила / Received 08.08.2023

Поступила после рецензирования / Revised 27.08.2023

Принята в печать / Accepted 04.09.2023

Список литературы / References

- Бокерия ЛА, Затевахин ИИ, Кириенко АИ, Андрияшкин АВ, Андрияшкин ВВ, Арутюнов ГП и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий (ВТЭО). *Флебология*. 2015;9(4-2):1–52. Режим доступа: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/pe2015.pdf>.
- Чечулова АВ, Капустин СИ, Сорока ВВ, Солдатенков ВЕ, Каргин ВД, Папаян ЛП и др. Оценка ген-генных взаимодействий ряда факторов плазменного звена гемостаза у пациентов с ранним дебютом венозных тромбозов и тромбоэмболий. *Флебология*. 2021;15(1):50–56. <https://doi.org/10.17116/flebo20211501150>.
- Чечулова АВ, Капустин СИ, Сорока ВВ, Солдатенков ВЕ, Каргин ВД, Папаян ЛП et al. Gene-Gene Interactions Between Some Plasma Hemostasis Factors in Patients with Early Venous Thromboembolism. *Флебология*. 2021;15(1):50–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/flebo20211501150>.
- Николаев КН, Капустин СИ, Зубрицкий ВФ, Колтович АП, Варданян АВ, Ивченко ДР. Значение диагностики наследственных тромбофилий при боевой огнестрельной травме. *Политравма*. 2017;(2):42–64. Режим доступа: <https://poly-trauma.ru/index.php/pt/article/view/26>.
- Николаев КН, Капустин СИ, Зубрицкий ВФ, Колтович АП, Варданян АВ, Ивченко ДР. The significance of diagnosis of hereditary thrombophilia in combat gunshot injury. *Polytrauma*. 2017;(2):42–64. (In Russ.) Available at: <https://poly-trauma.ru/index.php/pt/article/view/26>.
- Гаврилов ЕК, Хубулава ГТ, Поляков АС, Болотоков ХЛ. Возможное значение наследственных тромбофилий в возникновении и осложненном течении идиопатических острых венозных тромбозов нижних конечностей. *Флебология*. 2020;14(2):83–88. <https://doi.org/10.17116/flebo20201402183>.
- Гаврилов ЕК, Хубулава ГТ, Поляков АС, Болотоков ХЛ. Possible Role of Thrombophilia in Development and Complicated Course of Idiopathic Acute Venous Thrombosis of the Lower Extremities. *Флебология*. 2020;14(2):83–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/flebo20201402183>.
- Мяленко ЕВ, Яблонский ПК, Веселкин НП. Генетически опосредованные факторы риска тромбозов глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии (обзор литературы и собственные данные). *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2012;(1):75–80. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17671929>.
- Myalenska EV, Yablonsky PK, Veselkin NP. Genetically mediated risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary artery thromboembolism (literature review and proprietary data). *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*. 2012;(1):75–80. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17671929>.
- Момот АП. Проблема тромбофилии в клинической практике. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2015;2(1):36–48. <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2015-1-36-48>.
- Momot AP. The problem of thrombophilia in clinical practice. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2015;2(1):36–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2015-1-36-48>.
- Bawazir WM. Systematic Review and Meta-Analysis of the Susceptibility of ABO Blood Groups to Venous Thromboembolism in Individuals with Factor V Leiden. *Diagnostics*. 2022;12(8):1–13. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12081936>.
- Elkattawy S, Alyacoub R, Singh KS, Fichadiya H, Kessler W. Prothrombin G2010A Gene Mutation-Induced Recurrent Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: Case Report and Literature Review. *J Invest Med High Impact Case Rep*. 2022;23247096211058486. <https://doi.org/10.1177/23247096211058486>.
- Варавин НА, Салухов ВВ, Крюков ЕВ, Колодыжная ВА. Сравнительная оценка режимов профилактической антикоагулянтной терапии у раненых. *Медицинский совет*. 2023;17(13):305–311. <https://doi.org/10.21518/ms2023-196>.
- Varavin NA, Salukhov VV, Kryukov EV, Kolodyzhnaya VA. Comparative evaluation of preventive anticoagulant therapy regimens in the wounded. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(13):305–311. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-196>.
- Варавин НА, Салухов ВВ, Гаврилов ЕК. Венозные тромбозы и тромбоэмболии у раненых: Дизайн проспективного исследования «ОПРАВА». *Медицинский вестник МБД*. 2023;(4):43–46. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=54213856>.
- Varavin NA, Salukhov VV, Gavrilov EK. Venous thromboembolic disorders the wounded: design of the prospective study “OPRAVA”. *Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs*. 2023;(4):43–46. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=54213856>.
- Кинякин МФ, Наумова ИВ, Буякова ЕД, Булашева АВ, Рожнова ЕА, Кураспедиани ОВ. Генетический полиморфизм тромбофилии у пациентов с тромбозом легочной артерии в Приморском крае. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2013;(4):79–81. Режим доступа: <https://www.tmj-vgm.ru/jour/article/view/752/708>.
- Kinyakin MF, Naumova IV, Buyakova ED, Bulasheva AV, Rozhnova EA, Kuraspediani OV. Genetic polymorphism of thrombophilia in patients with pulmonary artery thromboembolism in Primorsky Krai. *Pacific Medical Journal*. 2013;(4):79–81. (In Russ.) Available at: <https://www.tmj-vgm.ru/jour/article/view/752/708>.
- Варданян АВ, Баданян АЛ, Мумладзе РБ, Патрушев ЛИ, Дolidze ДД. Использование ДНК-диагностики в лечебной тактике ведения больных с тромбозом глубоких вен. *Анналы хирургии*. 2014;(3):12–19. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21956548>.
- Vardanyan AV, Badanyan AL, Mumladze RB, Patrushev LI, Dolidze DD. The use of DNA diagnostics in medical management of patients with deep vein thrombosis. *Annals of Surgery (Russian Journal)*. 2014;(3):12–19. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21956548>.
- Мяленко ЕВ, Чурилов ЛП. Клинико-патологическая характеристика гемостаза и его наследственных основ при тромбоэмболии легочной артерии. *Клиническая патофизиология*. 2016;(4):40–52. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28846581&ysclid=lm24tzpcjl505871296>.
- Myalenska EV, Churilov LP. Clinical and pathophysiological characteristics of hemostasis and its hereditary bases in pulmonary thromboembolism. *Clinical Pathophysiology*. 2016;(4):40–52. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28846581&ysclid=lm24tzpcjl505871296>.
- Петриков АС, Шойхет ЯН, Бельих ВИ. Влияние генетических факторов на развитие венозных тромбозов и тромбоэмболий. *Тромбоз, Гемостаз и Реология*. 2016;(5):327. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26902904>.
- Petrikov AS, Shoiokhet YaN, Belykh VI. Influence of genetic factors on the development of venous thromboembolic complications. *Tromboz, Gemostaz i Reologiya*. 2016;(5):327. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26902904>.

15. Петриков АС, Шойхет ЯН, Белых ВИ, Котовщицова ЕФ, Дронов СВ, Костюченко ГИ. Молекулярно-генетические основы развития гипергомоцистеинемии у больных с венозными тромбозами. *Медицина и образование в Сибири*. 2013;(2):44. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26027060>.
Petrikov AS, Shoikhet YaN, Belykh VI, Kotoshchikova EF, Dronov SV, Kostyuchenko GI. Molecular and genetic basis of hyperhomocysteinemia development at patients with venous thromboembolic episodes. *Medicine and Education in Siberia*. 2013;(2):44. (In Russ.) Available at: www.elibrary.ru/item.asp?id=26027060.
16. Гущина НН. Генетические маркеры тромбофилии. *Медико-социальные проблемы инвалидности*. 2017;(2):26–29. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29661021&ysclid=lm260fagx1838686781>.
Gushchina NN. Genetic markers of thrombophilia. *Medical-Social Problems of Disability*. 2017;(2):26–29. (In Russ.) Available at: www.elibrary.ru/item.asp?id=29661021&ysclid=lm260fagx1838686781.
17. Кулютина ЕР, Татарченко ИП, Левашова ОА, Денисова АГ, Дружинина ТА. Взаимосвязь показателей гомоцистеина и генетических полиморфизмов, обуславливающих нарушения обмена фолатов, у здорового населения. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017;62(2):82–87. Режим доступа: <https://clinlabdia.ru/journal/tom-62-%E2%84%96-2-2017>.
Kulyutina ER, Tatarchenko IP, Levashova OA, Denisova AG, Drujinina TA. The interrelationship of indices of homocysteine and genetic polymorphisms conditioning disorders of folates metabolism in healthy population. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2017;62(2):82–87. (In Russ.) Available at: <https://clinlabdia.ru/journal/tom-62-%E2%84%96-2-2017>.
18. Иванов АМ, Гильманов АЖ, Малютин НН, Ховаева ЯБ, Ненасева ОЮ, Элькин ГИ, Соснин ДЮ. Полиморфизм генов фолатного цикла как фактор риска формирования гипергомоцистеинемии. *Анализ риска здоровья*. 2020;(4):137–146. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.4.16>.
Ivanov AM, Gil'manov AZh, Malyutina NN, Khovaeva YaB, Nenasheva OYu, El'kin GI, Sosnin DYU. Polymorphism of folate cycle genes as a risk factor of hyperhomocysteinemia. *Health Risk Analysis*. 2020;(4):137–146. (In Russ.) <https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.4.16>.
19. Белых ВИ, Петриков АС, Волкова ЕС, Беспалова ОВ, Гречкина ЕВ, Богук ГН и др. Взаимосвязь гомоцистеина и белков острой фазы у больных с венозными тромбозами. *Scientist*. 2022;21(3):22. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49174045>.
Belykh VI, Petrikov AS, Volkova ES, Bepalova OV, Grechkina EV, Boguk GN et al. The relationship of homocysteine and acute phase proteins in patients with venous thromboembolic complications. *Scientist*. 2022;21(3):22. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49174045>.
20. Кармадонова НА, Шилова АН, Субботовская АИ. Частота встречаемости генов фолатного цикла у больных с тромбоэмболией легочной артерии. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2014;59(3):39–44. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?ysclid=lm24ohte57589920384&id=21851714>.
Karmadonova NA, Shilova AN, Subbotovskaya AI. Frequency in genes polymorphism of folate cycle in patients with pulmonary thromboembolism. *Tromboz, Gemostaz i Reologiya*. 2014;59(3):39–44. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?ysclid=lm24ohte57589920384&id=21851714>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Салухов, Е.К. Гаврилов
 Написание текста – Н.А. Варавин, С.И. Капустин
 Сбор и обработка материала – Н.А. Варавин, Д.А. Бардакова
 Обзор литературы – Н.А. Варавин, Д.А. Бардакова
 Анализ материала – В.В. Салухов, Е.К. Гаврилов
 Статистическая обработка – Н.А. Варавин, С.И. Капустин
 Редактирование – В.В. Салухов, Е.К. Гаврилов, С.И. Капустин
 Утверждение окончательного варианта статьи – В.В. Салухов, Е.К. Гаврилов

Contribution of authors:

Concept of the article – Vladimir V. Salukhov, Evgenii K. Gavrilo
 Text development – Nikita A. Varavin, Sergey I. Kapustin
 Collection and processing of material – Nikita A. Varavin, Diana A. Bardakova
 Literature review – Nikita A. Varavin, Diana A. Bardakova
 Material analysis – Vladimir V. Salukhov, Sergey I. Kapustin
 Statistical processing – Nikita A. Varavin, Sergey I. Kapustin
 Editing – Vladimir V. Salukhov, Evgenii K. Gavrilo, Sergey I. Kapustin
 Approval of the final version of the article – Vladimir V. Salukhov, Evgenii K. Gavrilo

Информация об авторах:

Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., доцент, начальник 1-й кафедры терапии усовершенствования врачей, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; SPIN-код: 4531-6011; vlasaluk@yandex.ru
Гаврилов Евгений Константинович, д.м.н., преподаватель 1-й кафедры хирургии усовершенствования врачей, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; SPIN-код: 4117-7360; gavrilov_evgeny@mail.ru
Варавин Никита Алексеевич, врач-кардиолог 1-й кафедры терапии усовершенствования врачей, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; SPIN-код: 4335-8154; nikvaravin91@mail.ru
Капустин Сергей Игоревич, д.б.н., биолог вирусологического центра, Городская клиническая больница №31 имени академика Г.М. Савельевой; 119415, Россия, ул. Лобачевского, д. 42; kapustin.sergey@mail.ru
Бардакова Диана Александровна, врач клинической лабораторной диагностики, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; SPIN-код: 2369-4520; diabats@mail.ru

Information about the authors:

Vladimir V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the 1st Department and Clinic (Advanced Physician Therapy), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; vlasaluk@yandex.ru
Evgenii K. Gavrilo, Dr. Sci. (Med.), Lecturer of the 1st Department and Clinic (Advanced Physician Surgery), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; gavrilov_evgeny@mail.ru
Nikita A. Varavin, Cardiologist of the 1st Department and Clinic (Advanced Physician Therapy), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; nikvaravin91@mail.ru
Sergey I. Kapustin, Dr. Sci. (Biol.), Biologist of the Virological Center, City Clinical Hospital No. 31 named after academician G.M. Savelieva; 42, Lobachevsky St., St Petersburg, 119415, Russia; kapustin.sergey@mail.ru
Diana A. Bardakova, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Center for Clinical Laboratory, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; diabats@mail.ru

Контроль гликемии у коморбидных пациентов – важный компонент в профилактике прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний

Д.И. Трухан^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>, dmitry_trukhan@mail.ru

Е.Л. Давыдов², <https://orcid.org/0000-0001-7765-2726>, devgenii@bk.ru

Г.Ю. Шевченко³, gksmp2@yandex.ru

¹ Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

² Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

³ Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 2; 644010, Россия, Омск, ул. Лизы Чайкиной, д. 7

Резюме

Существует четкая конкретная двунаправленная связь между сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями. При сахарном диабете имеется высокий риск ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, артериальной гипертензии и острого нарушения мозгового кровообращения, фибрилляции предсердий. Многочисленными международными клиническими исследованиями убедительно продемонстрировано, что улучшение гликемического контроля обуславливает значимое снижение риска поздних макро- и микрососудистых осложнений сахарного диабета. Понятие дисгликемии включает в себя нарушения гликированного гемоглобина (HbA1c), гликемию натощак, постпрандиальную гликемию, гипогликемию, вариабельность гликемии. Дисгликемия повышает риск развития сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний и их неблагоприятного прогноза. HbA1c является золотым стандартом для мониторинга гликемического контроля, однако этот показатель не дает полноценной информации о ежедневных и внутрисуточных изменениях уровня глюкозы. Вариабельность (не уровень) гликемии натощак определяет сердечно-сосудистую смертность больных сахарным диабетом 2-го типа. Достижение стабильности уровня глюкозы может стать дополнительной терапевтической целью курации этой категории пациентов с сахарным диабетом, а низкая вариабельность гликемии оценивается в настоящее время как дополнительный целевой показатель. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом рекомендуют пациентам с сахарным диабетом 2-го типа проводить самоконтроль в зависимости от вида принимаемого лечения и степени компенсации углеводного обмена. Важным аспектом технического воздействия на приверженность пациентов к самоконтролю и терапии СД становится наличие удобной коммуникативной связи пациента и врача, в частности, наличие возможности контакта дистанционно через компьютер и мобильный телефон. В заключении рассмотрены возможности новой модели линейки глюкометров Контур (Contour®), глюкометра Контур Плюс Уан (Contour® Plus One).

Ключевые слова: коморбидность, дисгликемия, контроль уровня гликемии, самоконтроль, глюкометры

Для цитирования: Трухан ДИ, Давыдов ЕЛ, Шевченко ГЮ. Контроль гликемии у коморбидных пациентов – важный компонент в профилактике прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинский совет*. 2023;17(16):60–67. <https://doi.org/10.21518/ms2023-307>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Glycaemic control in comorbid patients: an important element of CVD progression prevention

Dmitry I. Trukhan^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>, dmitry_trukhan@mail.ru

Evgeny L. Davidov², <https://orcid.org/0000-0001-7765-2726>, devgenii@bk.ru

Galina Yu. Shevchenko³, gksmp2@yandex.ru

¹ Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia

² Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

³ City Clinical Emergency Hospital No. 2; 7, Liza Chaikina St., Omsk, 644010, Russia

Abstract

There is a clear and specific bidirectional relationship between diabetes mellitus and cardiovascular disease. It is known that cardiovascular disease in patients with diabetes occurs 2–5 times more often than in people without diabetes. CVD itself, and it is cardiovascular outcomes, are the main cause of death in patients with diabetes mellitus, both in men and women. In diabetes mellitus, there is a high risk of coronary heart disease, myocardial infarction, arterial hypertension, and acute cerebrovascular accident, and patients with diabetes may experience painless acute myocardial infarction associated with the presence of autonomic cardiac neuropathy. Much more often in diabetes mellitus there are various rhythm disturbances,

including paroxysmal forms of atrial fibrillation, which increase the risk of death by 1.8–2 times. Currently, numerous international clinical studies have convincingly demonstrated that improved glycemic control causes a significant reduction in the risk of late macro- and microvascular complications of diabetes mellitus. The concept of dysglycemia includes disorders of glycated hemoglobin (HbA1c), fasting glycemia, postprandial glycemia, hypoglycemia, and glycemic variability. Dysglycemia increases the risk of developing type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases, and their poor prognosis. HbA1c is the “gold standard” for monitoring glycemic control, but this indicator does not provide complete information about daily and intraday changes in glucose levels. Variability (not level) of fasting glucose determines cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes mellitus. Achieving glucose stability may become an additional therapeutic goal for the management of this category of patients with diabetes mellitus, and low glycemic variability is currently assessed as an additional target. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus recommend that patients with type 2 diabetes mellitus carry out self-monitoring, depending on the type of treatment taken and the degree of carbohydrate metabolism compensation. An important aspect of the technical impact on the adherence of patients to self-control and treatment of diabetes mellitus is the availability of convenient communication between the patient and the doctor, in particular, the possibility of contact remotely via a computer and mobile phone. In conclusion, the possibilities of a new model of the Contour® glucometer line, the Contour® Plus One glucometer, are considered.

Keywords: comorbidity, dysglycemia, glycemic control, self-monitoring, glucometers

For citation: Trukhan DI, Davidov EL, Shevchenko GYu. Glycaemic control in comorbid patients: an important element of CVD progression prevention. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(16):60–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-307>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов [1].

Общая численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза. По данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF), в настоящее время глобальное число больных СД составляет 537 млн человек, и при этом прогнозируется, что к 2045 г. СД будет страдать уже 784 млн человек¹. В Российском Федеральном регистре больных СД на 17.07.2023 зарегистрировано 5 009 491 больной, из них 4 624 266 (92,3%) пациентов с СД 2-го типа².

Эти данные не показывают реальное количество пациентов, поскольку учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания. Так, результаты масштабного российского эпидемиологического исследования (NATION) подтверждают, что диагностируется лишь 54% случаев СД 2-го типа (СД2) [2], что согласуется с данными IDF, что у 1 из 2 взрослых диабет не диагностирован³. Реальная численность пациентов с СД в РФ не менее 10 млн человек (примерно 7% населения) [3].

К числу самых серьезных последствий глобальной эпидемии СД относятся его системные сосудистые осложнения – поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, артерий нижних конечностей, нефропатия,

ретинопатия, которые непосредственно являются основной причиной смертности и инвалидизации больных СД⁴ [4, 5]. Большая доля в структуре смертности больных СД в Российской Федерации приходится на сердечно-сосудистые причины: при СД2 – 50,9% и при СД1 – 38,6% [6].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают ведущее место в структуре неинфекционной патологии взрослых, являются основной причиной преждевременной смерти и ранней инвалидизации в большинстве экономически развитых стран [7]. В Российской Федерации (РФ), по данным Росстата 2021 г., общее число умерших по причине, связанной с болезнями системы кровообращения (коды 121–151), составило 933 986 человек. В данной категории лидируют ишемическая болезнь сердца (ИБС – 54,3%) и цереброваскулярные заболевания (ЦЗ – 29,8%)⁵.

КОМОРБИДНОСТЬ СД И ССЗ

Существует четкая конкретная двунаправленная связь между СД и ССЗ [8]. Известно, что ССЗ у пациентов с СД встречаются в 2–5 раз чаще, чем у людей без диабета [9–11]. Треть пациентов с ИБС страдают СД [12], а у остальных 70% СД или ранние нарушения углеводного обмена впервые выявляются при проведении перорального глюкозотолерантного теста [13, 14].

Непосредственно ССЗ, и именно сердечно-сосудистые исходы, являются главной причиной смертности пациентов с СД как у мужчин, так и у женщин. Кроме того, при СД имеется высокий риск ИБС, инфаркта миокарда (ИМ), артериальной гипертензии (АГ) и острого нарушения мозгового кровообращения, причем у пациентов с СД может встречаться безболевой острый ИМ, связанный с наличием

¹ International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th ed. Brussels, Belgium; 2021. Available at: <https://diabetesatlas.org/data/en/world/>.

² Федеральный регистр больных с сахарным диабетом. Режим доступа: <https://sd.diaregistry.ru>.

³ International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th ed. Brussels, Belgium; 2021. Available at: <https://diabetesatlas.org/data/en/world/>.

⁴ Ibid.

⁵ Росстат. Число умерших по причинам смерти в 2021 году. Режим доступа: https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Frosstat.gov.ru%2Fstorage%2Fmediabank%2Fdemo24-2_2021.xlsx&wdOrigin=BROWSELINK.

автономной кардиальной нейропатии [15, 16]. Значительно чаще при СД встречаются различные нарушения ритма, включая пароксизмальные формы фибрилляции предсердий, увеличивающие риск смерти в 1,8–2 раза [17, 18].

Особенностью клинического развития СД2 является длительное бессимптомное течение заболевания, что создает у пациента иллюзию мнимого благополучия. К моменту постановки диагноза более половины пациентов уже имеют поздние осложнения СД:

- макроангиопатии (поражение крупных и средних сосудов): АГ – 39%, ИБС; ишемическую болезнь головного мозга, инсульт – 25–30%, инфаркт – 8%; поражение сосудов ног, диабетическую стопу – 25%;

- микроангиопатии (поражение мелких сосудов): ретинопатию, снижение зрения – 55%; нефропатию, снижение функции почек, микроальбуминурию – 30%; протеинурию – 5–10%; нейропатии (поражение нервов) – 15% [19].

В настоящее время многочисленными международными клиническими исследованиями убедительно продемонстрировано, что улучшение гликемического контроля обуславливает значимое снижение риска поздних макро- и микрососудистых осложнений СД [1, 3–5, 7, 12, 15].

ДИСГЛИКЕМИЯ

Дисгликемия – нарушение регуляции уровня сахара в крови, сопровождающееся аномальными колебаниями уровня сахара в крови [20]. Понятие дисгликемии включает в себя нарушения гликированного гемоглобина (HbA1c), гликемии натощак, постприандиальной гликемии, гипогликемию, вариабельность гликемии [21]. Дисгликемия повышает риск развития СД2 и ССЗ и их неблагоприятного прогноза [20, 21].

HbA1c рассматривается в качестве золотого стандарта для мониторинга гликемического контроля, и его уровень служит предиктором риска развития осложнений, связанных с СД. Так, уровень HbA1c в диапазоне 5,5–6,0% связан с увеличением риска развития ССЗ на 30%, мозгового инсульта на 20%; а повышение HbA1c до следующего диапазона значений 6,0–6,5% способствует увеличению риска ССЗ и инсульта – соответственно на 90 и 50% [22]. И напротив, каждое снижение среднего HbA1c на 1% связано со снижением риска на 21% для любой конечной точки, связанной с СД (95% доверительный интервал (ДИ) 17–24%, $p < 0,0001$), на 21% – для смертей, связанных с СД (95% ДИ 15–27%, $p < 0,0001$), 14% – для инфаркта миокарда (95% ДИ 8–21%, $p < 0,0001$) и 37% – для микрососудистых осложнений (95% ДИ 33–41%, $p < 0,0001$) [23].

HbA1c является одним из критериев прогностической шкалы SCORE2-Diabetes для оценки 10-летнего риска ССЗ у людей с СД2 [24].

Однако HbA1c не дает полноценной информации о ежедневных и внутрисуточных изменениях уровня глюкозы. Одним из значимых факторов развития сосудистых осложнений СД является гипергликемия, которая вне зависимости от других общепринятых факторов риска вдвое увеличивает риск сердечно-сосудистой патологии [25]. Хроническая гипергликемия приводит

к нарушению реологических свойств крови, нарушению проницаемости и атеротромботическим поражениям [26].

Кроме этого, существенный вклад в повышение риска макрососудистых осложнений вносят ранние проявления дисгликемии – нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) или нарушение гликемии натощак (НГН), которые отражают естественное прогрессирование изменений углеводного обмена от нормального метаболизма глюкозы до развития предиабета, диабетических нарушений и СД [27].

В Национальном руководстве «Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации» отмечено, что «оценку уровня постприандиальной гликемии следует рекомендовать пациентам, у которых уровень глюкозы натощак находится в пределах целевого уровня, но при этом уровень HbA1c выше целевых значений. Несколько эпидемиологических исследований показали, что высокие значения уровня глюкозы после нагрузки в рамках ПГТТ или приема пищи связаны с повышенным риском ССЗ, независимо от уровня гликемии натощак» [15].

Однако при медикаментозной терапии, направленной на коррекцию уровня глюкозы в крови, нельзя забывать о риске развития гипогликемии. Гипогликемия – значимый фактор риска смерти пациента с СД от ССЗ [28]. По данным крупных исследований UKPDS [23], ACCORD [29], ADVANCE [30], VADT [28] и ряда других, частота гипогликемических состояний составляла от 0,7 до 16% в зависимости от вида терапии. Независимо от тяжести гипогликемии они приводят к развитию сердечно-сосудистых катастроф, увеличивают частоту госпитализаций и затраты на лечение СД, снижению качества жизни больных, увеличению массы тела, развитию когнитивного дефицита и/или деменции, судорожного синдрома, а также способствуют увеличению риска травматизма [31–33].

Необходимо отметить, что в 2008 г. принято решение FDA о повышении требований к регистрации противодиабетических препаратов: они должны не только снижать уровень гликемии, но и обладать безопасным кардиологическим профилем [34]. Сахароснижающие препараты в современных рекомендациях ранжированы по их влиянию на сердечно-сосудистый риск [12, 35, 36].

Вариабельность (не уровень) гликемии натощак определяет сердечно-сосудистую смертность больных СД2 (относительный риск (ОР) смерти от сердечно-сосудистых событий составил 2,4 раза (95% ДИ 1,28–4,53)) у пациентов с максимальными значениями вариабельности [37]. Потенциальные риски, вероятно, связаны с возможным повреждением сосудистой стенки из-за чрезмерных колебаний уровня глюкозы, повышенным риском гипогликемии и ее последствиями [38].

Достижение стабильности уровня глюкозы может стать дополнительной терапевтической целью курации этой категории пациентов с СД [37], а низкая вариабельность гликемии оценивается в настоящее время как дополнительный целевой показатель [38].

В Евразийских рекомендациях по профилактике и лечению ССЗ у больных с диабетом и предиабетом [12]

рекомендован ранний, эффективный и строгий контроль уровня глюкозы крови пациентам с ИБС для предотвращения развития гипергликемии и повышения уровня HbA1c. Строгий самоконтроль или непрерывный мониторинг глюкозы крови могут быть рекомендованы для достижения оптимального контроля гликемии (вариативности) с целью снижения риска микро- и макроаскулярных осложнений [12].

Поэтому особое значение приобретает самоконтроль уровня глюкозы, который позволяет различать гипергликемию натощак, пре- и постпрандиальную гипергликемию, обнаруживать отклонения уровней глюкозы крови от индивидуальных целевых значений, вариабельность гликемии, выявлять и помогать в мониторинге разрешения гипогликемии, а также предоставлять пациентам немедленную обратную связь о влиянии выбора пищи, физической активности и приема лекарств на гликемический контроль [1, 3, 4].

Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД [39] рекомендуют пациентам с СД1 без осложнений проводить самоконтроль гликемии не менее 4 раз в сут., а пациентам с СД2 – в зависимости от вида принимаемого лечения и степени компенсации углеводного обмена (табл.).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

На прием к участковому терапевту (врач-эндокринолог в ЛПУ отсутствует) обратился пациент М. 48 лет с жалобами на общую слабость, снижение зрения, увеличение массы тела на 6 кг за год. СД 2-го типа выявлен 2 года назад, после перенесенной инфекции COVID-19, принимает метформин в дозе 2000 г/сут и гликлазид

● **Таблица.** Частота самоконтроля глюкозы у пациентов с сахарным диабетом [39]

● **Table.** Frequency of self-monitoring of blood glucose in patients with diabetes mellitus [39]

Тип СД, вид терапии	Частота самоконтроля
1-го типа	Не менее 4 раз ежедневно (до еды, через 2 ч после еды, на ночь, периодически ночью)
2-го типа 1) в дебюте заболевания, 2) при недостижении целевых уровней гликемического контроля, 3) на интенсифицированной инсулинотерапии	Не менее 4 раз ежедневно (до еды, через 2 ч после еды, на ночь, периодически ночью)
2-го типа Пероральная сахароснижающая терапия и/или лечение агонистами рецепторов ГПП-1 и/или базальным инсулином	Не менее 1 раза в сут. в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сут.) в нед.
2-го типа На готовых смесях инсулина	Не менее 1 раза в сут. в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сут.) в нед.
2-го типа Диетотерапия	1 раз в нед. в разное время суток

в дозе 60 мг/сут. После 45 лет перестал регулярно заниматься спортом, стал вести малоподвижный образ жизни и постепенно прибавлять в массу тела. В последние годы периодически повышается артериальное давление (АД), регулярную антигипертензивную терапию не получает. Работа в строительной компании связана с частыми командировками и нерегулярным питанием. Вредные привычки: курит (около 30 сигарет в день), алкоголь более 10 доз в неделю.

Семейный анамнез: отец умер в возрасте 55 лет от острого инфаркта миокарда (ОИМ), брату проведена чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) в возрасте 50 лет, второй брат и мать страдают артериальной гипертензией (АГ). Перенесенные заболевания: полипэктомия прямой кишки (в 47 лет).

Данные осмотра: рост 177 см, вес – 99 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 31,9 кг/м², окружность талии – 101 см. Гиперемия лица; на коже живота и бедер отмечаются красноватые растяжки; периферических отеков нет. Аускультация легких – без особенностей. Число дыханий – 17 в мин. Тоны сердца приглушены, частота сердечных сокращений (ЧСС) 78 уд/мин. АД 164/98 мм рт. ст.

Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Симптом «поколачивания» – отрицательный с обеих сторон. Дизурических явлений нет. Пульсация на *aa. dorsalis pedis* сохранена. Щитовидная железа при пальпации не увеличена, безболезненная, диффузно-однородной структуры, клинических признаков нарушения функции щитовидной железы нет.

При проведении лабораторных и инструментальных исследований получены следующие результаты: клинический анализ крови в норме; клинический анализ мочи без особенностей, за исключением глюкозурии 6,5 ммоль/л; альбуминурия: микроальбуминурия (МАУ) – 260 мг/сут; биохимический анализ крови без особенностей, за исключением креатинин – 113 мкмоль/л, гликемия до еды – 8,3 ммоль/л; гликемия через 2 ч после еды – 10,2 ммоль/л; липидный профиль: общий холестерин – 6,06 ммоль/л, триглицериды – 2,2 ммоль/л, холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) – 3,83 ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) – 1,05 ммоль/л; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 66 мл/мин на 1,73 м²; гликированный гемоглобин (HbA1c) – 8,4%.

Проведение самоконтроля гликемии с помощью глюкометра пациентом не проводилось.

Электрокардиограмма: ритм синусовый с ЧСС 76 уд/мин. Отклонение электрической оси сердца влево, признаки гипертрофии левого желудочка, фракция выброса 68%.

Консультация окулиста: препролиферативная диабетическая ретинопатия ОУ. Макулопатия (OS>OD).

У пациента среднего возраста с небольшой длительностью СД 2-го типа, курильщика, с отягощенным семейным анамнезом по ССЗ, абдоминальной формой ожирения, диагностированы АГ, атерогенная дислипидемия, также выявлено нарушение почечной функции, о чем свидетельствует наличие МАУ и снижение СКФ.

Был выставлен диагноз: «СД 2-го типа средней тяжести в фазе субкомпенсации. Диабетическая непролиферативная ретинопатия (OU). Диабетическая нефропатия в стадии микроальбуминурии с сохранной азотвыделительной функцией почек. Артериальная гипертензия II степени, III стадии. ХСН I стадии (II ФК по NYH)».

Наряду с продолжением немедикаментозной терапии (модификацией диеты) было рекомендовано групповое профилактическое консультирование (обучение в «Школе больного сахарного диабета») и было назначено следующее лечение: дапаглифлозин 10 мг/сут, метформин 2000 мг/сут, азилсартан 40 мг/сут, аторвастатин 20 мг/сут.

Кроме этого больному было предложено приобрести индивидуальный прибор для измерения уровня гликемии (глюкометр) с набором тест-полосок для контроля уровня сахара крови 4 раза в день (согласно рекомендациям: перед едой, через 2 ч после еды, перед сном, периодически ночью) с настройкой индивидуального целевого диапазона гликемии и функцией удаленного мониторинга.

Для самоконтроля уровня глюкозы пациент стал использовать глюкометр Контур Плюс Уан.

Пациент был повторно обследован через 3 мес.: на фоне назначенной терапии удалось добиться целевого снижения уровня HbA1c (6,8%), контроля АД (130/85 мм рт. ст.). Уровень гликемии через 3 мес. терапии по данным мониторинга составлял до еды – 4,3 ммоль/л; через 2 ч после еды – 6,1 ммоль/л. Пациент отметил удобство использования глюкометра Контур Плюс Уан: понятная инструкция, удобное тестирование и легкая оценка результатов с помощью «Умной подсветки».

ВЫБОР ГЛЮКОМЕТРА ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ

Самоконтроль уровня глюкозы в крови является наиболее эффективным для пациентов, заинтересованных в улучшении контроля за своим заболеванием [40–44], профилактике осложнений [45, 46] и коморбидных заболеваний [47–49]. Результаты самоконтроля, проводимого в домашних условиях, позволяют пациенту предупреждать гипогликемию, достигать индивидуальных целевых показателей, регулировать режим питания и уровень физической активности, а лечащему врачу оптимально подбирать и корректировать терапию. Кроме того, самоконтроль гликемии является важным инструментом профилактики ССЗ и других осложнений СД [1, 3–5, 7, 12, 15, 24].

Самоконтроль уровня глюкозы возможен с помощью глюкометров, к которым предъявляются жесткие требования: он должен быть прост в использовании, удобен, быстро и достоверно измерять уровень глюкозы. К числу наиболее популярных и широко используемых на российском рынке медицинских изделий относятся глюкометры Контур, что отмечается в аналитических обзорах рынка медицинских изделий [50, 51] и в почти 20 опубликованных в последнее десятилетие исследованиях и обзорах.

Самоконтроль гликемии пациентам с СД необходимо проводить регулярно [43] в соответствии

с рекомендациями [39]. Важным аспектом увеличения приверженности пациентов к самоконтролю и терапии СД становится наличие удобной коммуникативной связи врача и пациента. К современным методам дистанционного контроля симптомов СД и своевременного консультирования пациента относятся мобильные приложения, позволяющие как пациенту, так и врачу отслеживать не только уровень глюкозы, а также ЧСС, АД, физическую активность и качество сна.

Новой моделью линейки глюкометров Контур является глюкометр Контур Плюс Уан с русскоязычным приложением Контур Диабитис (Contour Diabetes), которое соединяется с глюкометром через технологию Bluetooth® и фиксирует измеренные показания уровней глюкозы в крови (в случае выявления низких или высоких показателей гликемии приложение выведет на экран уведомление и предложит варианты их устранения).

В публикациях двух последних лет особо подчеркивается возможность дистанционного контроля гликемии с применением глюкометра Контур Плюс Уан не только эффективного управления непосредственно СД [52–54] и его сердечно-сосудистыми рисками [55, 56], а также при гестационном сахарном диабете [57] и при новой коронавирусной инфекции и пост-COVID синдроме [58].

Глюкометр Контур Плюс Уан продемонстрировал высокую точность в лабораторных и клинических условиях, превосходя требования к точности глюкометров стандарта ISO 15197:2013 [59]. Наличие технологии «Второй шанс» позволяет повторно измерить уровень глюкозы в крови с помощью той же тест-полоски в течение 60 секунд, если первого образца крови недостаточно. Имеющаяся функция «Умная подсветка» моментально информирует пациента, что измеренное показание уровня глюкозы в крови находится в пределах (зеленый цвет), выше (желтый) или ниже (красный) целевого диапазона.

Данные, полученные при измерении уровня глюкозы глюкометром Контур Плюс Уан, сохраняются на облачном сервере Контур (Contour Cloud).

В мобильном приложении существует возможность добавления меток приема пищи, также пациент может добавлять информацию о физической нагрузке, типе питания, приеме лекарств, загружать фото блюд, оставлять примечания и голосовые заметки. Наличие функции «Мои тенденции» в приложении Контур Диабитис распознает 14 разных тенденций гликемии, что важно для структурирования пациентом самоконтроля глюкозы, и позволяет пациентам принимать более осознанные решения о питании, физических нагрузках и других аспектах образа жизни.

Настройки критически высоких и критически низких значений в приложении Контур Диабитис помогают вовремя заметить, когда результаты гликемии значительно выше или ниже нормы.

Таким образом, пациент может контролировать уровень гликемии самостоятельно, лучше понимать свое заболевание и оптимизировать управление диабетом, а также может сформировать отчет и отправить его

специалисту по электронной почте. Пациенты высоко оценивают удобство использования глюкометра Контур Плюс Уан и приложения Контур Диабитис [43].

Возможности глюкометра Контур Плюс Уан и его приложения Контур Диабитис позволяют пациентам с СД решать целый ряд вопросов со своим лечащим врачом дистанционно.

Глюкометр Контур Плюс Уан для самоконтроля уровня глюкозы успешно используется не только у взрослых пациентов [43, 45, 56, 60], но и в педиатрической [61, 62], также в гериатрической практике, поскольку наличие функции «Удаленного контроля» дает возможности родителям детей с СД или родственникам пожилого пациента с СД просматривать результаты в приложении, установленном у себя на телефоне.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Контроль гликемии у больных СД и коморбидной кардиальной патологией – важный компонент в профилактике прогрессирования ССЗ. Достижение и поддержание целевого уровня гликемии невозможно без активного полноценного участия самого пациента в лечении СД. Подходы к управлению СД включают обязательное проведение самоконтроля глюкозы крови с помощью современных приборов, обладающих дополнительными возможностями, точными и удобными для пациента, такими как, например, глюкометр Контур Плюс Уан.



Поступила / Received 31.08.2023

Поступила после рецензирования / Revised 21.08.2023

Принята в печать / Accepted 07.09.2023

Список литературы / References

- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Шамхалова МШ, Сухарева ОЮ, Галстян ГР и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации. 2022. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/gecomend/290_2.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Галстян ГР. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104–112. <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>. Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):104–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>.
- Бойцов СА, Порогова НВ, Аншелев АА, Бадтиева ВА, Балахонova ТВ, Барбараш ОЛ и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5452. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5452>. Boytsov SA, Pogossova NV, Anshelev AA, Badtieva VA, Balakhonova TV, Barbarash YuA et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5452. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5452>.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Шамхалова МШ, Никонова ТВ, Сухарева ОЮ и др. Сахарный диабет 1 типа у взрослых. *Сахарный диабет*. 2020;23(51):42–114. <https://doi.org/10.14341/DM202015>. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, Shamkhalova MS, Nikonova TV, Sukhareva OY et al. Diabetes mellitus type 1 in adults. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(51):42–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM202015>.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Шамхалова МШ, Сухарева ОЮ, Галстян ГР и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. *Сахарный диабет*. 2020;23(52):4–102. <https://doi.org/10.14341/DM12507>. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, Shamkhalova MS, Sukhareva OY, Galstyan GR et al. Diabetes mellitus type 2 in adults. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(52):4–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12507>.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК, Железнякова АВ, Исаков МА, Сазонова ДВ, Мокрышева НГ. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. *Сахарный диабет*. 2023;26(2):104–123. <https://doi.org/10.14341/DM13035>. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Sazonova DV, Mokrysheva NG. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):104–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13035>.
- 2021 Рекомендации ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5155. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5155>. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5155. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5155>.
- Вербовой АФ, Вербовая НИ, Долгих ЮА. Симбиоз кардиологии и эндокринологии. *Медицинский совет*. 2020;(14):80–89. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-14-80-89>. Verbovoy AF, Verbavaya NI, Dolgikh YuA. Symbiosis of cardiology and endocrinology. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(14):80–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-14-80-89>.
- Мкртумян АМ. Роль гипергликемии в развитии сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета типа 2. *Эффективная фармакотерапия*. 2010;(35):10–15. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21821171>. Mkrtyunyan AM. The role of hyperglycemia in the development of cardiovascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Effective Pharmacotherapy*. 2010;(35):10–15. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21821171>.
- Дедов ИИ, Мельниченко ГА. (ред.). *Эндокринология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 832 с. Режим доступа: <file:///Users/Start/Downloads/978-5-9704-5560-9.pdf>.
- Трухан ДИ, Филимонов СН, Багешева НВ. Клиника, диагностика и лечение основных гематологических и эндокринных заболеваний. Новокузнецк: Полиграфист; 2021. 174 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=45609234>.
- Чазова ИЕ, Шестакова МВ, Жернакова ЮВ, Блинова НВ, Маркова ТН, Мазурина НВ и др. Евразийские рекомендации по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний у больных с диабетом и предиабетом (2021). *Евразийский кардиологический журнал*. 2021;(2):6–61. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-2-6-61>. Chazova IE, Shestakova MV, Zhernakova YuV, Blinova NV, Markova TN, Mazurina NV et al. Eurasian Association of cardiology (EAC) Guidelines for the prevention and treatment of cardiovascular diseases in patients with diabetes and prediabetes (2021). *Eurasian Heart Journal*. 2021;(2):6–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-2-6-61>.
- Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons M et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe: The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*. 2004;25(21):1880–1890. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.07.027>.
- Arnold SV, Lipska KJ, Li Y, McGuire DK, Goyal A, Spertus JA, Kosiborod M. Prevalence of glucose abnormalities among patients presenting with an acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2014;168(4):466–470.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.06.023>.
- Драпкина ОМ, Концевая АВ, Калинина АМ, Авдеев СН, Агальцов МВ, Александрова ЛМ и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(4):3235. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235>. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, Avdeev SN, Agaltsov MV, Alexandrova LM et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2022;21(4):3235. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235>.
- Зеленина ТА, Земляной АБ, Салухов ВВ, Исмаилов ДД. Нарушение микроциркуляции у больных сахарным диабетом. *Фарматека*. 2023;(3):120–127. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.3.120-127>. Zelenina TA, Zemlyanoy AB, Salukhov VV, Ismailov DD. Microcirculation disorders in diabetic patients. *Pharmateka*. 2023;(3):120–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.3.120-127>.
- Обрезан АГ, Куликов НВ. Фибрилляция предсердий и сахарный диабет: контроль риска тромбозомболии. *Кардиология*. 2020;60(7):108–114. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.7.n1146>. Obrezan AG, Kulikov NV. Atrial fibrillation and diabetes mellitus: the control of thromboembolic risk. *Kardiologiya*. 2020;60(7):108–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.7.n1146>.
- Гиларевский СР, Голшмид МВ, Бенделиани НГ, Кузьмина ИМ. Сахарный диабет и фибрилляция предсердий: опасный танец. *FOCUS Эндокринология*. 2022;(1):48–52. Режим доступа: <https://cardiologyplus.ru/digest/sakharnyy-diabet-i-fibrillyatsiya-predserdiy-opasnyy-tandem/>. Gilyarevsky SR, Golshmid MV, Bendeliani NG, Kuzmina IM. Diabetes mellitus and atrial fibrillation: a dangerous tandem. *FOCUS Endocrinology*. 2022;(1):48–52. (In Russ.) Available at: <https://cardiologyplus.ru/digest/sakharnyy-diabet-i-fibrillyatsiya-predserdiy-opasnyy-tandem/>.
- Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Bergh G, Betteridge J, de Boer MJ et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2007;28(1):88–136. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl260>.
- De Oliveira CM, Tureck LV, Alvares D, Liu C, Horimoto ARVR, Alvim R de O et al. Cardiometabolic risk factors correlated with the incidence of dysglycaemia in a Brazilian normoglycaemic sample: the Baependi Heart Study cohort. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;(12):6. <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0512-0>.

21. Cai X, Zhang Y, Li M, Wu JH, Mai L, Li J et al. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:m2297. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2297>.
22. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med*. 2010;362(9):800–811. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908359>.
23. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405–412. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.405>.
24. SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J*. 2023;44(28):2544–2556. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad260>.
25. Sarwar N, Gao P, Kondapally Seshasai SR et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215–2222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9).
26. Pechlivanis N, Ramzi A. Thrombosis and Vascular Inflammation in Diabetes: Mechanisms and Potential Therapeutic Targets. *Front Cardiovasc Med*. 2018;5(1). <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00001>.
27. Фурсов АВ, Фурсов РА. Предиабет: диагностика дислипидемии, метаболизма. *Кремлевская медицина*. 2020;4(7):70–77. <https://doi.org/10.26269/dafs-xa53>.
28. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129–139. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808431>.
29. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT, Buse JB et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545–2559. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802743>.
30. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560–2572. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>.
31. International Hypoglycaemia Study Group. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(5):385–396. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30315-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30315-2).
32. Доскина ЕВ, Танхилевич БМ. Предотвращение развития гипогликемии: современные возможности. *CardioSomatika*. 2019;10(3):65–70. <https://doi.org/10.26442/22217185.2019.3.190501>.
33. Doshina EV, Tankhilevich BM. Hypoglycemia Prevention: Current Opportunities. *Cardiosomatics*. 2019;10(3):65–70. <https://doi.org/10.26442/22217185.2019.3.190501>.
34. Katsiki N, Kotsa K, Stoian AP, Mikhailidis DP. Hypoglycaemia and Cardiovascular Disease Risk in Patients with Diabetes. *Curr Pharm Des*. 2020;26(43):5637–5649. <https://doi.org/10.2174/1381612826666200909142658>.
35. Халимов ЮШ, Агафонов ПВ. Профиль кардиоваскулярной безопасности препаратов для лечения сахарного диабета 2 типа. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2020;8(26):61–64. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42959442>.
36. Khalimov USh, Agafonov PV. Cardiovascular safety profile of diabetes drugs. *International Heart and Vascular Disease Journal*. 2020;8(26):61–64. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42959442>.
37. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255–323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.
38. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S19–S40. <https://doi.org/10.2337/dc23-S002>.
39. Muggeo M, Verlato G, Bonora E, Zoppini G, Corbellini M, de Marco R. Long-term instability of fasting plasma glucose, a novel predictor of cardiovascular mortality in elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: the Verona Diabetes Study. *Circulation*. 1997;96(6):1750–1754. <https://doi.org/10.1161/01.cir.96.6.1750>.
40. Ceriello A, Monnier L, Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(3):221–230. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30136-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30136-0).
41. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АО, Мокрышева НГ, Викулова ОК, Галстян ГР и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2021;24(1S):1–148. <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
42. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, Mokrysheva NG, Vikulova OK, Galstyan GR et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(1S):1–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
43. Светлова ОВ. Самоконтроль гликемии как залог эффективного управления сахарным диабетом. *Медицинский совет*. 2013;4(2):82–87. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1008>.
44. Svetlova OV. Self-monitoring of glycaemia as a guarantee of effective diabetes management. *Meditsinskiy Sovet*. 2013;4(2):82–87. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1008>.
45. Никонova ТВ. Самоконтроль гликемии – эффективное управление сахарным диабетом. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;(20):48–51. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22531615>.
46. Nikonova TV. Self-monitoring of blood glucose – effective management of diabetes mellitus. *Effective Pharmacotherapy*. 2014;(20):48–51. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22531615>.
47. Кочергина ИИ. Важность самоконтроля гликемии у больных сахарным диабетом. Применение глюкометра Контур Плюс. *Справочник поликлинического врача*. 2018;(3):54–59. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35458844>.
48. Kochergina II. Importance of self-monitoring of glycaemia in patients with diabetes mellitus. Application of the contour plus meter. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2018;(3):54–59. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35458844>.
49. Демидова ТЮ, Ларина ВН. Роль глюкометрии в амбулаторной практике: ведение пациентов с нарушением углеводного обмена. *Клинический разбор в общей медицине*. 2021;2(5):16–20. <https://doi.org/10.47407/kr2021.2.5.00065>.
50. Demidova Tyu, Larina VN. Role of glucometry in outpatient care, and managing patients with impaired carbohydrate metabolism. *Clinical Review for General Practice*. 2021;2(5):16–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.47407/kr2021.2.5.00065>.
51. Авзалетдинова ДШ, Моругова ТВ, Моругова ИВ, Тарханова ИЮ, Булгакова АЗ, Власьева АВ, Самигуллина ЛИ. Самоконтроль гликемии – что полезно знать клиницисту. *Клинический разбор в общей медицине*. 2022;(3):54–57. Режим доступа: http://klin-razbor.ru/archive/2022/samokontrol-glikemii-cto-polezno-znat-klinitistu_6234/?element.
52. Avzaletdinova DSh, Morugova TV, Morugova IV, Tarhanova IYu, Bulgakova AZ, Vlasievna AV, Samigullina LI. Self-monitoring of glycaemia – what is useful for a clinician to know. *Clinical Review for General Practice*. 2022;(3):54–57. (In Russ.) Available at: http://klin-razbor.ru/archive/2022/samokontrol-glikemii-cto-polezno-znat-klinitistu_6234/?element.
53. Батрак ГА, Мясоедова СЕ, Бродовская АН. Роль самоконтроля гликемии в снижении риска развития диабетических микро- и макроангиопатий. Практический опыт. *Consilium Medicum*. 2019;21(12):55–58. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42785591>.
54. Batrak GA, Miasoedova SE, Brodovskaya AN. The role of glycemia self-control in decrease of the risk of diabetic micro- and macroangiopathies. *Consilium Medicum*. 2019;21(12):55–58. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42785591>.
55. Урлаева ИВ. Гипогликемия – барьер в достижении гликемического контроля. Значимость самоконтроля гликемии. *Клинический разбор в общей медицине*. 2021;2(7):40–44. <https://doi.org/10.47407/kr2021.2.7.00087>.
56. Urlaeva IV. Hypoglycemia, an obstacle to achieving glycaemic control. Importance of blood glucose self-monitoring. *Clinical Review for General Practice*. 2021;2(7):40–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.47407/kr2021.2.7.00087>.
57. Кочергина ИИ. Контроль гликемии у больных сахарным диабетом и кардиальной патологией. *Consilium Medicum*. 2017;19(1):56–60. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29366332>.
58. Kochergina II. Glycemic control in patients with diabetes mellitus and cardiac pathology. *Consilium Medicum*. 2017;19(1):56–60. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29366332>.
59. Трухан ДИ. Актуальность самоконтроля уровня глюкозы крови в аспекте профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом. *Медицинский совет*. 2021;(14):104–109. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-104-109>.
60. Trukhan DI. Relevance of self-control of blood glucose in the aspect of prevention of cardiovascular complications in patients with diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(14):104–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-104-109>.
61. Трухан ДИ, Голошубина ВВ, Трухан ЛЮ. Изменение верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с сахарным диабетом: актуальные вопросы диагностики, лечения и контроля. *Справочник поликлинического врача*. 2014;(11):40–43. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23417344>.
62. Trukhan DI, Goloshubina VV, Trukhan LYU. Upper gastrointestinal tract alteration in patients with diabetes mellitus: topic issues of diagnosis, treatment and control. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2014;(11):40–43. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23417344>.
63. Прохорова Ю. Контур плюс: продвижение через призму современного маркетинга-микса. *Ремедиум*. 2016;(4):40–43. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26040288>.
64. Prozherina Yu. Contour Plus: promotion through the lens of modern marketing mix. *Remedium*. 2016;(4):40–43. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26040288>.
65. Глюкометр Контур плюс и тест-полоски. *Ремедиум*. 2017;S13:199. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32387832>.
66. Contour Plus blood glucose meter and test strips. *Remedium*. 2017;S13:199. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32387832>.
67. Котешкова ОМ, Духарева ОВ, Демидов НА, Анциферов МБ, Голубева ЮВ. Глюкометр с мобильным приложением как система для дистанционного управления сахарным диабетом. *Фарматека*. 2023;(3):70–77. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.3.70-76>.
68. Koteschkova OM, Dukhareva OV, Demidov NA, Antsiferov MB, Golubeva YU. V. Glucometer with a mobile application as a system for remote control of diabetes. *Farmateka*. 2023;(3):70–77. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.3.70-76>.
69. Бирюкова ЕВ, Шинкин МВ, Соловьева ИВ. Современная практика самоконтроля гликемии: основы эффективного управления сахарным диабетом. *Клинический разбор в общей медицине*. 2023;4(2):60–67. Режим доступа: https://klin-razbor.ru/archive/2023/vol-4-2-2023/sovremennaya-praktika-samokontrolya-glikemii-osnovy-effektivnogo-upravleniya-sakharnym-diabetom_6367/?element.

- Biryukova EV, Shinkin MV, Soloveva IV. Current practice of blood glucose self-monitoring: the basis for effective control of diabetes mellitus. *Clinical Review for General Practice*. 2023;4(2):60–67. (In Russ.) Available at: https://klin-razbor.ru/archive/2023/vol-4-2-2023/sovremennaya-praktika-samokontrolya-glikemii-osnovy-effektivnogo-upravleniya-sakharnym-diabetom_6367/?element.
54. Батрак ГА. Панкреатогенный сахарный диабет: особенности развития, клинического течения, диагностики и лечения. *Клинический разбор в общей медицине*. 2023;4(4):37–41. Режим доступа: https://klin-razbor.ru/archive/2023/vol-4-4-2023/pankreatogennyi-sakharnyy-diabet-osobennosti-razvitiya-klinicheskogo-techeniya-dagnostiki-i-lecheni_6427/?element. Batrak GA. Pancreatogenic diabetes mellitus: features of development, clinical course, diagnosis and treatment. *Clinical Review for General Practice*. 2023;4(4):37–41. (In Russ.) Available at: https://klin-razbor.ru/archive/2023/vol-4-4-2023/pankreatogennyi-sakharnyy-diabet-osobennosti-razvitiya-klinicheskogo-techeniya-dagnostiki-i-lecheni_6427/?element.
55. Полякова ОА, Гусенбекова ДГ, Остроумова ОД. Управление рисками микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета: значимость самоконтроля гликемии. *Клинический разбор в общей медицине*. 2021;2(8):36–41. <https://doi.org/10.47407/kr2021.2.8.00098>. Polyakova OA, Gusenbekova DM, Ostroumova OD. Risk management of micro- and macrovascular complications of diabetes mellitus: the importance of glycemic self-control. *Clinical Review for General Practice*. 2021;2(8):36–41. <https://doi.org/10.47407/kr2021.2.8.00098>.
56. Гусенбекова ДГ, Остроумова ОД. Сердечно-сосудистые риски и самоконтроль гликемии у больных сахарным диабетом. *Клинический разбор в общей медицине*. 2023;4(1):53–55. Режим доступа: https://klin-razbor.ru/archive/2023/vol-4-1-2023/serdechno-sosudistye-riski-i-samokontrol-glikemii-u-bolnykh-sakharnym-diabetom_6338/?element. Gusenbekova DG, Ostroumova OD. Cardiovascular risk and self-monitoring of blood glucose in patients with diabetes mellitus. *Clinical Review for General Practice*. 2023;4(1):53–55. (In Russ.) Available at: https://klin-razbor.ru/archive/2023/vol-4-1-2023/serdechno-sosudistye-riski-i-samokontrol-glikemii-u-bolnykh-sakharnym-diabetom_6338/?element.
57. Бурумкулова ФФ. Роль самоконтроля гликемии в снижении акушерских и перинатальных рисков при гестационном сахарном диабете. *Клинический разбор в общей медицине*. 2023;4(3):22–27. Режим доступа: https://klin-razbor.ru/archive/2023/vol-4-3-2023/rol-samokontrolya-glikemii-v-snizhenii-akusherskikh-i-perinatalnykh-riskov-pri-gestatsionnom-sakharn_6398/?element. Burumkulova FF. The role of self-monitoring of blood glucose in reducing obstetric and perinatal risks associated with gestational diabetes mellitus. *Clinical Review for General Practice*. 2023;4(3):22–27. (In Russ.) Available at: https://klin-razbor.ru/archive/2023/vol-4-3-2023/rol-samokontrolya-glikemii-v-snizhenii-akusherskikh-i-perinatalnykh-riskov-pri-gestatsionnom-sakharn_6398/?element.
58. Трухан ДИ, Голошубина ВВ, Викторова А. Нарушение углеводного обмена после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19): акцент на контроль уровня гликемии. *Клинический разбор в общей медицине*. 2022;5(6):60–67. Режим доступа: <https://klin-razbor.ru/archive/2022/vol-5-6-2022/narusenie-uglevodnogo-obmena-posle-perenesennoy-novoy-koronavirusnoy-infektsii-COVID-19-aktsent-na-6286/?element>. Trukhan DI, Goloshubina VV, Viktorova IA. Disturbance of carbohydrate metabolism after the new coronavirus infection (COVID-19): a focus on glycemic control. *Clinical Review for General Practice*. 2022;5(6):60–67. (In Russ.) Available at: <https://klin-razbor.ru/archive/2022/vol-5-6-2022/narusenie-uglevodnogo-obmena-posle-perenesennoy-novoy-koronavirusnoy-infektsii-COVID-19-aktsent-na-6286/?element>.
59. Bailey TS, Wallace JF, Pardo S, Warchal-Windham ME, Harrison B, Morin R, Christiansen M. Accuracy and User Performance Evaluation of a New, Wireless-enabled Blood Glucose Monitoring System That Links to a Smart Mobile Device. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(4):736–743. <https://doi.org/10.1177/1932296816680829>.
60. Хачатурян НЭ. Хроническая почечная недостаточность у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *CardioComatika*. 2019;10(2):65–70. <https://doi.org/10.26442/22217185.2019.2.190317>. Khachaturian NE. Chronic renal disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiosomatics*. 2019;10(2):65–70. <https://doi.org/10.26442/22217185.2019.2.190317>.
61. Витебская АВ. Мобильное приложение для глюкометра: дополнительная мотивация и дистанционный контроль. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2019;2(2):46–52. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/mobilnoe-prilozhenie-dlya-glyukometra-dopolnitelnaya-motivatsiya-i-distantsionnyy-kontrol>. Vitebskaya AV. Mobile application for glucometer: additional motivation and remote control. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2019;2(2):46–52. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/mobilnoe-prilozhenie-dlya-glyukometra-dopolnitelnaya-motivatsiya-i-distantsionnyy-kontrol>.
62. Витебская АВ. Применение глюкометра с мобильным приложением в реальной клинической практике. *Медицинский совет*. 2020;(10):120–125. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-120-125>. Vitebskaya AV. Usage of glucometer with mobile application in real clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(10):120–125. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-120-125>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Д.И. Трухан

Написание текста – Д.И. Трухан

Обзор литературы – Д.И. Трухан, Е.Л. Давыдов

Перевод на английский язык – Д.И. Трухан

Анализ материала – Д.И. Трухан, Г.Ю. Шевченко

Клинический пример – Е.Л. Давыдов

Редактирование – Д.И. Трухан, Е.Л. Давыдов

Утверждение окончательного варианта статьи – Д.И. Трухан, Е.Л. Давыдов, Г.Ю. Шевченко

Contribution of authors:

Concept of the article – Dmitry I. Trukhan

Text development – Dmitry I. Trukhan

Literature review – Dmitry I. Trukhan, Evgeny L. Davidov

Translation into English – Dmitry I. Trukhan

Material analysis – Dmitry I. Trukhan, Galina Yu. Shevchenko

Clinical example – Evgeny L. Davidov

Editing – Dmitry I. Trukhan, Evgeny L. Davidov

Approval of the final version of the article – Dmitry I. Trukhan, Evgeny L. Davidov, Galina Yu. Shevchenko

Информация об авторах:

Трухан Дмитрий Иванович, д.м.н., доцент, профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; dmitry_trukhan@mail.ru

Давыдов Евгений Леонардович, д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; devgenii@bk.ru

Шевченко Галина Юрьевна, заведующая эндокринологическим отделением, Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 2; 644010, Россия, Омск, ул. Лизы Чайкиной, д. 7; gksmp2@yandex.ru

Information about the authors:

Dmitry I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Chair of Polyclinic Therapy and Internal Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; dmitry_trukhan@mail.ru

Evgeny L. Davidov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Chair of Propaedeutics of Internal Diseases and Therapy, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasensky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; devgenii@bk.ru

Galina Yu. Shevchenko, Head of the Endocrinology Department, City Clinical Emergency Hospital No. 2; 7, Liza Chaikina St., Omsk, 644010, Russia; gksmp2@yandex.ru

Метаболический синдром: перспективы использования ангиопэтин-подобных белков 3-го и 4-го типа для диагностики метаболических нарушений

В.А. Александров^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4500-7172>, imlab@mail.ru

¹ Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1

² Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. им. Землячки, д. 76

Резюме

Метаболический синдром (МС) является одной из основных проблем глобального общественного здравоохранения. Общеизвестными и наиболее важными компонентами МС являются абдоминальный тип ожирения, артериальная гипертензия, нарушения углеводного обмена и дислипидемия. Важным регулятором функций жировой ткани признана ангиопэтин-подобная система, включающая 8 известных к настоящему времени типов ангиопэтин-подобных белков. Наиболее изученными с точки зрения влияния на сердечно-сосудистые риски и представляющими интерес в плане функционирования при состояниях, сопряженных с клиникой МС, являются ангиопэтин-подобные белки 3-го и 4-го типа. В настоящем обзоре основное внимание уделено рассмотрению вклада ангиопэтин-подобных белков 3-го и 4-го типа в развитие каждого состояния из «созвездия аномалий», характеризующих МС. На основании проведенного анализа современных данных в информационной базе PubMed продемонстрирована ключевая роль данных гепатокинов в качестве модуляторов взаимодействия между печенью и жировой тканью. Детально рассмотрено их участие в гомеостазе липидов, глюкозы, сахарного диабета 2-го типа, гипертензии, неалкогольной жировой болезни печени и апноэ во сне, т. е. в максимальном спектре состояний, определяющих МС. Показано, что ангиопэтин-подобные белки 3-го и 4-го типа могут действовать как независимые предикторы МС, демонстрируя потенциальную роль в качестве прогностических биомаркеров метаболических нарушений. Понимание особенностей функционирования белков ангиопэтин-подобной системы может предложить новые как диагностические, так и терапевтические подходы к заболеваниям, сопровождающимся нарушением обмена веществ. Пристальное нацеливание на ангиопэтин-подобные белки 3-го и 4-го типа и разработка инновационных терапевтических методов с участием блокаторов их действия способны в ближайшей перспективе оказать существенное влияние на эффективность лечения метаболических нарушений у людей.

Ключевые слова: дислипидемия, ожирение, артериальная гипертензия, нарушения углеводного обмена, биомаркеры, гепатокины

Для цитирования: Александров ВА. Метаболический синдром: перспективы использования ангиопэтин-подобных белков 3-го и 4-го типа для диагностики метаболических нарушений. *Медицинский совет*. 2023;17(16):68–75. <https://doi.org/10.21518/ms2023-303>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Metabolic syndrome: prospects for the use of angiopoietin-like proteins type 3 and 4 for the diagnosis of metabolic disorders

Vladislav A. Aleksandrov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4500-7172>, imlab@mail.ru

¹ Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia

² Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky; 76, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; imlab@mail.ru

Abstract

Metabolic syndrome (MetS) is a major global public health problem. Abdominal obesity, arterial hypertension, disorders of carbohydrate metabolism and dyslipidemia are widely recognized and the most important components of MetS. The angiopoietin-like system, which includes eight types of angiopoietin-like proteins (ANGPTLs), is recognized as an important regulator of adipose tissue function. Angiopoietin-like proteins types 3 and 4 (ANGPTL3/4) are the most studied in terms of their influence on cardiovascular risks and are of interest in terms of their function in conditions associated with MetS. This review focuses on considering the role of ANGPTL3/4 in the development of each condition from the constellation of abnormalities that characterize MetS. The key role of ANGPTL3/4 as modulators of the interaction between the liver and adipose tissue is demonstrated based on the analysis performed on the current data in the PubMed information. Their involvement in lipid homeostasis, glucose, type 2 diabetes, hypertension, non-alcoholic fatty liver disease and sleep apnea, i.e. in the maximum spectrum of conditions determining MetS, has been considered in detail. It's been proven that ANGPTL3/4 can act as indepen-

dent predictors of MetS, demonstrating a potential role as prognostic biomarkers of metabolic disorders. Understanding the peculiarities of ANGPTLs functioning can offer both new diagnostic and therapeutic approaches to diseases with MetS. Close targeting of ANGPTL3/4 and the development of innovative therapies involving blockers of their action have the potential to have a significant impact on the effectiveness of treatment of metabolic disorders in humans in future.

Keywords: dyslipidemia, obesity, arterial hypertension, carbohydrate metabolism disorders, biomarkers, hepatokines

For citation: Aleksandrov VA. Metabolic syndrome: prospects for the use of angiopoietin-like proteins type 3 and 4 for the diagnosis of metabolic disorders. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(16):68–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-303>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Метаболический синдром (МС) – одна из основных проблем глобального общественного здравоохранения [1]. Единая концепция МС, представляющая собой сложную структуру расстройств на основе общего патогенетического механизма – снижения чувствительности тканей к инсулину, была предложена G.M. Reaven в 1988 г. Термины «метаболический синдром» (наиболее распространенный), «синдром X» или «синдром инсулинорезистентности» встречаются в современной медицинской литературе с различной частотой, главным образом в зависимости от обозначения причинно-следственных связей между компонентами, представляющими совокупность факторов риска конкретных сердечно-сосудистых заболеваний (включая центральное ожирение, гипертензию, нарушения липидного и углеводного обмена). Недавно к сущности синдрома были добавлены другие аномалии, такие как протромботические состояния, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и апноэ во сне, что сделало его определение еще более сложным [2].

Распространенность МС в современном мире неуклонно увеличивается. Частота его встречаемости в мире варьирует от 10 до 60% и зависит прежде всего от критериев диагностики и уровня жизни населения. По данным национального исследования риска сердечно-сосудистых осложнений, МС в России встречается в популяции у 18–20%, а в старшей возрастной группе (50 лет и старше) – у 43%. Прогнозируется, что за ближайшие 25 лет заболеваемость МС увеличится в 2 раза. Отягощающий эффект от МС влияет на течение уже имеющихся болезней, способствует развитию новых заболеваний и фатальных катастроф от осложнений [3].

Общепризнанными и наиболее важными компонентами МС являются:

- центральный (абдоминальный) тип ожирения;
- артериальная гипертензия (АГ);
- нарушения углеводного обмена;
- дислипидемия, сопровождающаяся:
 - высоким уровнем триглицеридов (ТГ);
 - снижением уровня холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП);
 - повышением уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).

В настоящее время все еще не согласованы единые критерии диагностики МС, поэтому в разных странах

используются те или иные критерии национальных медицинских сообществ: Всероссийского научного общества кардиологов, Международного института метаболического синдрома, AACE (American Association of Clinical Endocrinologists), EGIR (European Group for the Study of Insulin Resistance), IDF (International Diabetes Federation), NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III), WHO (World Health Organization). И хотя данные критерии включают, как правило, одни и те же компоненты МС, часто они не соотносятся между собой по степени важности и используемым интервалам данных параметров [1, 4]. Наиболее популярными и востребованными как в научных исследованиях, так и в практическом здравоохранении являются критерии IDF (2006) и NCEP ATP III (2005). По критериям IDF наличие МС диагностируется у женщин с талией более 80 см, у мужчин – более 94 см при наличии еще двух или более признаков:

- 1) уровень глюкозы в крови больше 5,6 ммоль/л (100 мг/дл) или диагностирован диабет;
- 2) ХС ЛПВП меньше 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин, меньше 1,3 ммоль/л (50 мг/дл) у женщин или медикаментозное лечение низкого уровня ХС ЛПВП;
- 3) ТГ крови больше 1,7 ммоль/л (150 мг/дл) или медикаментозное лечение повышенного уровня ТГ;
- 4) артериальное давление выше 130/85 мм рт. ст. или медикаментозное лечение гипертензии.

Определение МС по критериям NCEP ATP III (2005) основывается на тех же признаках (3 или более) с единственным различием в параметрах талии (у мужчин – более 102 см, у женщин – более 88 см). В недавно опубликованном обзоре были представлены данные о распространенности МС в зависимости от пола, возраста, образования, территории проживания, уровня физической активности и многих других параметров [4].

На самом базовом уровне МС проявляется как нарушение регуляции липидного обмена, приводящее к избыточному накоплению в жировой ткани жирных кислот (в виде ТГ) на фоне снижения ЛПВП, а избыточное ожирение вызывает резистентность к инсулину (в основном в скелетных мышцах) и АГ [5].

Важным регулятором функций жировой ткани признана ангиопоэтин-подобная система [6–8]. Ангиопоэтин-подобные белки (в настоящее время идентифицировано 8 типов) представляют собой секретируемые вещества, структурно сходные с семейством белков ангиопоэтина, которые способны регулировать ангиогенез, а некоторые

из них могут ингибировать активность липопроteinаз (ЛПЛ), контролировать энергетический обмен и индукцию воспаления. Растущее количество данных литературы демонстрирует центральную роль этих белков в регуляции метаболизма липидов и глюкозы при различных состояниях. Наиболее изученными и представляющими интерес в плане функционирования при состояниях, сопряженных с клиникой МС, являются два последовательно открытых и описанных ангиопэтин-подобных белка 3-го и 4-го типа.

Ангиопэтин-подобный белок 3-го типа (Angiopoietin Like Protein 3 – ANGPTL3), представляющий собой гликопротеин из 460 аминокислот с характерной последовательностью N-концевого сигнального пептида, N-концевого спирально-спирального домена (предполагается, что он образует димерные или тримерные спиральные структуры), линкерной области и C-концевого фибриноген-подобного домена. N-концевой участок спирали (17–207 аа) влияет на уровни ТГ в плазме посредством обратимого ингибирования каталитической активности ЛПЛ, в то время как фибриноген-подобный домен (207–460 аа) связывается с рецептором интегрин $\alpha\beta 3$ и влияет на ангиогенез аналогично функции ангиопэтинов. Короткая линкерная область (221–222 и 224–225) между N- и C-концевыми доменами представляет собой особую зону, в которой ANGPTL3 подвергается расщеплению и гликозилированию. Внутриклеточное расщепление ANGPTL3 в гепатоцитах опосредуется главным образом фурином или пропротеинконвертазой субтилизин/кексин типа 3 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 3 – PCSK3), а внеклеточное расщепление – парным ферментом 4, расщепляющим основные аминокислоты (Paired Basic Amino Acid-Cleaving Enzyme 4 – PACE4 или PCSK6) [9]. ANGPTL3 секретируется преимущественно печенью, где его экспрессия активируется оксистерол-стимулируемым X-рецептором печени.

Ангиопэтин-подобный белок 4-го типа (ANGPTL4), также известный как активируемый пролифератором пероксисом- γ ангиопэтин-родственный белок или жировой фактор, индуцированный голоданием, экспрессируется в различных клетках по всему телу (в основном в жировой ткани и печени) и секретируется в кровоток. По своей структуре ANGPTL4 очень похож на ANGPTL3: имеет сигнальный пептид, линкерную область, C-концевой фибриноген-подобный домен и N-концевой домен. N-концевой участок ANGPTL4 взаимодействует с внеклеточным матриксом через гепарин-сульфатные протеогликаны и, как было показано, необратимо ингибирует ЛПЛ [10]. По сравнению с ANGPTL3, ANGPTL4 более активен в олигомерной форме, и расщепление под воздействием PCSK не снижает его способности ингибировать ЛПЛ [11]. Регуляция метаболизма липидов с участием ANGPTL4 приводит к повышению уровня ТГ и жирных кислот в плазме [12].

В настоящем обзоре основное внимание уделено рассмотрению вклада ANGPTL 3-го и 4-го типа в развитие каждого состояния из «созвездия аномалий», характеризующих МС.

ВЗАИМОСВЯЗЬ АНГИОПЭТИН-ПОДОБНЫХ БЕЛКОВ 3-ГО И 4-ГО ТИПА И ДИСЛИПИДЕМИИ

Метаболизм ТГ играет центральную роль в патогенезе МС. Синтез ТГ связан с метаболизмом глюкозы (через цикл трикарбоновых кислот), а повышение ТГ является фактором риска абдоминального ожирения [13]. Циркулирующий уровень ТГ связан со скоростью липолиза липопротеинов, богатых ТГ. Три ЛПЛ, включая ЛПЛ, эндотелиальную (ЭЛ) и печеночную липазу, ответственны за липолиз ТГ в липопротеинах. ЛПЛ является основным липолитическим ферментом, участвующим во внутрисосудистом метаболизме липопротеинов, богатых ТГ. Секретируемый адипоцитами и миоцитами димер ЛПЛ прикрепляется к эндотелию капилляров через белок GPIHBP-1 (Glycosylphosphatidylinositol-Anchored High Density Lipoprotein-Binding Protein 1) [14], который, обладая высокой аффинностью к ЛПЛ, способен стабилизировать фермент, сохранять его структуру и активность [15, 16]. Липолиз ТГ с помощью ЛПЛ является первым шагом в клиренсе хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), т. е. липопротеинов, наиболее богатых ТГ и находящихся в кровообращении [17]. Активность ЛПЛ в белой жировой ткани (БЖТ) увеличивается в состоянии питания и снижается натощак [18].

Было показано, что ANGPTL3 способствует притоку свободных жирных кислот (СЖК), полученных из липопротеинов, в БЖТ для хранения во время приема пищи за счет снижения активности ЛПЛ в мышцах и сердце [6]. ANGPTL4 действует как мощный переключатель гомеостаза ТГ, вызывая снижение поглощения жирных кислот из липопротеинов, богатых ТГ, в БЖТ во время голодания и физической активности [19]. Обобщенные данные свидетельствуют о координированной регуляции как ANGPTL3, так и ANGPTL4 с помощью СЖК [20]. Анализ белковой последовательности показал, что ANGPTL 3-го и 4-го типа (в отличие от других представителей семейства ANGPTL) имеют в своей структуре практически аналогичные домены, в которых происходит прямое связывание димера ЛПЛ [21].

Дефицит ANGPTL3 также приводит к увеличению активности ЭЛ, синтезирующейся в эндотелиальных клетках и являющейся важным ферментом в физиологической регуляции метаболизма ЛПВП [20]. Вероятно, ТГ в составе аполипопротеина импортируются в бурую жировую ткань и мышцы вместо БЖТ, что свидетельствует о том, что ANGPTL3 может, очевидно, ингибировать активность ЭЛ и ЛПЛ, предотвращать гидролиз ТГ и затем ускорять удаление частиц, богатых ТГ [22]. Сообщений об усилении активности печеночной липазы при дефиците ANGPTL3 не было.

Вопрос о механизме между дефицитом ANGPTL3 и низким уровнем ХС ЛПНП был поставлен несколько лет назад. Поскольку ЛПЛ или ЭЛ не обладают функцией гидролиза сложных эфиров ХС, вопрос все еще остается нерешенным. Y. Wang et al. выявили, что мыши как дикого типа, так и с удаленным Ldlr, Lrp1 или ApoE имели почти равные уровни ЛПНП после лечения антителом ANGPTL3; кроме того, в каждой группе наблюдалось снижение

уровня ХС ЛПНП [6]. Таким образом, снижение ЛПНП у мышей с дефицитом ANGPTL3 не было вызвано повышенным клиренсом ХС через рецептор ЛПНП. Снижение синтеза ЛПОНП может быть правдоподобным объяснением. ЛПОНП могут синтезироваться в печени несколькими способами, основной – с помощью ТГ, синтезируемых из СЖК плазмы при липолизе адипоцитов [23], остатков ЛПОНП, хиломикронов и моносахарида, транспортируемого через воротную вену [24]. Исследование S. Lian et al. показало, что уровень ANGPTL3 в сыворотке имел положительную корреляцию с уровнем ТГ и ХС ЛПНП и отрицательную – с уровнем ХС ЛПВП [25]. Исследования W. Lang et al. показали, что ингибирование ANGPTL3 не способствует снижению ЛПНП за счет повышенного клиренса, в то время как этот эффект проявляется за счет снижения продукции ЛПНП вследствие снижения ЛПОНП ТГ [26].

Кроме того, результаты недавних исследований свидетельствуют о том, что ингибирующему эффекту ANGPTL4 на ЛПЛ противодействует ANGPTL8, уровни которого в жировой ткани снижаются во время голодания [27]. На организменном уровне активация ANGPTL4 во время голодания способствует направлению ТГ в нежировые ткани для использования в качестве топлива, а не для хранения энергии. Важность ANGPTL4 в регуляции метаболизма ТГ в плазме человека подтверждается генетическими исследованиями на людях, которые показали, что носители мутации *E40K* и других инактивирующих вариантов имеют пониженные концентрации ТГ в плазме и снижают риск ишемической болезни сердца (ИБС) [28].

Следует отметить важный момент участия ANGPTL 3-го и 4-го типа в метаболизме липидов при их взаимодействии с еще одним гепатокином, индуцированным приемом пищи. ANGPTL8 (ранее известный как бетатрофин) продуцируется в основном в печени и БЖТ, имеет радикальные структурные различия с ANGPTL3 и ANGPTL4 (отсутствует фибриноген-подобный домен) и не способен напрямую связываться с ЛПЛ. Однако после прямого взаимодействия ANGPTL8 с ANGPTL3 наблюдается усиленный ингибирующий эффект на ЛПЛ в мышцах и сердце [29]. ANGPTL8 способен индуцировать сильную непрямую инактивацию ЛПЛ в составе комплексов с ANGPTL3 и ANGPTL4, тем самым действуя как критический переключатель метаболических процессов [21, 27]. По результатам исследования Y. Chen et al. комплексы ANGPTL3/8 и ANGPTL4/8 в сыворотке человека увеличивались после приема пищи, отрицательно коррелировали с ЛПВП и положительно – со всеми другими маркерами МС [5]. Все больше данных свидетельствует о том, что модуляция ангиопоэтин-подобных белков 3, 4 и 8-го типа является многообещающей для снижения уровня циркулирующих липопротеинов [21].

ВЗАИМОСВЯЗЬ АНГИОПОЭТИН-ПОДОБНЫХ БЕЛКОВ 3-ГО И 4-ГО ТИПА И ОЖИРЕНИЯ

Типичной аномалией, обнаруживаемой при МС, является дисфункция БЖТ, связанная с чрезмерным потреблением пищи. Замечено, что дисфункция БЖТ обычно

сопровождается дисбалансом адипокинов и, как правило, снижением чувствительности к инсулину [30]. Поскольку в ряде ранее опубликованных работ была продемонстрирована тесная связь ANGPTL с физиологическими функциями жировой ткани, то нарушение гомеостаза ANGPTL3 и ANGPTL4, возможно, может привести к дисфункции жировой ткани [31, 32].

Более ранние исследования по измерению концентрации циркулирующих ANGPTL3 и ANGPTL4 при ожирении демонстрировали противоречивые результаты, что могло объясняться существенными различиями в метаболических характеристиках пациентов, включенных в исследования. Позже было продемонстрировано, что значительное повышение ANGPTL3 и ANGPTL4 связано, помимо ожирения как такового, с наличием и выраженностью других метаболических нарушений (гиперлипидемия, хроническая гиперинсулинемия, сахарный диабет 2-го типа (СД2), эндотелиальная дисфункция (ЭД) и др.) [33]. M. Abu-Farha et al. показали повышение уровня ANGPTL 3-го и 4-го типа у лиц с ожирением (в соответствии с индексом массы тела (ИМТ)) по сравнению с пациентами без ожирения. При этом повышенные уровни ANGPTL3 были отмечены только у пациентов с ожирением, не страдающих диабетом (по сравнению со здоровыми людьми с нормальной массой тела), тогда как у пациентов с диабетом ожирение не влияло на концентрации ANGPTL3. С другой стороны, ANGPTL4 был положительно связан с ожирением как без диабета ($r = 0,33$, $p = 0,031$), так и на фоне СД2 ($r = 0,31$, $p = 0,021$) [34]. По данным A. Cinkajzlová et al. уровни сывороточного ANGPTL4 были выше у лиц с ожирением без СД2 и с ним ($p < 0,001$), в то время как уровень ANGPTL3 имел обратную тенденцию. Кроме того, множественный регрессионный анализ определил ИМТ как независимый предиктор ANGPTL3, а в качестве независимых предикторов ANGPTL4 обозначил ИМТ и гликированный гемоглобин (Hb_{A1c}) [35]. В работах Z. Sadeghabadi et al. было показано, что дети и подростки с ожирением сталкиваются с более высокими уровнями ANGPTL3 в кровотоке по сравнению с детьми с нормальной массой тела, что может быть связано с МС и ЭД [36], а уровни ANGPTL4 в сыворотке были значительно ниже в группе с ожирением (по сравнению со здоровыми детьми), что приводит к накоплению избыточной энергии [37].

В целом следует отметить, что концентрации циркулирующих ANGPTL3 и ANGPTL4 претерпевают изменения у пациентов с ожирением в соответствии с их различными метаболическими фенотипами. Так, по данным F. Schinzari et al., ANGPTL3 в плазме был значительно повышен только у пациентов с ожирением и другими метаболическими нарушениями, определяющими МС в соответствии с критериями NCEP ATP III, а увеличение циркулирующего ANGPTL4, напротив, наблюдалось при всех фенотипах ожирения независимо от наличия или отсутствия метаболических нарушений [33]. Представленные данные свидетельствуют о различных механизмах, участвующих в нарушении регуляции ANGPTL3 и ANGPTL4 у пациентов с ожирением.

Таким образом, ангиопозтин-подобные белки, в первую очередь 3-го и 4-го типа, выполняя роль регуляторов энергетического метаболизма организма в целом, способны оказывать влияние на дисфункцию жировой ткани [8], сосредоточенной на изыскание возможностей для хранения максимального количества энергии, что приводит к гиперсекреции ANGPTL3 и ANGPTL4 с последующим развитием метаболических нарушений.

ВЗАИМОСВЯЗЬ АНГИОПОЭТИН-ПОДОБНЫХ БЕЛКОВ 3-ГО И 4-ГО ТИПА И ГИПЕРГЛИКЕМИИ

Взаимосвязь метаболизма липидов и глюкозы очень сложна: дислипидемия может являться не только следствием, но и причиной нарушения метаболизма глюкозы [38]. Являясь гепатокинами, ANGPTL3 и ANGPTL4 благодаря взаимодействию между печенью и жировой тканью способны играть существенную роль в метаболизме не только липидов, но и глюкозы [39].

Хотя роль ANGPTL3 в метаболизме липидов относительно ясна, взаимосвязь между ANGPTL3 и чувствительностью к инсулину остается неопределенной. Лишь несколько исследований продемонстрировали роль ANGPTL3 в регуляции чувствительности к инсулину и метаболизма глюкозы. Так, M.R. Robciuc et al. обнаружили, что более высокая чувствительность к инсулину и более низкие уровни глюкозы и инсулина в плазме наблюдались у людей с гомозиготными мутациями потери функции в ANGPTL3 по сравнению с гетерозиготными субъектами и людьми, не являющимися носителями [39, 40]. Эти данные показали, что ANGPTL3 может влиять на чувствительность к инсулину и играть роль в модуляции метаболизма глюкозы у людей. Кроме того, Y. Wang et al. обнаружили, что концентрации глюкозы и инсулина в плазме сравнимы между ANGPTL3 (–/–) и генотипами дикого типа у мышей, а ANGPTL3 (–/–) мыши демонстрируют более высокую скорость поглощения дезоксиглюкозы [6]. В исследованиях *in vitro* авторы обнаружили, что дефицит ANGPTL3, очевидно, может увеличивать поглощение дезоксиглюкозы. Интересно, что эффект ANGPTL3 на метаболизм инсулина и глюкозы был взаимным. Данные A. Tikka et al. показали, что и инсулин, и розиглитазон могут снижать секрецию ANGPTL3 дозозависимым образом, а подавление ANGPTL3 улучшает захват глюкозы гепатоцитами примерно на 45% [24]. Основываясь на факте взаимодействия ANGPTL3 и инсулина [41], можно предположить дополнительное косвенное влияние ANGPTL3 на метаболизм липидов через нарушение чувствительности к инсулину. Таким образом, повышенный уровень циркулирующего ANGPTL3, вызывая нарушение толерантности к глюкозе и повышая резистентность к инсулину у здоровых людей, участвует в патофизиологии МС. Исходя из этого, подавление ANGPTL3 может улучшить чувствительность к инсулину и увеличить поглощение и утилизацию глюкозы периферическими органами.

Однако у пациентов с диабетом, как правило, не регистрируется значительная корреляция между уровнями

ANGPTL3 и маркерами метаболизма глюкозы [42]. Существует вероятность отрицательной регуляции инсулином экспрессии ANGPTL3. Наряду с работами, демонстрирующими снижение уровней ANGPTL3 в крови у пациентов с СД2 (по сравнению с лицами без диабета) [35, 43, 44], исследование, проведенное M. Harada et al., не выявило четкой связи между ANGPTL3 и маркерами метаболизма глюкозы [42]. У пациентов с недавно диагностированным СД2 (без применения гиполипидемических и сахароснижающих препаратов в анамнезе) концентрация ANGPTL3 в плазме была значительно снижена по сравнению с контрольной группой (лица без СД2), причем корреляции между уровнями ANGPTL3 в плазме и Hb_{A1c}, уровнем глюкозы в крови, антропометрическими индексами, HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) и показателями инсулина также не наблюдалось [44]. Продemonстрированное довольно слабое влияние ANGPTL3 на метаболизм глюкозы у пациентов с СД2 может быть связано с высокой концентрацией инсулина (при сохраненной функции бета-клеток), которая способна ингибировать экспрессию ANGPTL3 в печени [41], снижая его концентрацию в сыворотке крови. Таким образом, при СД2 ANGPTL3 в плазме может ингибироваться реактивной гиперинсулинемией для противодействия дислипидемии [44]. В совокупности компенсаторная гиперинсулинемия, связанная с резистентностью к инсулину, способна играть центральную роль в МС [45], а взаимосвязь метаболизма инсулина с ANGPTL3 [41] предполагает, что повышенный уровень циркулирующего ANGPTL3 можно рассматривать в качестве маркера метаболических осложнений [25].

Потенциальная роль ANGPTL4 в развитии СД2 и его осложнений находится в процессе постоянного обсуждения, однако точные механизмы, ответственные за эти отношения, все еще остаются в значительной степени неустановленными. Высокие уровни ANGPTL4, как было показано, связаны с ухудшением липидного профиля (снижением ЛПВП и повышением ТГ). В то же время результаты ряда исследований показывают, что сверхэкспрессия ANGPTL4 сопровождается нарушением толерантности к глюкозе, а дефицит ANGPTL4 ведет к снижению уровня глюкозы в крови и улучшению толерантности к глюкозе и резистентности к инсулину [35, 46]. Хотя, как сообщается, ANGPTL4 повышен у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и ожирением, а также при СД2, значительной корреляции между ANGPTL4 и маркерами метаболизма глюкозы пока не установлено [42, 47]. Кроме того, более важным фактором повышения уровня ANGPTL4 при СД2 и МС может являться наличие и выраженность воспалительной реакции [35, 48]. Так, по данным I. Barchetta et al., сверхэкспрессия ANGPTL4 связана с наличием признаков воспаления в жировой ткани. Авторы также обнаружили слабую корреляцию между ANGPTL4 в плазме и печени, но выявили связь между нарушением метаболизма глюкозы и экспрессией ANGPTL4 в БЖТ, что указывает на центральную роль пути ANGPTL4/ЛПЛ в жировой ткани в контроле гомеостаза глюкозы у людей [49].

ВЗАИМОСВЯЗЬ АНГИОПОЭТИН-ПОДОБНЫХ БЕЛКОВ 3-ГО И 4-ГО ТИПА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

АГ является основным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. В ряде исследований была продемонстрирована связь ANGPTL3 и ANGPTL4 с сердечно-сосудистыми событиями, что повлияло на рассмотрение данных белков в кандидаты для эффективной терапевтической стратегии снижения сердечно-сосудистого риска [50, 51].

Непосредственная связь ANGPTL3/4 с артериальным давлением изучалась в меньшем количестве исследований. Сообщалось, что ANGPTL4 участвует в регуляции кровяного давления, так как уровни ANGPTL4 как в плазме, так и в жировых тканях были повышены у лиц с гипертензией [52]. У детей и подростков с ожирением ANGPTL3 показал значительную корреляцию с артериальным давлением (систолическим и диастолическим) независимо от ИМТ [36]. У пациентов с АГ, по данным F. Xu et al., циркулирующие уровни ANGPTL3 были значительно ниже у пациентов с СД2 ($p < 0,001$ по сравнению с пациентами с АГ без диабета) и значительно выше у пациентов с гиперлипидемией ($p = 0,047$ по сравнению с пациентами с АГ без гиперлипидемии), тогда как не было существенной разницы в уровнях ANGPTL4 внутри рассматриваемых групп ($p = 0,80$ и $p = 0,36$ соответственно). Обнаруженная связь циркулирующего ANGPTL3 с состоянием гиперлипидемии в контексте гипертензии, по мнению авторов, может быть использована в новых терапевтических стратегиях у пациентов с гипертонической болезнью с избыточной массой тела / ожирением или гиперлипидемией для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний [53].

Весь ряд сердечно-сосудистых событий, варьирующих от АГ до развития атеросклероза и ИБС, характеризуется ЭД. Эндотелий является как мишенью, так и модулятором различных состояний, связанных с артериальным давлением. ANGPTL3, помимо воздействия на липиды, может оказывать прямое влияние на эндотелиальные клетки и, вероятно, на атеросклероз. Липидопосредованные и возможные прямые эффекты ингибиторов ANGPTL3 на функцию эндотелия были обобщены в работе F. Fortini et al. и представлены в следующем виде: ЭД характеризуется усилением апоптоза, экспрессией молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1) и нарушением синтеза оксида азота (NO); ингибиторы ANGPTL3 снижают уровень циркулирующих ЛПНП и ТГ, тем самым противодействуя липидопосредованной ЭД; кроме того, ингибиторы ANGPTL3 могут непосредственно защищать от развития ЭД, препятствуя связыванию ANGPTL3 с эндотелиальным интегрином $\alpha v \beta 3$, тем самым ингибируя передачу сигналов Wnt/ β -катенина и восстанавливая защитный путь передачи сигналов Notch [54].

В недавно проведенном исследовании F. Ali et al. идентифицировали ген *ANGPTL4* как один из семи наиболее вероятных генов-кандидатов гипертензии. Результаты исследования продемонстрировали, что нарушение регуляции экспрессии селективных генов (экспрессия гена *ANGPTL4* повышена) коррелирует с их патофизиологи-

ческой ролью при гипертензии, что позволяет рассматривать *ANGPTL4* в том числе и как потенциальную мишень для новых лекарственных средств при лечении гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний [55].

ВЗАИМОСВЯЗЬ АНГИОПОЭТИН-ПОДОБНЫХ БЕЛКОВ 3-ГО И 4-ГО ТИПА С ДРУГИМИ КОМПОНЕНТАМИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА: НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И АПНОЭ ВО СНЕ

НАЖБП, переименованная в 2020 г. в метаболически связанную жировую болезнь печени (Metabolic-Associated Fatty Liver Disease – MAFLD) [56], является чувствительным и важным индикатором метаболической дисфункции [57].

По результатам недавно проведенного метаанализа (с охватом клинических исследований за последние 15 лет) не было обнаружено существенной разницы в содержании ANGPTL4 (стандартизированная разница средних (SMD) 0,11 нг/мл, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,32–0,54) и ANGPTL3 (SMD –0,95 нг/мл, 95% ДИ –4,38...2,48) между группами пациентов с НАЖБП и без нее, в отличие от уровня циркулирующего ANGPTL8, который был значительно выше в группе пациентов с НАЖБП, чем в группе здорового контроля (SMD 0,97 пг/мл, 95% ДИ 0,77–1,18) [58]. В целом был сделан вывод о потенциальной связи ANGPTL с MAFLD, причем ANGPTL могут выступать в качестве индикаторов прогрессирования заболевания. Было установлено, что ANGPTL3, как ингибитор ЛПЛ и ЭЛ, имеет повышенный уровень экспрессии в печени пациентов с НАЖБП и способствует увеличению циркулирующего ANGPTL3 [59]. Для лечения НАЖБП X. Hu et al. разработали антитело с тяжелой цепью нанотела (VHH-Fc), блокирующее ANGPTL3, применение которого продемонстрировало эффективность в ингибировании ANGPTL3-опосредованной активности ЛПЛ *in vitro*, гиполипидемической функции у мышей с гиперхолестеринемией, а также улучшение эффективности терапевтического эффекта у мышей с НАЖБП [60].

Дислипидемия, ожирение и диабет тесно связаны с синдромом обструктивного апноэ во сне (СОАС). A. Al-Terki et al. провели анализ, показавший значительное повышение уровней ANGPTL4 у субъектов с СОАС по сравнению со здоровыми лицами и предложили использовать ANGPTL4 в качестве раннего маркера СОАС [61]. Исследование J. Li et al. продемонстрировало повышение уровня циркулирующего ANGPTL3 у пациентов с СОАС и ИБС по сравнению с пациентами только с СОАС, как и независимую корреляцию ANGPTL3 с наличием ИБС у пациентов с СОАС, что частично может объяснить высокий риск ИБС у пациентов с СОАС [62]. Проспективное исследование Q. Lv et al. показало, что уровень ANGPTL3 независимо связан с повышенным риском сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом (особенно у пациентов при наличии СОАС), а более высокий уровень ANGPTL3 у пациентов с острым коронарным синдромом и наличием СОАС может отражать дислипидемию, инсулинорезистентность и воспаление, которые могут быть связаны с гипоксией [63].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С момента открытия в 1999 г. первого члена семейства ангиопоэтин-подобных белков ANGPTL 3-го и 4-го типа быстро стали одними из наиболее изученных факторов, регулирующих липидный профиль, в первую очередь с точки зрения влияния на сердечно-сосудистые риски. Актуальная задача состоит в том, чтобы лучше прояснить роль данных белков в гомеостазе глюкозы, СД2, гипертензии и др., т. е. в остальном спектре состояний, определяющих МС [21]. Доказано, что ANGPTL3/4 могут играть ключевую роль в метаболизме не только липидов, но и глюкозы, в чувствительности к инсулину, что подчеркивает роль данных гепатокинов в качестве модуляторов взаимодействия между печенью и жировой тканью. Уровни циркулирующего ANGPTL3 повышены у лиц с МС или некоторыми его компонентами, и это увеличение, как правило, совпадает с увеличением уровня ANGPTL4, где оба белка могут действовать как независимые предикторы МС, демонстрируя потенциальную роль в качестве прогностических биомаркеров метаболических нарушений в будущем [64].

Борьба с заболеваемостью и снижение числа осложнений МС является актуальной задачей во всем мире. Текущие рекомендации по диагностике и лечению МС рекомендуют проведение мероприятий, в основном основанных на вмешательстве в образ жизни (включая прекращение курения, средиземноморскую диету, физические упражнения и постановку цели потери массы тела не менее 5% для пациентов с ожирением) [65], так как пока не существует конкретного препарата для лечения МС, даже несмотря на активное развитие генно-таргетной терапии различных заболеваний. Инновационные терапевтические подходы с участием блокаторов ANGPTL 3-го и 4-го типа для лечения различных нарушений обмена веществ найдутся в начале своего развития, но уже в ближайшее время пристальное нацеливание на ANGPTL3, ANGPTL4, а также на их комплексы с ANGPTL8 имеет все шансы продемонстрировать надлежащий уровень эффективности и безопасности для применения у людей с кардиометаболическими нарушениями.



Поступила / Received 17.07.2023

Поступила после рецензирования / Revised 08.08.2023

Принята в печать / Accepted 23.08.2023

Список литературы / References

- Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(2):12. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0812-z>.
- Mendrick DL, Diehl AM, Topor LS, Dietert RR, Will Y, La Merrill MA et al. Metabolic Syndrome and Associated Diseases: From the Bench to the Clinic. *Toxicol Sci.* 2018;162(1):36–42. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx233>.
- Алексеева НС. Влияние компонентов метаболического синдрома на качество жизни пациентов. *Acta Biomedica Scientifica.* 2014;6:9–13. Режим доступа: <https://www.actabiomedica.ru/jour/article/view/1826>.
- Alekseeva NS. Influence of components of metabolic syndrome on the patients' life quality. *Acta Biomedica Scientifica.* 2014;6:9–13. (In Russ.) Available at: <https://www.actabiomedica.ru/jour/article/view/1826>.
- Кыткова ОЮ, Антониук МВ, Кантур ТА, Новгородцева ТП, Денисенко ЮК. Распространенность и биомаркеры метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм.* 2021;18(3):302–312. <https://doi.org/10.14341/omet12704>.
- Kytikova OYu, Antonyuk MV, Kantur TA, Novgorodtseva TP, Denisenko YuK. Prevalence and biomarkers in metabolic syndrome. *Obesity and Metabolism.* 2021;18(3):302–312. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12704>.
- Chen YQ, Pottanat TG, Siegel RW, Ehsani M, Qian YW, Zhen EY et al. Angiotensin-like protein 8 differentially regulates ANGPTL3 and ANGPTL4 during postprandial partitioning of fatty acids. *J Lipid Res.* 2020;61(8):1203–1220. <https://doi.org/10.1194/jlr.RA120000781>.
- Wang Y, McNutt MC, Banfi S, Levin MG, Holland WL, Gusarova V et al. Hepatic ANGPTL3 regulates adipose tissue energy homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(37):11630–11635. <https://doi.org/10.1073/pnas.1515374112>.
- Dijk W, Heine M, Vergnes L, Boon MR, Schaart G, Hesselink MK et al. ANGPTL4 mediates shuttling of lipid fuel to brown adipose tissue during sustained cold exposure. *Elife.* 2015;4:e08428. <https://doi.org/10.7554/eLife.08428>.
- Bini S, D'Erasmo L, Di Costanzo A, Minicocci I, Pecce V, Arca M. The Interplay between Angiotensin-Like Proteins and Adipose Tissue: Another Piece of the Relationship between Adiposopathy and Cardiometabolic Diseases? *Int J Mol Sci.* 2021;22(2):742. <https://doi.org/10.3390/ijms22020742>.
- Fazio S, Minnier J, Shapiro MD, Tsimikas S, Tarugi P, Averna MR et al. Threshold Effects of Circulating Angiotensin-Like 3 Levels on Plasma Lipoproteins. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(9):3340–3348. <https://doi.org/10.1210/clinem.2016-4043>.
- Mattijssen F, Kersten S. Regulation of triglyceride metabolism by Angiotensin-like proteins. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1821(5):782–789. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2011.10.010>.
- Yin W, Romeo S, Chang S, Grishin NV, Hobbs HH, Cohen JC. Genetic variation in ANGPTL4 provides insights into protein processing and function. *J Biol Chem.* 2009;284(19):13213–13222. <https://doi.org/10.1074/jbc.M900553200>.
- Oteng AB, Ruppert PMM, Boutens L, Dijk W, van Dierendonck XAMH, Olivecrona G et al. Characterization of ANGPTL4 function in macrophages and adipocytes using Angptl4-knockout and Angptl4-hypomorphic mice. *J Lipid Res.* 2019;60(10):1741–1754. <https://doi.org/10.1194/jlr.M094128>.
- Iqbal J, Al Qarni A, Hawwari A, Alghanem AF, Ahmed G. Metabolic Syndrome, Dyslipidemia and Regulation of Lipoprotein Metabolism. *Curr Diabetes Rev.* 2018;14(5):427–433. <https://doi.org/10.2174/1573399813666170705161039>.
- Allan CM, Larsson M, Jung RS, Ploug M, Bensadoun A, Beigneux AP et al. Mobility of "HSPG-bound" LPL explains how LPL is able to reach GPIHBP1 on capillaries. *J Lipid Res.* 2017;58(1):216–225. <https://doi.org/10.1194/jlr.M072520>.
- Beigneux AP, Allan CM, Sandoval NP, Cho GW, Heizer PJ, Jung RS et al. Lipoprotein lipase is active as a monomer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(13):6319–6328. <https://doi.org/10.1073/pnas.1900983116>.
- Kristensen KK, Midtgaard SR, Mysling S, Kovrov O, Hansen LB, Skar-Gislinge N et al. A disordered acidic domain in GPIHBP1 harboring a sulfated tyrosine regulates lipoprotein lipase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(26):E6020–E6029. <https://doi.org/10.1073/pnas.1806774115>.
- Li Y, He PP, Zhang DW, Zheng XL, Cayabyab FS, Yin WD, Tang CK. Lipoprotein lipase: from gene to atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2014;237(2):597–608. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.016>.
- Sato K, Okajima F, Miyashita K, Imamura S, Kobayashi J, Stanhope KL et al. The majority of lipoprotein lipase in plasma is bound to remnant lipoproteins: A new definition of remnant lipoproteins. *Clin Chim Acta.* 2016;461:114–125. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.06.020>.
- Aryal B, Singh AK, Zhang X, Varela L, Rotllan N, Goedeke L et al. Absence of ANGPTL4 in adipose tissue improves glucose tolerance and attenuates atherosclerosis. *JCI Insight.* 2018;3(6):e97918. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.97918>.
- Hassan M. ANGPTL3: A novel modulator of lipid metabolism. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2017;1:e201706. <https://doi.org/10.21542/gcsp.2017.6>.
- Morelli MB, Chavez C, Santulli G. Angiotensin-like proteins as therapeutic targets for cardiovascular disease: focus on lipid disorders. *Expert Opin Ther Targets.* 2020;24(1):79–88. <https://doi.org/10.1080/14728222.2020.1707806>.
- Wang Y, Gusarova V, Banfi S, Gromada J, Cohen JC, Hobbs HH. Inactivation of ANGPTL3 reduces hepatic VLDL-triglyceride secretion. *J Lipid Res.* 2015;56(7):1296–1307. <https://doi.org/10.1194/jlr.M054882>.
- Zhu WF, Wang CL, Liang L, Shen Z, Fu JF, Liu PN et al. Triglyceride-raising APOA5 genetic variants are associated with obesity and non-HDL-C in Chinese children and adolescents. *Lipids Health Dis.* 2014;13:93. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-13-93>.
- Tikka A, Jauhainen M. The role of ANGPTL3 in controlling lipoprotein metabolism. *Endocrine.* 2016;52(2):187–193. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0838-9>.
- Lian SH, Hsu BG, Wang JH, Chen MC. Positive correlation of serum angiotensin-like protein 3 levels with metabolic syndrome in patients with coronary artery disease. *Tzu Chi Med J.* 2021;34(1):75–81. https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_49_21.
- Lang W, Frishman WH. Angiotensin-Like 3 Protein Inhibition: A New Frontier in Lipid-Lowering Treatment. *Cardiol Rev.* 2019;27(4):211–217. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000258>.
- Kovrov O, Kristensen KK, Larsson E, Ploug M, Olivecrona G. On the mechanism of angiotensin-like protein 8 for control of lipoprotein lipase activity. *J Lipid Res.* 2019;60(4):783–793. <https://doi.org/10.1194/jlr.M088807>.
- Dewey FE, Gusarova V, O'Dushlaine C, Gottesman O, Trejos J, Hunt C et al. Inactivating Variants in ANGPTL4 and Risk of Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2016;374(12):1123–1133. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510926>.

29. Chi X, Britt EC, Shows HW, Hjelmaas AJ, Shetty SK, Cushing EM et al. ANGPTL8 promotes the ability of ANGPTL3 to bind and inhibit lipoprotein lipase. *Mol Metab*. 2017;6(10):1137–1149. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.06.014>.
30. Crewe C, An YA, Scherer PE. The ominous triad of adipose tissue dysfunction: inflammation, fibrosis, and impaired angiogenesis. *J Clin Invest*. 2017;127(1):74–82. <https://doi.org/10.1172/JCI88883>.
31. Dijk W, Kersten S. Regulation of lipid metabolism by angiopoietin-like proteins. *Curr Opin Lipidol*. 2016;27(3):249–256. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000290>.
32. Tikkanen E, Minicocci I, Hällfors J, Di Costanzo A, D'Erasmo L, Poggiogalle E et al. Metabolomic Signature of Angiopoietin-Like Protein 3 Deficiency in Fasting and Postprandial State. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(4):665–674. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.312021>.
33. Schinzari F, Vizioli G, Campia U, Tesaro M, Cardillo C. Variable Changes of Circulating ANGPTL3 and ANGPTL4 in Different Obese Phenotypes: Relationship with Vasodilator Dysfunction. *Biomedicines*. 2021;9(8):1037. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9081037>.
34. Abu-Farha M, Al-Khairi I, Cherian P, Chandy B, Sriraman D, Alhubbail A et al. Increased ANGPTL3, 4 and ANGPTL8/betatrophin expression levels in obesity and T2D. *Lipids Health Dis*. 2016;15(1):181. <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0337-x>.
35. Cinkajzlová A, Mráz M, Lacinová Z, Kloučková J, Kaválová P, Kratochvílová H et al. Angiopoietin-like protein 3 and 4 in obesity, type 2 diabetes mellitus, and malnutrition: the effect of weight reduction and realimentation. *Nutr Diabetes*. 2018;8(1):21. <https://doi.org/10.1038/s41387-018-0032-2>.
36. Sadeghabadi ZA, Nourbakhsh M, Alaei M, Nourbakhsh M, Ghorbanhosseini SS, Sharifi R, Razzaghy-Azar M. Angiopoietin-Like Proteins 2 and 3 in Children and Adolescents with Obesity and Their Relationship with Hypertension and Metabolic Syndrome. *Int J Hypertens*. 2021;6748515. <https://doi.org/10.1155/2021/6748515>.
37. Sadeghabadi ZA, Nourbakhsh M, Alaei M, Larijani B, Razzaghy-Azar M. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression in peripheral blood mononuclear cells and angiopoietin-like protein 4 levels in obese children and adolescents. *J Endocrinol Invest*. 2018;41(2):241–247. <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0730-y>.
38. Parhofer KG. Interaction between Glucose and Lipid Metabolism: More than Diabetic Dyslipidemia. *Diabetes Metab J*. 2015;39(5):353–362. <https://doi.org/10.4093/dmj.2015.39.5.353>.
39. Robciuc MR, Maranghi M, Lahikainen A, Rader D, Bensadoun A, Öörni K et al. Angptl3 deficiency is associated with increased insulin sensitivity, lipoprotein lipase activity, and decreased serum free fatty acids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(7):1706–1713. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.301397>.
40. Robciuc MR, Tahvanainen E, Jauhainen M, Ehnholm C. Quantitation of serum angiopoietin-like proteins 3 and 4 in a Finnish population sample. *J Lipid Res*. 2010;51(4):824–831. <https://doi.org/10.1194/jlr.M002618>.
41. Nidhina Haridas PA, Soronen J, Sädevirta S, Mysore R, Quagliarini F, Pasternack A et al. Regulation of Angiopoietin-Like Proteins (ANGPTLs) 3 and 8 by Insulin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(10):E1299–1307. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1254>.
42. Harada M, Yamakawa T, Kashiwagi R, Ohira A, Sugiyama M, Sugiyama Y et al. Association between ANGPTL3, 4, and 8 and lipid and glucose metabolism markers in patients with diabetes. *PLoS ONE*. 2021;16(7):e0255147. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255147>.
43. Zhao D, Yang LY, Wang XH, Yuan SS, Yu CG, Wang ZW et al. Different relationship between ANGPTL3 and HDL components in female non-diabetic subjects and type-2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15(1):132. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0450-1>.
44. Hoang Thi M, Dang Thanh C, Huynh Quang T. The Correlation Between Angiopoietin-Like 3 and Metabolic Markers of Some Lipid and Glucose in Type 2 Diabetes Mellitus Patients at the First Diagnosis. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022;15:3329–3337. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S38234>.
45. Chen MC, Hsu BG, Lee CJ, Yang CF, Wang JH. High serum adipocyte fatty acid binding protein level as a potential biomarker of aortic arterial stiffness in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Clin Chim Acta*. 2017;473:166–172. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.08.030>.
46. Janssen AWF, Katiraei S, Bartosinska B, Eberhard D, Willems van Dijk K, Kersten S. Loss of angiopoietin-like 4 (ANGPTL4) in mice with diet-induced obesity uncouples visceral obesity from glucose intolerance partly via the gut microbiota. *Diabetologia*. 2018;61(6):1447–1458. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4583-5>.
47. Barja-Fernandez S, Moreno-Navarrete JM, Folgueira C, Xifra G, Sabater M, Castela C et al. Plasma ANGPTL-4 is Associated with Obesity and Glucose Tolerance: Cross-Sectional and Longitudinal Findings. *Mol Nutr Food Res*. 2018;62(10):e1800060. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201800060>.
48. Tjeerdema N, Georgiadi A, Jonker JT, van Glabbeek M, Alizadeh Dehnavi R, Tamsma JT et al. Inflammation increases plasma angiopoietin-like protein 4 in patients with the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2014;2(1):e000034. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2014-000034>.
49. Barchetta I, Chiappetta C, Ceccarelli V, Cimini FA, Bertocchini L, Gaggini M et al. Angiopoietin-Like Protein 4 Overexpression in Visceral Adipose Tissue from Obese Subjects with Impaired Glucose Metabolism and Relationship with Lipoprotein Lipase. *Int J Mol Sci*. 2020;21(19):7197. <https://doi.org/10.3390/ijms21197197>.
50. Chen MC, Hsu BG, Lee CJ, Wang JH. High-Serum Angiopoietin-Like Protein 3 Levels Associated with Cardiovascular Outcome in Patients with Coronary Artery Disease. *Int J Hypertens*. 2020;2980954. <https://doi.org/10.1155/2020/2980954>.
51. Hussain A, Sun C, Selvin E, Nambi V, Coresh J, Jia X et al. Triglyceride-rich lipoproteins, apolipoprotein C-III, angiopoietin-like protein 3, and cardiovascular events in older adults: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(2):e53–e64. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa152>.
52. Abu-Farha M, Cherian P, Qaddoumi MG, AlKhairi I, Sriraman D, Alanbaei M, Abubaker J. Increased plasma and adipose tissue levels of ANGPTL8/Betatrophin and ANGPTL4 in people with hypertension. *Lipids Health Dis*. 2018;17(1):35. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0681-0>.
53. Xu F, Shen L, Yang Y, Kong L, Zu W, Tian D et al. Association Between Plasma Levels of ANGPTL3, 4, 8 and the Most Common Additional Cardiovascular Risk Factors in Patients with Hypertension. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2023;16:1647–1655. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S411483>.
54. Fortini F, Vieceli Dalla Sega F, Marracino L, Severi P, Rappelli C, Rizzo P, Ferrari R. Well-Known and Novel Players in Endothelial Dysfunction: Updates on a Notch(ed) Landscape. *Biomedicines*. 2021;9(8):997. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9080997>.
55. Ali F, Khan A, Muhammad SA, Hassan SSU. Quantitative Real-Time Analysis of Differentially Expressed Genes in Peripheral Blood Samples of Hypertension Patients. *Genes (Basel)*. 2022;13(2):187. <https://doi.org/10.3390/genes13020187>.
56. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73(1):202–209. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>.
57. Eslam M, Sanyal AJ, George J. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999–2014.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312>.
58. Ke Y, Liu S, Zhang Z, Hu J. Circulating angiopoietin-like proteins in metabolic-associated fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2021;20(1):55. <https://doi.org/10.1186/s12944-021-01481-1>.
59. Barchetta I, Cimini FA, Chiappetta C, Bertocchini L, Ceccarelli V, Capocchia D et al. Relationship between hepatic and systemic angiopoietin-like 3, hepatic Vitamin D receptor expression and NAFLD in obesity. *Liver Int*. 2020;40(9):2139–2147. <https://doi.org/10.1111/liv.14554>.
60. Hu X, Fan J, Ma Q, Han L, Cao Z, Xu C et al. A novel nanobody-heavy chain antibody against Angiopoietin-like protein 3 reduces plasma lipids and relieves nonalcoholic fatty liver disease. *J Nanobiotechnology*. 2022;20(1):237. <https://doi.org/10.1186/s12951-022-01456-z>.
61. Al-Terki A, Abu-Farha M, AlKhairi I, Cherian PT, Sriraman D, Shyamsundar A et al. Increased Level of Angiopoietin Like Proteins 4 and 8 in People With Sleep Apnea. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:651. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00651>.
62. Li J, Yang Y, Jiao X, Yu H, Du Y, Zhang M et al. The Clinical Role of Angiopoietin-Like Protein 3 in Evaluating Coronary Artery Disease in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2020;34(6):773–780. <https://doi.org/10.1007/s10557-020-06991-1>.
63. Lv Q, Jiao X, Yu H, Sun Q, Li F, Wang Y et al. ANGPTL3 and Cardiovascular Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome and Obstructive Sleep Apnea. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(18):e025955. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.025955>.
64. Aryal B, Price NL, Suarez Y, Fernández-Hernando C. ANGPTL4 in Metabolic and Cardiovascular Disease. *Trends Mol Med*. 2019;25(8):723–734. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.05.010>.
65. Pérez-Martínez P, Mikhailidis DP, Athyros VG, Bullo M, Couture P, Covas MI et al. Lifestyle recommendations for the prevention and management of metabolic syndrome: an international panel recommendation. *Nutr Rev*. 2017;75(5):307–326. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nux014>.

Информация об авторе:

Александров Владислав Андреевич, ассистент кафедры госпитальной терапии, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1; младший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. им. Землячки, д. 76; imlab@mail.ru

Information about the author:

Vladislav A. Aleksandrov, Assistant of the Department of Hospital Therapy, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; Junior Researcher, Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovskiy; 76, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; imlab@mail.ru

Первый препарат семаглутида в Российской Федерации: результаты открытого рандомизированного исследования фармакокинетики

А.А. Арефьева¹, <https://orcid.org/0000-0003-3178-3581>, Anna.Arefeva@geropharm.com
В.В. Банко¹, <https://orcid.org/0000-0002-4738-1969>, Veniamin.Banko@geropharm.com
М.О. Садовских¹, <https://orcid.org/0000-0002-9162-2088>, mikhail.sadovskikh@geropharm.com
С.М. Носков², <https://orcid.org/0000-0003-3456-9409>, noskov03@gmail.com

¹ ЗАО «Фарм-Холдинг»; 198515, Россия, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34а

² Клиническая больница №3; 150007, Россия, Ярославль, ул. Маяковского, д. 61

Резюме

Введение. Сахарный диабет – хроническое заболевание, протекающее с нарушением всех видов обмена веществ. Инкретиномиметики, такие как семаглутид, являются перспективной группой препаратов для лечения сахарного диабета 2-го типа как за счет увеличения эффективности контроля уровня гликемии, так и за счет дополнительного влияния на сердечно-сосудистую систему и массу тела человека. Разработка воспроизведенного препарата, содержащего семаглутид, является актуальной задачей, решение которой позволит увеличить доступность препаратов семаглутида в РФ.

Цель. Изучить сравнительную фармакокинетику, биоэквивалентность, безопасность и переносимость препаратов GP40221 и Оземпик®, содержащих семаглутид, у здоровых добровольцев.

Материалы и методы. Данное исследование биоэквивалентности являлось открытым рандомизированным и было проведено в параллельных группах здоровых добровольцев мужского пола с однократным введением исследуемых препаратов в дозе 0,5 мг натошак. Вывод о биоэквивалентности сравниваемых препаратов был сделан с использованием классического подхода, основанного на оценке 90%-ных доверительных интервалов для отношений средних геометрических значений первичных фармакокинетических параметров (AUC_{0-t} , C_{max}) для действующего вещества исследуемых препаратов.

Результаты. По результатам исследования было показано, что значения 90% ДИ для отношений геометрических средних основных ФК-параметров семаглутида составляют 92,26–105,58% и 89,28–103,21% для AUC_{0-t} и C_{max} соответственно и укладываются в допустимые пределы 80–125%. Была доказана сопоставимая безопасность исследуемых препаратов семаглутида.

Выводы. Таким образом, по результатам настоящего клинического исследования, препараты GP40221 (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия) и Оземпик® (Ново Нордиск А/С, Дания) могут быть признаны биоэквивалентными и одинаково безопасными. Результаты данного исследования позволяют рекомендовать представление тестируемого препарата GP40221 в Министерство здравоохранения РФ для получения регистрационного удостоверения.

Ключевые слова: биоэквивалентность, сахарный диабет, сердечно-сосудистый риск, ожирение, ГПП-1

Благодарности. Исследование спонсировано ООО «ГЕРОФАРМ».

Для цитирования: Арефьева АН, Банко ВВ, Садовских МО, Носков СМ. Первый препарат семаглутида в Российской Федерации: результаты открытого рандомизированного исследования фармакокинетики. *Медицинский совет.* 2023;17(16):77–82. <https://doi.org/10.21518/ms2023-312>.

Конфликт интересов: авторы А.Н. Арефьева, В.В. Банко, М.О. Садовских являются сотрудниками ЗАО «Фарм-Холдинг» (подразделение ООО «ГЕРОФАРМ»). Автор С.М. Носков – сотрудник учреждения, выполнявшего данное контрактное исследование для ООО «ГЕРОФАРМ».

Pharmacokinetics of first semaglutid drug in Russian Federation: results of open-label randomized clinical trial

Anna N. Arefeva¹, <https://orcid.org/0000-0003-3178-3581>, Anna.Arefeva@geropharm.com
Veniamin V. Banko¹, <https://orcid.org/0000-0002-4738-1969>, Veniamin.Banko@geropharm.com
Mikhail O. Sadovskikh¹, <https://orcid.org/0000-0002-9162-2088>, mikhail.sadovskikh@geropharm.com
Sergey M. Noskov², <https://orcid.org/0000-0003-3456-9409>, noskov03@gmail.com

¹ CJSC “Pharm Holding”; 34a, Svyazi St., Strelna Settlement, St Petersburg, 198515, Russia

² Clinical Hospital No. 3; 61, Mayakovsky St., Yaroslavl, 150007, Russia

Abstract

Introduction. Diabetes mellitus is a chronic disease that can impact all aspects of metabolism. Incretin mimetics, such as semaglutide, are a promising group of drugs to treat type 2 diabetes mellitus both through the improvement of glycemic control and additional effects on the cardiovascular system and body weight. The development of a generic semaglutide-containing drug is a burning issue which settlement will increase the availability of semaglutide in the Russian Federation.

Aim. To study the comparative pharmacokinetics, bioequivalence, safety and tolerability of a semaglutide containing GP40221 and Ozempic® in healthy volunteers.

Materials and methods. This open-label, randomized, single-dose, parallel group study assessed the bioequivalence of a single dose of 0.5 mg of the study drugs in healthy male subjects under fasting conditions. The conclusion about the bioequivalence of the brand name drug versus the generic drug was made using the classical approach based on the assessment of 90% confidence intervals of the ratios of geometric means of the primary pharmacokinetic parameters (AUC_{0-t}, C_{max}) for the active substance of the study drugs.

Results. The results of the study showed that the 90% CI values of the ratios of geometric means of the primary PK parameters of semaglutide were 85.96–109.01% and 89.14–111.40% for AUC_{0-t} и C_{max}, respectively, and are well within acceptable limits 80.00–125.00%. The comparable safety of the study drugs containing semaglutide has been proven.

Conclusion. Thus, GP40221 (GEROPHARM LLC, Russia) and Ozempic® (Novo Nordisk A/S, Denmark) can be considered bioequivalent and equally safe based on the results of this clinical study. The results of this study allow us to recommend a drug developer to submit specific data on their study drug GP40221 to the Ministry of Health of the Russian Federation to obtain marketing authorization.

Keywords: bioequivalence, diabetes, cardiovascular risk, obesity, GLP-1

Acknowledgment. The study was funded by LLC “GEROPHARM”.

For citation: Arefeva AN, Banko VV, Sadovskikh MO, Noskov SM. Pharmacokinetics of first semaglutid drug in Russian Federation: results of open-label randomized clinical trial. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(16):77–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-312>.

Conflict of interests: The author Anna N. Arefeva, Veniamin V. Banko, Mikhail O. Sadovskikh is an employee of CJSC “Pharm Holding”, which is a division of LLC “GEROPHARM”. The author Sergey M. Noskov is an employee of institution that performed this contract study for LLC “GEROPHARM”.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) – хроническое заболевание, которое характеризуется нарушением всех видов обмена веществ. В структуре СД наибольшее место занимает СД 2-го типа, составляя более 90% всех случаев заболеваемости¹. На ранних этапах СД 2-го типа развивается относительная недостаточность инсулина – клетки организма не способны пользоваться инсулином, продуцируемым β-клетками поджелудочной железы в нормальных количествах [1]. При прогрессировании заболевания может развиваться абсолютная недостаточность инсулина [2].

В настоящее время приблизительно 537 млн человек в возрасте от 20 до 79 лет живут с диагнозом «СД». Предполагается, что к 2045 г. количество людей, страдающих от СД, увеличится до 783 млн человек². Свой вклад в увеличение распространенности болезни в мире вносят старение населения, урбанизация и распространение сидячего образа жизни, а также нездоровые пищевые привычки. Достижения современной медицины позволяют раньше выявлять заболевание и обеспечивают более длительную выживаемость за счет эффективного лечения, что также способствует увеличению общего количества человек, страдающих сахарным диабетом.

Одной из наиболее перспективных групп сахароснижающих препаратов является группа инкретиномиметиков.

Инкретины – гормоны, синтезируемые в стенке кишечника, важнейшие участники обмена глюкозы. Главные вещества, относящиеся к инкретинам, – это глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП) [3]. В ответ на поступление пищи эти гормоны обеспечивают инсулиноопосредованную утилизацию глюкозы. У здорового человека секреция инсулина приблизительно на 66% обеспечивается влиянием инкретинов [4]. Начиная с ранних стадий СД 2-го типа, у пациентов наблюдаются сниженные концентрации инкретинов в крови, что обусловлено ускоренной их деградацией с помощью фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) [5].

В связи с этим стали применяться воспроизведенные агонисты рецепторов ГПП-1, к которым относится семаглутид. Его особенностями стали длительный период полувыведения и высокая устойчивость к действию ДПП-4. Семаглутид действует как минимум на 6 из 8 звеньев патогенеза развития СД 2-го типа [6]. Рецепторы ГПП-1 экспрессируются не только на клетках поджелудочной железы и гипоталамуса, но и на клетках сердца, сосудов, иммунной системы, почек, что опосредует сердечно-сосудистые эффекты семаглутида. Кроме того, семаглутид увеличивает концентрации инсулина натощак и улучшает функцию β-клеток поджелудочной железы: после внутривенного струйного введения глюкозы пациентам с СД 2-го типа семаглутид, по сравнению с плацебо, улучшал первую и вторую фазы секреции инсулина с трехкратным и двухкратным

¹ Атлас Международной федерации диабета. 2021. Available at: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf.

² Там же.

повышением соответственно. Дополнительно по результатам теста стимуляции аргинином семаглутид достоверно увеличивал максимальную секреторную активность β -клеток [7].

Хорошо известным фактором риска СД 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний является ожирение. Умеренная потеря массы тела на 5% улучшает гликемический контроль и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов и, таким образом, оказывает благоприятный эффект при СД 2-го типа. Снижение веса является постоянным эффектом семаглутида и достигается в т. ч. в популяции условно здоровых людей. Так, в исследовании с участием здоровых добровольцев европеоидной расы продолжительностью 13 нед. в среднем масса тела была снижена на 3,6 кг при приеме семаглутида в оттитрованной дозе 0,5 мг/нед и на 7,5 кг – при приеме семаглутида в оттитрованной дозе 1,0 мг/нед по сравнению с увеличением массы тела на 0,7 кг при приеме плацебо [8]. Таким образом, семаглутид, который снижает массу тела, обеспечивает дополнительные клинические преимущества пациентам с СД 2-го типа и высоким сердечно-сосудистым риском.

На данный момент в Российской Федерации единственным препаратом из группы агонистов рецепторов ГПП-1, зарегистрированным для лечения ожирения, является лираглутид. Впервые семаглутид сравнивали с лираглутидом в исследовании STEP 8, проведенном с 2019 по 2021 г. По результатам данного исследования среди пациентов с избыточной массой тела или ожирением без сахарного диабета терапия семаглутидом, по сравнению с терапией лираглутидом в сочетании с рекомендациями по питанию и физической активности, привела к значительно большей потере веса через 68 нед. [9].

Разработка воспроизведенного препарата, содержащего семаглутид, является актуальной задачей, решение которой позволит увеличить доступность препаратов семаглутида в РФ, а также значительно более эффективно контролировать уровень гликемии у пациентов с СД 2-го типа.

Целью данного исследования являлось изучение сравнительной фармакокинетики (ФК) и биоэквивалентности препаратов, содержащих семаглутид, – GP40221 и Оземпик® – у здоровых добровольцев. Дополнительно в рамках настоящего исследования оценивали безопасность и переносимость исследуемых препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемая популяция

В исследование включали здоровых добровольцев-мужчин европеоидной расы в возрасте от 18 до 45 лет включительно, индекс массы тела (ИМТ) которых находился в пределах 18,5–29,9 кг/м². Диагноз «здоров» был верифицирован по результатам данных личного и семейного анамнеза, физикального осмотра, а также стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования (клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, ЭКГ и др.).

Важными критериями исключения было наличие медулярного рака щитовидной железы, множественной эндокринной неоплазии 2-го типа в анамнезе, в т. ч. семейном, а также наличие хронического или острого панкреатита в анамнезе.

Исследуемые препараты

Тестируемый препарат (Т) – GP40221, раствор для подкожного введения, 1,34 мг/мл (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия), препарат сравнения (R) – Оземпик®, раствор для подкожного введения, 1,34 мг/мл (Ново Нордиск А/С, Дания). Добровольцы были случайно распределены в одну из 2 групп в соотношении 1:1. В зависимости от группы было назначено однократное введение Т или R в одинаковой дозе 0,5 мг в область подкожной жировой клетчатки передней брюшной стенки. Доза была выбрана в соответствии с инструкцией по медицинскому применению³, а также с опубликованными данными по фармакокинетике (ФК) и безопасности препарата сравнения Оземпик® [10].

Дизайн исследования

Исследование проводили в соответствии с протоколом, принципами Хельсинкской декларации, стандартами по Надлежащей клинической практике (ICH GCP), а также в соответствии с рядом других законов, принятых в РФ и ЕАЭС. Условием для проведения данного исследования являлись разрешение МЗ РФ №333 от 27.06.2023 и одобрение исследования Советом по этике (выписка из протокола заседания Совета по этике №335 от 30.05.2023). Все добровольцы подписали форму информированного согласия до проведения каких-либо процедур.

Данное исследование являлось открытым рандомизированным и было проведено в параллельных группах здоровых добровольцев с однократным введением исследуемых препаратов.

Клиническая часть исследования состояла из скрининга, периода введения исследуемых препаратов и периода последующей оценки ФК-параметров в амбулаторном режиме. Общая продолжительность данного исследования для добровольцев составляла не более 35 дней.

Конечные точки исследования

В соответствии с целью исследования была проведена оценка ФК-параметров исследуемых препаратов семаглутида. К первичным конечным точкам исследования относились: AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация действующего вещества – время» в интервале времени от 0 до момента (t) отбора последней определяемой пробы биоматериала; C_{max} – максимальная концентрация действующего вещества в крови добровольцев за период наблюдения. На основе полученных данных проводилась оценка биоэквивалентности.

Оценка фармакокинетических параметров

В ходе исследования был произведен забор 23 проб крови по 6 мл для определения показателей фармакокинетики (приблизительно 138 мл), кроме того,

³ Инструкция по медицинскому применению препарата Оземпик®, Режим доступа: https://gfrs.rosminzdrav.ru/Gfrs_View_v2.aspx?routingGuid=55719401-39c2-401b-ade5-5622d7b053c3.

дополнительный забор крови был произведен при скрининге и на заключительном визите – приблизительно 48 мл. Забор биообразцов производили в течение 20 сут. после введения исследуемых препаратов. Определение концентраций семаглутида производили методом иммуноферментного анализа (ИФА) по заранее валидированной методике.

Оценка безопасности

Безопасность сравниваемых препаратов семаглутида (в т. ч. местную переносимость) оценивали на протяжении всего исследования с момента введения исследуемых препаратов. Оценку производили по возникновению и развитию нежелательных явлений, регистрируемых, прежде всего, по жалобам добровольцев, а также по данным физикального осмотра, результатам оценки жизненно важных показателей, лабораторных и инструментальных обследований, которые включали в себя клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, оценку уровня гликемии с помощью глюкометра и ЭКГ.

Статистический анализ

Вывод о биоэквивалентности сравниваемых препаратов был сделан с использованием классического подхода, основанного на оценке 90%-ных доверительных интервалов для отношений средних геометрических значений фармакокинетических параметров (AUC_{0-t} , C_{max}) для действующего вещества исследуемых препаратов. Препараты считались биоэквивалентными, если границы каждого из оцененных доверительных интервалов находились в пределах 80,00–125,00%.

Анализ данных был произведен при помощи языка статистического программирования R (версия 4.2.2). Дисперсионный анализ (ANOVA) был проведен для логарифмически преобразованных AUC_{0-t} и C_{max} . Для первичных и вторичных ФК-конечных точек, а также для параметров безопасности были рассчитаны показатели описательной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Демографические данные

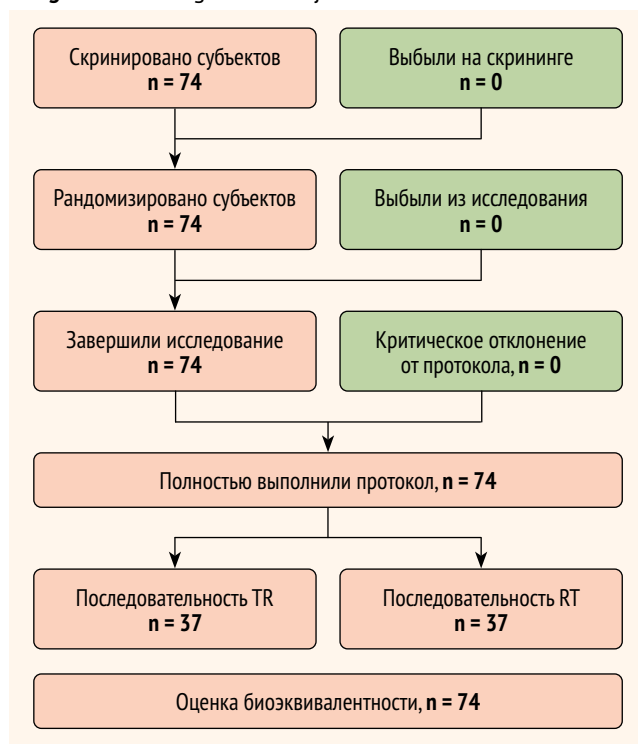
В общей сложности в исследование были скринированы и рандомизированы 74 добровольца. Все рандомизированные добровольцы завершили исследование в соответствии с процедурами протокола (PP-популяция). Ни один из добровольцев не выбыл из исследования по причине нарушения процедур протокола (рисунок).

Фармакокинетика

Анализ данных фармакокинетики был проведен на PP-популяции. Результаты оценки отношения геометрических средних параметров фармакокинетики AUC_{0-t} , C_{max} семаглутида исследуемых препаратов и 90%-ные доверительные интервалы (ДИ) для этих отношений представлены в таблице. Было показано, что значения 90% ДИ для отношений геометрических средних основных ФК-параметров семаглутида составляют 92,26–105,58% и 89,28–103,21% для AUC_{0-t} и C_{max} соответственно и укладываются в допустимые пределы 80,00–125,00%.

● **Рисунок.** Блок-схема распределения субъектов в клиническом исследовании

● **Figure.** Flow diagram of subjects in clinical trial



● **Таблица.** Значения рассчитанных доверительных интервалов для первичных конечных точек фармакокинетики семаглутида

● **Table.** Calculated Confidence Intervals for pharmacokinetic primary endpoints of semaglutide

Параметр	Соотношение геометрических средних, T/R	90% ДИ		Допустимые значения, %
		Нижняя граница, %	Верхняя граница, %	
AUC_{0-t}	0,99	92,26	105,58	80,00–125,00
C_{max}	0,96	89,28	103,21	80,00–125,00

Безопасность

Безопасность оценивали на SAF-популяции (safety analysis set). Она включала в себя всех рандомизированных добровольцев, которые получили хотя бы одну дозу T или R. В данном исследовании SAF- и PP-популяция были равны и включали всех 74 рандомизированных добровольцев. В ходе настоящего клинического исследования нежелательных явлений зафиксировано не было. Клинически значимых отклонений по результатам клинического и биохимического анализов крови, общего анализа мочи выявлено не было. Значения уровня гликемии по результатам измерения с помощью портативных глюкометров оставались в пределах физиологической нормы. По результатам исследования жизненно важных показателей, ЭКГ и физикального осмотра отклонений от нормальных значений зарегистрировано не было. На протяжении всего исследования случаев местной реакции в месте инъекции не было зафиксировано ни у одного добровольца.

ОБСУЖДЕНИЕ

GP40221 – воспроизведенный препарат агониста ГПП-1 Оземпик®, содержащий в качестве активной фармацевтической субстанции семаглутид. Высокая степень сопоставимости GP40221 препарату сравнения в отношении характеристик действующего вещества, примесей и состава вспомогательных веществ была показана в результате всесторонних аналитических исследований, проведенных ООО «ГЕРОФАРМ» в рамках программы исследования семаглутида. Настоящее клиническое исследование I фазы, целью которого являлось изучение ФК и безопасности исследуемых препаратов, стало прямым продолжением данной программы и было проведено для доказательства биоэквивалентности с точки зрения клинической фармакологии. Параллельный дизайн для данного исследования был выбран в связи с длительным периодом полувыведения семаглутида (около 1 нед.) [11]. Так, в случае выбора перекрестного дизайна необходимо было бы обеспечить период отмывки в течение ≥ 5 периодов полувыведения⁴, который в таком случае составил бы как минимум 5 нед., что значительно удлинило бы продолжительность исследования и увеличило бы риск выбывания добровольцев из исследования. Открытый характер исследования для добровольцев и врача-исследователя был выбран исходя из того, что первичные фармакокинетические точки являются достаточно стабильными и устойчивыми к субъективности участников исследования. Несмотря на это, дополнительно была проведена

маскировка данных для персонала биоаналитической лаборатории – на пробирках с биообразцами отсутствовали любые отметки, позволяющие установить личность добровольца и название исследуемых препаратов, которые доброволец принимал перед сдачей крови.

С целью доказательства биоэквивалентности исследуемых препаратов и для получения наиболее достоверных данных была выбрана популяция здоровых добровольцев мужского пола в возрасте от 18 до 45 лет включительно. Такая популяция наиболее гомогенна, что позволяет снизить внутрииндивидуальную вариабельность до оптимальной для исследований биоэквивалентности. Кроме того, исследования ФК оригинального препарата Оземпик® проводили на добровольцах мужского пола⁵.

ВЫВОДЫ

Таким образом, по результатам настоящего клинического исследования, препараты GP40221 (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия) и Оземпик® (Ново Нордиск А/С, Дания) могут быть признаны биоэквивалентными и одинаково безопасными. С учетом сложившейся ситуации дефектуры лекарственных препаратов семаглутида в Российской Федерации, результаты данного исследования позволяют рекомендовать представление тестируемого препарата GP40221 в Министерство здравоохранения РФ для получения регистрационного удостоверения.



Поступила / Received 23.08.2023
Поступила после рецензирования / Revised 08.09.2023
Принята в печать / Accepted 15.09.2023

⁴ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. №85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза». Available at: <https://www.alt.ru/tamdoc/16sr0085>.

⁵ Европейское агентство лекарственных средств. Отчет об оценке препарата Оземпик®. 2021. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ozempic-h-c-004174-x-0021-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

Список литературы / References

- Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebbari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>.
- Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet*. 2017;389(10085):2239–2251. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30058-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30058-2).
- Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:5–21. <https://doi.org/10.1111/dom.13129>.
- Boer GA, Holst JJ. Incretin Hormones and Type 2 Diabetes-Mechanistic Insights and Therapeutic Approaches. *Biology (Basel)*. 2020;9(12):473. <https://doi.org/10.3390/biology9120473>.
- Deacon CF. Peptide degradation and the role of DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Peptides*. 2018;100:150–157. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2017.10.011>.
- Brunton SA, Wysham CH. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: role and clinical experience to date. *Postgrad Med*. 2020;132(2):3–14. <https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1798099>.
- Kapitza C, Dahl K, Jacobsen JB, Axelsen MB, Flint A. Effects of semaglutide on beta cell function and glycaemic control in participants with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetologia*. 2017;60(8):1390–1399. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4289-0>.
- Ikushima I, Jensen L, Flint A, Nishida T, Zacho J, Irie S. A Randomized Trial Investigating the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Subcutaneous Semaglutide Once-Weekly in Healthy Male Japanese and Caucasian Subjects. *Adv Ther*. 2018;35(4):531–544. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0677-1>.
- Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(2):138–150. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.23619>.
- Marbury TC, Flint A, Jacobsen JB, Derving Karsbøl J, Lasseter K. Pharmacokinetics and Tolerability of a Single Dose of Semaglutide, a Human Glucagon-Like Peptide-1 Analog, in Subjects With and Without Renal Impairment. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(11):1381–1390. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0528-2>.
- Hall S, Isaacs D, Clements JN. Pharmacokinetics and Clinical Implications of Semaglutide: A New Glucagon-Like Peptide (GLP)-1 Receptor Agonist. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(12):1529–1538. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0668-z>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.Н. Арефьева, В.В. Банко
Концепция и дизайн исследования – А.Н. Арефьева, В.В. Банко
Написание текста – А.Н. Арефьева, В.В. Банко, М.О. Садовских
Сбор и обработка материала – А.Н. Арефьева, С.М. Носков
Обзор литературы – М.О. Садовских, С.М. Носков
Перевод на английский язык – В.В. Банко

Анализ материала – А.Н. Арефьева

Статистическая обработка – А.Н. Арефьева

Редактирование – А.Н. Арефьева, В.В. Банко, С.М. Носков

Утверждение окончательного варианта статьи – А.Н. Арефьева, В.В. Банко, М.О. Садовских, С.М. Носков

Contribution of authors:

Concept of the article – Anna N. Arefeva, Veniamin V. Banko

Study concept and design – Anna N. Arefeva, Veniamin V. Banko

Text development – Anna N. Arefeva, Veniamin V. Banko, Mikhail O. Sadosvikh

Collection and processing of material – Anna N. Arefeva, Sergey M. Noskov

Literature review – Mikhail O. Sadosvikh, Sergey M. Noskov

Translation into English – Veniamin V. Banko

Material analysis – Anna N. Arefeva

Statistical processing – Anna N. Arefeva

Editing – Anna N. Arefeva, Veniamin V. Banko, Sergey M. Noskov

Approval of the final version of the article – Anna N. Arefeva, Veniamin V. Banko, Mikhail O. Sadosvikh, Sergey M. Noskov

Информация об авторах:

Арефьева Анна Николаевна, медицинский научный советник, ЗАО «Фарм-Холдинг»; 198515, Россия, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34а; Anna.Arefeva@geropharm.com

Банко Вениамин Валерьевич, младший медицинский научный советник, ЗАО «Фарм-Холдинг»; 198515, Россия, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34а; Veniamin.Banko@geropharm.com

Садовских Михаил Олегович, младший медицинский писатель, ЗАО «Фарм-Холдинг»; 198515, Россия, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34а; mikhail.sadosvikh@geropharm.com

Носков Сергей Михайлович, д.м.н., профессор, научный консультант, Клиническая больница №3; 150007, Россия, Ярославль, ул. Маяковского, д. 61; noskov03@gmail.com

Information about the authors:


Anna N. Arefeva, Medical Advisor, CJSC "Pharm Holding"; 34a, Svyazi St., Strelna Settlement, St Petersburg, 198515, Russia; Anna.Arefeva@geropharm.com

Veniamin V. Banko, Junior Medical Advisor, CJSC "Pharm Holding"; 34a, Svyazi St., Strelna Settlement, St Petersburg, 198515, Russia; Veniamin.Banko@geropharm.com

Mikhail O. Sadosvikh, Junior Medical Writer, CJSC "Pharm Holding"; 34a, Svyazi St., Strelna Settlement, St Petersburg, 198515, Russia; mikhail.sadosvikh@geropharm.com

Sergey M. Noskov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Advisor, Clinical Hospital No. 3; 61, Mayakovsky St., Yaroslavl, 150007, Russia; noskov03@gmail.com

Влияние висцерального жира на кардиореспираторный гомеостаз в зависимости от пола, возраста и наличия артериальной гипертензии

В.В. Горбань , <https://orcid.org/0000-0001-8665-6796>, gorbanvv@mail.ru

Е.В. Горбань, <https://orcid.org/0000-0002-5026-5053>, msgorban@mail.ru

В.С. Манто, <https://orcid.org/0000-0001-5601-6034>, lera.menshikh@mail.ru

О.В. Свистун, <https://orcid.org/0000-0003-2765-6328>, osvistun83@gmail.com

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

Резюме

Введение. Исследование вегетативного гомеостаза требует учета чувствительных, неинвазивных параметров многомерного амбулаторного метаболического и кардиореспираторного мониторинга, включая проведение биоимпедансометрии, исследование вариабельности ритма сердца (ВРС) и функции внешнего дыхания (ФВД).

Цель. Определить содружественные изменения показателей ВРС, ФВД в зависимости от уровня висцерального жира (ВЖ), наличия артериальной гипертензии (АГ), ассоциированные с полом, возрастом для определения мишеней профилактических воздействий.

Материалы и методы. У 215 юношей и девушек в возрасте от 18 до 30 лет и 93 мужчин и женщин с АГ в возрасте от 45 до 59 лет проведены биоимпедансометрия, мониторинг ВРС по 10-минутным записям, изучение ФВД.

Результаты и обсуждение. У молодых людей с ИМТ более 25 кг/м² высокий уровень ВЖ был ассоциирован с повышением значений LF/HF и SDANN, отражающих редукцию парасимпатической и усиление симпатической активности, а также с изменениями ФВД с уменьшением индекса Тиффно и максимального полувыдыхаемого потока (МПП). У лиц среднего возраста с АГ и ИМТ, превышавшим 25 кг/м², обнаружена прямая корреляция ВЖ с возрастом, окружностью талии, диастолическим АД, более высоким индексом напряжения (ИН) регуляции ритма сердца и выраженной симпатической активностью по параметру LF/HF. Меньшая общая ВРС, низкая парасимпатическая активность и напряженность регуляции ритма сердца у лиц с АГ была выявлена даже при промежуточном значении ВЖ.


Выводы. Изучение вегетативного гомеостаза требует учета индивидуальной динамики параметров ВРС и ФВД даже в пределах нормальных значений. Изменения ВРС, ассоциированные с промежуточным повышением ВЖ, следует контролировать с акцентом на показатели SDANN, LF/HF, ИН и вегетативный показатель, а изменения ФВД – с акцентом на индекс Тиффно и МПП.

Ключевые слова: избыточная масса тела, ожирение, вариабельность ритма сердца, короткие записи электрокардиограммы, артериальная гипертензия, молодой и второй средний возраст

Для цитирования: Горбань ВВ, Горбань ЕВ, Манто ВС, Свистун ОВ. Влияние висцерального жира на кардиореспираторный гомеостаз в зависимости от пола, возраста и наличия артериальной гипертензии. *Медицинский совет*. 2023;17(16):84–91. <https://doi.org/10.21518/ms2023-304>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Influence of visceral fat on cardio-respiratory homeostasis depending on sex, age and presence of arterial hypertension

Vitaly V. Gorban , <https://orcid.org/0000-0001-8665-6796>, gorbanvv@mail.ru

Elena V. Gorban, <https://orcid.org/0000-0002-5026-5053>, msgorban@mail.ru

Valeria S. Manto, <https://orcid.org/0000-0001-5601-6034>, lera.menshikh@mail.ru

Olesya V. Svistun, <https://orcid.org/0000-0003-2765-6328>, osvistun83@gmail.com

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

Abstract

Introduction. The study of vegetative homeostasis requires the accounting of sensitive, non-invasive parameters of multidimensional ambulatory metabolic and cardiorespiratory monitoring, including bioimpedansometry, heart rate variability (HRV) and respiratory function (RF).

Aim. To determine concomitant changes in HRV, RF, depending on the level of visceral fat (VF) and the presence of arterial hypertension (AH), associated with gender, age to determine the targets of preventive effects.

Materials and methods. 215 boys and girls aged 18 to 30 years and 93 men and women with hypertension aged 45 to 59 years underwent, bioimpedansometry, HRV monitoring using ten-minute recordings, and the study of respiratory function.

Results and discussion. In young people with a BMI over 25 kg/m², a high level of HF was associated with an increase in LF/HF and SDANN values, which reflected a reduction in parasympathetic activity and an increase in sympathetic activity, as well as changes in RF with a decrease in the Tiffno index and maximum half-expiratory flow (MHF). In middle-aged individuals with AH and BMI exceeding 25 kg/m², a direct correlation was found between the value of VF and age, waist circumference, diastolic blood pressure, with a higher stress index of cardiac rhythm regulation and more pronounced sympathetic activity in terms of the LF/HF parameter. A lower total HRV, low parasympathetic activity and tension in the regulation of the heart rhythm in persons with AH were detected even with an intermediate value of VF.

Conclusions. The study of autonomic homeostasis required the accounting of the individual dynamics of the parameters of HRV and the RF even within normal values. Changes in HRV associated with an intermediate increase in VF should be monitored with an emphasis on SDANN, LF/HF, stress index and vegetative index, and changes in RF – with an emphasis on the Tiffno index and MHF.

Keywords: overweight, obesity, heart rate variability, short electrocardiogram recordings, arterial hypertension, young and second middle age

For citation: Gorban VV, Gorban EV, Manto VS, Svistun OV. Influence of visceral fat on cardio-respiratory homeostasis depending on sex, age and presence of arterial hypertension. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(16):84–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-304>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия избыточной массы тела и ожирения у лиц обоего пола и в любом возрасте, достигающая 30–40% [1–3], влечет за собой риск многих хронических неинфекционных заболеваний и их осложнений [4]. Сопровождаясь нарушением метаболического гомеостаза, увеличенный индекс массы тела (ИМТ) является одним из главных факторов развития артериальной гипертензии (АГ), самого частого заболевания на поликлиническом приеме [1, 2, 5]. Проблема взаимно отягощающей синтропии АГ и ожирения актуализирует выявление кардиореспираторных изменений вегетативной нервной системы (ВНС) на амбулаторном этапе [4]. Известно, что для регулирования и поддержания вегетативного гомеостаза решающее значение имеет динамический антагонизм симпатической (СНС) и парасимпатической нервной системы (ПНС) [6]. Учитывая ранее опубликованные исследования, очевидным обоснованием для изучения нарушений функции ВНС является проведение достаточно информативной амбулаторной записи вариабельности ритма сердца (ВРС) на коротких интервалах [7] для выявления контрольных параметров превентивных терапевтических воздействий [8, 9].

Ранее проведенными исследованиями параметров SDNN, RMSSD, pNN (50) и ВП у лиц с АГ было доказано уменьшение общей ВРС [10, 11]. Было определено, что синтропия ожирения и АГ характеризуется повышенной симпатической активностью [12], связанной с увеличением ИМТ [13]. Однако направленность изменений параметров ВРС у пациентов с АГ и повышенным ИМТ не является окончательно выясненной и только в немногих работах показатели вегетативного дисбаланса дифференцированно сопоставлены с отдельными параметрами композитного состава, в том числе со степенью висцерального ожирения [8, 11, 14]. Необходимо подчеркнуть доступность применения методики исследования ВРС на коротких интервалах и ее недооцененное практическое применение. Поэтому актуальным является применение

оптимально чувствительных и малоинвазивных методов исследования кардиореспираторного и метаболического гомеостаза на амбулаторном приеме [7, 15, 16].

Исходя из современного тренда установления диагноза в месте первичного оказания медицинской помощи для пациентов с АГ с коморбидным ожирением, актуальным является обоснование комплексного обследования, включающего исследование ВРС, композитного состава тела человека, а также функций внешнего дыхания [17, 18].

Цель – определить взаимосвязанные изменения параметров вариабельности ритма сердца, функции внешнего дыхания в зависимости от уровня висцерального жира (ВЖ) и наличия АГ, ассоциированных с полом и возрастом для определения мишеней лечебно-профилактических воздействий на поликлиническом этапе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование согласуется с НИОКР кафедры поликлинической терапии и было осуществлено на площадках Кубанского государственного медицинского университета и медицинских организаций, являющихся базами практической подготовки студентов и ординаторов, с одобрением этического комитета и соблюдением канонів Хельсинкской Декларации в период с 2019 по 2022 г.

Проведено обследование 308 пациентов в 2 группах:

- 1-я – 215 молодых пациентов (106 юношей и 109 девушек) в возрасте от 18 до 30 лет, у которых был проведен сопоставительный анализ показателей ВЖ и ВРС; у 135 молодых людей в этой группе (52 юноши и 83 девушки) сравнительное исследование было дополнено определением ФВД;

- 2-я – 93 пациента с АГ (36 мужчин и 57 женщин) со средним возрастом 55,1 ± 1,3 года, у которых была изучена связь параметров ВЖ и ВРС.

Контрольная группа состояла из 10 пациентов без доказанной соматической патологии со средним

возрастом $47,9 \pm 5,9$ года, с ИМТ менее 25 кг/м^2 , систолическим артериальным давлением (САД) – менее 140 мм рт. ст. , диастолическим (ДАД) – ниже 90 мм рт. ст.

Критерии включения: молодые нормотоники в возрасте от 18 до 30 лет; лица среднего возраста от 45 до 59 лет (2-й средний возраст по критериям ВОЗ) с ГБ 1-й и 2-й стадиями, АГ 1-й и 2-й степеней.

Критерии исключения: для молодых людей – возраст менее 18 лет или более 30 лет, наличие АГ, а также беременности и лактации у женщин; для лиц среднего возраста – менее 45 лет и больше 59 лет, прием лекарственных препаратов в день обследования, наличие вторичной АГ; для всех возрастных групп – наличие нарушений синусового ритма, хронической сердечной недостаточности, поражения вегетативной нервной системы, инфекционной, бронхолегочной, эндокринной и онкологической патологии.

Методы обследования включали анкетирование, антропометрию, измерение артериального давления (АД), биоимпедансометрию, холтеровское мониторирование ВРС, изучение ФВД. Диагноз ГБ был верифицирован результатами клинко-инструментальных и лабораторных исследований. Для измерения АД использовали тонометр OMRON i-Q142. Проводили по 2 измерения АД на обеих руках с 3-минутным интервалом. При разнице АД больше 10 мм рт. ст. проводили третье измерение. Наименьшее из 3 считалось итоговым. Антропометрия включала измерение окружности талии (ОТ) и расчет ИМТ ($\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$). Композитный состав тела определяли при помощи биоимпедансометра «Tanita BC-418» с расчетом общего жира (ОЖ), туловищного жира (ТЖ), ВЖ (в норме – не более 9 усл. ед.).

При мониторинговании ЭКГ по 10-минутным записям использовали аппарат «BTL-08 ECG HOLTER H100» и компьютерную программу анализа ЭКГ – BTL CardioPoint-Holter. Модифицированными отведениями электродов были V_1 , V_2 и V_5 . Учитывали 5 временных (1–5) и 1 спектральный (6-й) параметры ВРС: 1-й – SDNN (мс), стандартная девиация от усредненного значения всех R-R интервалов; 2-й – SDANN (мс), стандартная девиация от усредненного значения интервалов R-R на 5-минутных отрезках; 3-й – RMSSD (мс), среднее квадратичное различие между продолжительностью соседних интервалов R-R; 4-й – pNN(50) (%), доля соседних кардиоинтервалов с различием более 50 мс от общего их количества; 5-й – TI, триангулярный индекс; 6-й – LF/HF (ед.), отношение низкочастотного к высокочастотному компоненту спектра. В качестве интегральных показателей регуляции ВНС использовали индекс напряжения (ИН = $\text{АМо}(\%) / (2\text{Мо}(\text{с}) \times \text{BP}(\text{с}))$) [19] и вегетативный показатель (ВП = $\text{pNN50}(\%) / 10 + (100 - \text{АМо}(\%)) / 10$) [20].

При проведении статистического анализа данных исследования использовали программы Wizard-Statistics и Statistica 10.0 (USA). Тестом Колмогорова-Смирнова верифицировали нормальное распределение данных. Различия между показателями подтверждали критерием χ^2 . С помощью t-критерия Стьюдента отображали среднее значение (\bar{x}) и стандартную ошибку среднего

значения (m) с определением статистической значимости 95% доверительного порога ($p < 0,05$). Уровни ВЖ сопоставлялись со значениями АД, ФВД и ВРС с помощью тестов Манна – Уитни, Крускала – Уоллиса, однофакторного дисперсионного анализа ANOVA. Корреляционные зависимости уровней ВЖ и параметров АД, ФВД и ВРС определяли, рассчитывая коэффициенты корреляции Пирсона (r) и Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

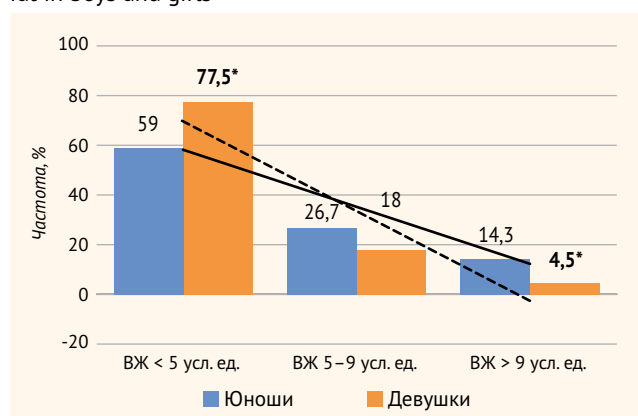
Исследование у молодых людей мужского и женского пола выявило избыточную массу тела и ожирение у 43,0%. Наличие высокого значения ВЖ у лиц с ИМТ более 25 кг/м^2 наблюдалось у 15% юношей и только у 5% девушек. В общей группе молодых людей отличие девушек от юношей состояло в наличии более высокого процентного содержания ОЖ ($28,6 \pm 0,9$ против $17,8 \pm 0,8\%$, $p < 0,001$) и ТЖ ($26,2 \pm 1,1$ против $18,5 \pm 0,9\%$, $p < 0,001$) и, наоборот, меньшего уровня ВЖ ($2,9 \pm 0,3$ против $4,6 \pm 0,4$ усл. ед., $p < 0,001$). Среди молодых людей со значением ВЖ менее 5 усл. ед. статистически значимо преобладали девушки, а среди лиц с показателем ВЖ более 5 усл. ед. – юноши. При этом частота лиц молодого возраста с повышенным значением ВЖ (более 9 усл. ед.) среди девушек была почти в 3 раза меньшей, чем среди юношей (рис. 1).

Во 2-й группе пациентов избыточная масса тела и ожирение составили 86,9% и была одинаковой у женщин и мужчин. Среди пациентов 2-й группы при высоких значениях ВЖ регистрировалось статистически значимое большее содержание общего жира и ТЖ, чем у лиц с низкими значениями ВЖ (рис. 2).

Что касается гендерных различий, то у женщин по сравнению с мужчинами наблюдались более высокие значения процентного содержания ОЖ ($38,1 \pm 0,8$ против $26,2 \pm 1,1\%$, $p < 0,001$), ТЖ ($34,7 \pm 1,0$ против $28,6 \pm 1,2\%$, $p < 0,001$), но меньшее среднее значение ВЖ ($9,4 \pm 0,5$ против $13,0 \pm 0,6$ усл. ед., $p < 0,001$), что подтверждалось и непараметрическими методами не только в отношении

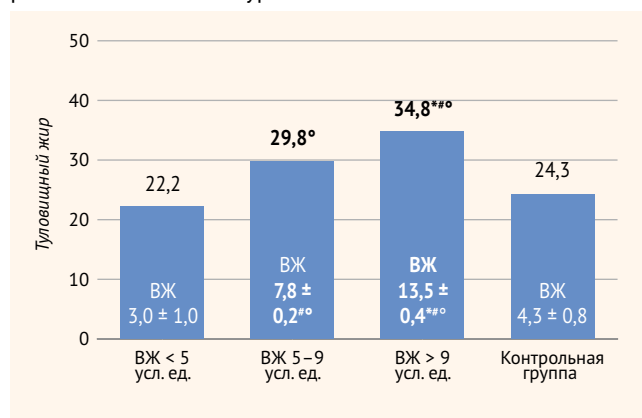
● **Рисунок 1.** Частота различных градаций висцерального жира у юношей и девушек

● **Figure 1.** The frequency of different gradations of visceral fat in boys and girls



Примечание: * $p < 0,01$ от групп юношей. Уровни ВЖ: < 5 усл. ед. – низкий, 5–9 усл. ед. – промежуточный, > 9 усл. ед. – высокий.

- **Рисунок 2.** Соотношение уровней туловищного жира и висцерального жира у пациентов среднего возраста с артериальной гипертензией
- **Figure 2.** The ratio of levels of BF and VF in middle-aged patients with arterial hypertension



Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с низким уровнем ВЖ (<5 усл. ед.), * $p < 0,05$ по сравнению с промежуточным уровнем ВЖ (5-9 усл. ед.), ° $p < 0,05$ от контрольной группы.

уровня ВЖ (t-test, $p < 0,001$; коэффициент ранговой корреляции, $p < 0,001$), но и показателя ВЖ/ТЖ (χ^2 , $p < 0,001$). У лиц женского пола чаще был выявлен промежуточный уровень ВЖ, и реже – высокий уровень ВЖ (рис. 3).

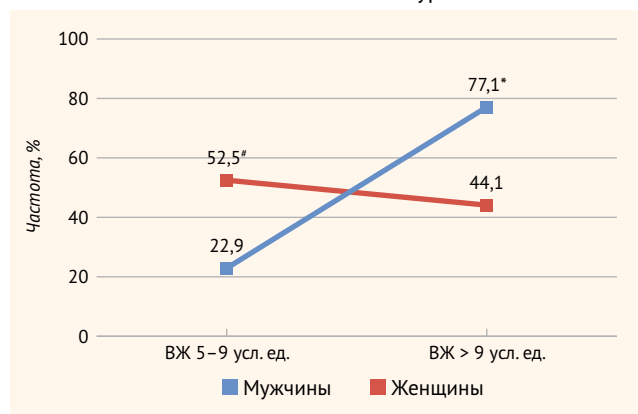
Во 2-й группе пациентов (женщин и мужчин) была обнаружена положительная корреляция ($p < 0,001$) ВЖ с такими клиническими параметрами, как возраст, ИМТ, ОТ (по коэффициенту Пирсона, ANOVA, тесту Крускала – Уоллиса), а также ДАД (коэффициент Пирсона (рис. 4); ANOVA, $p = 0,012$; тест Крускала – Уоллиса, $p = 0,006$).

Важно отметить, что у пациентов с высоким уровнем ВЖ значения ДАД были выше, чем у лиц контрольной группы и у пациентов с АГ, имеющих промежуточные значения ВЖ (рис. 5).

Небезынтересно, что у лиц среднего возраста с АГ при разных значениях ВЖ уровень систолического АД был примерно одинаковым. При этом у женщин с АГ в отличие от мужчин значения ДАД были статистически значимо меньшими ($86,1 \pm 1,3$ против $91,2 \pm 1,9$ мм рт. ст., $p = 0,019$).

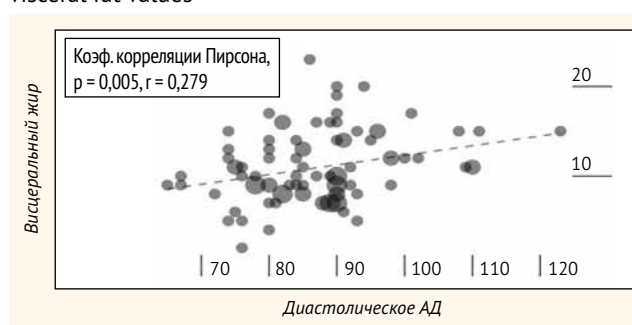
Исследование кардиовегетативного гомеостаза у молодых пациентов показало, что колебания параметров ВРС оставались в диапазоне нормальных величин. В пределах нормальных значений ВРС дисфункция ВНС была статистически значимо связана не только с высоким, но и с промежуточным уровнем ВЖ (в диапазоне 5-9 усл. ед.). У молодых пациентов при промежуточном уровне ВЖ показатель LF/HF был выше, чем с низким его уровнем ($1,07 \pm 0,08$ против $0,93 \pm 0,017$ усл. ед., $p < 0,05$), что указывало на уменьшение парасимпатической активности. Наоборот, повышение симпатической активности ВНС с преобладанием центрального контура регуляции ритма сердца над автономным у молодых людей с высоким по сравнению с низким уровнем ВЖ определялось по показателю SDANN ($31,5 \pm 5,8$ против $21,0 \pm 1,5$ мс, $p < 0,05$). Данные изменения подтверждались прямой корреляционной связью между значениями ВЖ и SDANN (коэффициент Спирмена, $p < 0,05$).

- **Рисунок 3.** Частота промежуточного и высокого уровня висцерального жира у мужчин и женщин с АГ
- **Figure 3.** The frequency of intermediate and high levels of VF in men and women with arterial hypertension

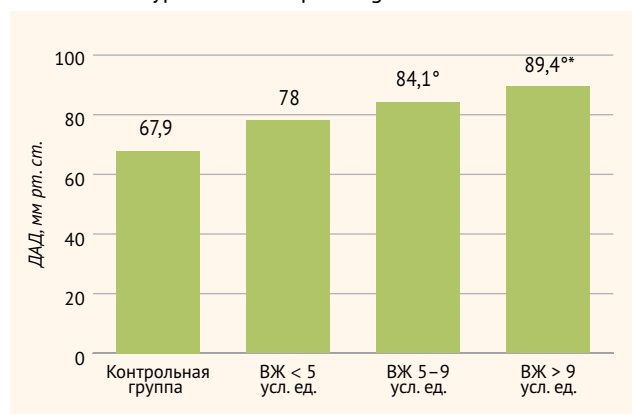


Примечание: * $p = 0,001$ от группы женщин, * $p = 0,003$ от группы мужчин.

- **Рисунок 4.** Корреляционная связь значений диастолического артериального давления и висцерального жира
- **Figure 4.** Correlation between diastolic blood pressure and visceral fat values



- **Рисунок 5.** Диастолическое артериальное давление у пациентов среднего возраста с артериальной гипертензией в зависимости от уровня висцерального жира
- **Figure 5.** Diastolic blood pressure in middle-aged patients with arterial hypertension depending on the level of visceral fat



Примечание: * $p < 0,01$ от лиц с промежуточным уровнем ВЖ (5-9 усл. ед.), ° $p < 0,01$ от контрольной группы.

У пациентов среднего возраста с АГ с промежуточным уровнем ВЖ в отличие от лиц контрольной группы наблюдались более низкие значения RMSSD, SDNN, pNN(50), ВП и, наоборот, более высокий ИН, что отражало снижение общей ВРС и парасимпатической активности ВНС (табл.).

● **Таблица.** Особенности параметров variability ритма сердца у лиц среднего возраста с артериальной гипертензией в зависимости от уровня висцерального жира

● **Table.** Features of HRV parameters in middle-aged people with arterial hypertension depending on the level of visceral fat

Показатель	Уровень ВЖ		Контрольная группа (n = 10)
	Промежуточный (5–9 усл. ед.) (n = 36)	Высокий (>9 усл. ед.) (n = 57)	
SDNN, мс	36,1 ± 2,5*	33,4 ± 2,2*	53,7 ± 6,7
RMSSD, мс	26,8 ± 2,2*	23,7 ± 2,4*	50,2 ± 7,4
pNN (50), %	8,1 ± 1,6*	4,7 ± 1,1*	26,9 ± 6,2
ВП, усл. ед.	5,5 ± 0,3*	4,9 ± 0,4*	8,9 ± 1,1
ИН, усл. ед.	158,8 ± 7,5*	171,2 ± 5,4*	45,91 ± 7,1

Примечание. * p < 0,05 по сравнению с контрольной группой.

Применение непараметрических методов статистической обработки позволило определить прямые корреляционные связи величин ВЖ со значением ИН (рис. 6А), что отражало активацию центрального контура регуляции ритма сердца и со значениями LF/HF (коэффициент корреляции Пирсона, $p = 0,027$), АМо (коэффициент корреляции Пирсона, $p = 0,007$) и SDANN (рис. 6В), что доказывало повышение симпатической активности. В то же время обратная корреляция ВЖ со значениями SDNN (коэффициент корреляции Пирсона, $p = 0,028$, $r = -0,230$; ANOVA, $p = 0,223$), ВП (коэффициент корреляции Пирсона, $p = 0,027$, $r = -0,229$; тест Крускала – Уоллиса, $p = 0,040$; ANOVA, $p = 0,028$) и Т1 (коэффициент корреляции Пирсона, $p = 0,004$, $r = -0,299$; ANOVA, $p = 0,025$; тест

Крускала – Уоллиса, $p = 0,023$) доказывала факт снижения парасимпатического тонуса.

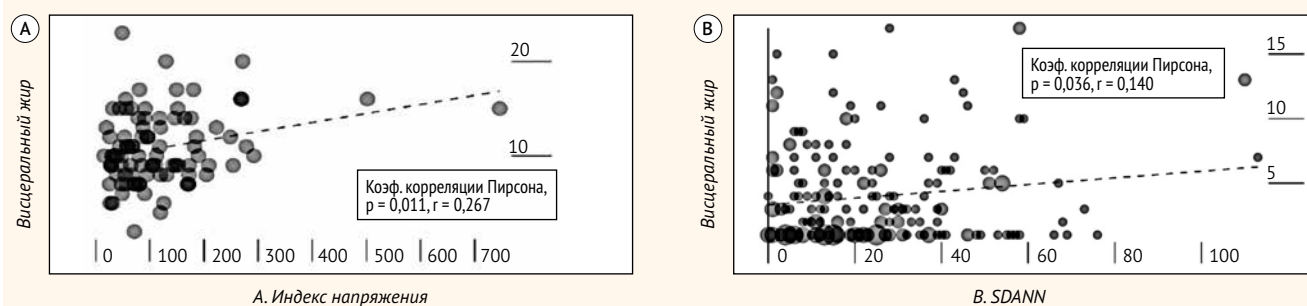
Исследование связи уровней ВЖ со значениями параметров ФВД показало статистически значимые отрицательные корреляции уровня ВЖ как с индексом Тиффно (рис. 7А), так и с максимальным полувыдыхаемым потоком (МПП) (рис. 7В).

Проведение сопоставительного анализа показателей ВРС и ФВД с использованием корреляции Пирсона позволило определить прямые корреляционные связи между параметрами SDANN и ОФВ₁ ($p = 0,011$), SDANN и ЖЕЛ ($p = 0,005$), SDNN и ЖЕЛ ($p = 0,046$), а также между показателями LF/HF и ЖЕЛ ($p = 0,013$), LF/HF и МПП ($p = 0,024$), что указывало на превалирование активности СНС.

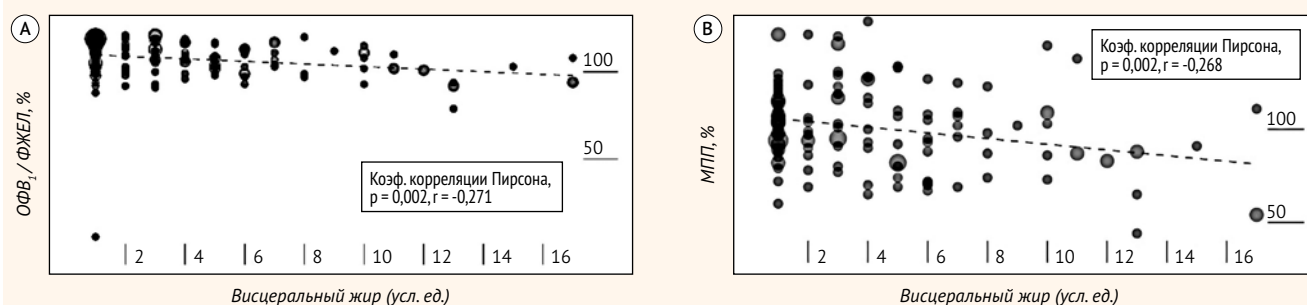
ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам нашего исследования у группы молодых людей с ИМТ более 25 кг/м² высокий уровень ВЖ наблюдался у 17% юношей и 5% девушек. Важно отметить, что у молодых людей опережающий рост ВЖ по сравнению с ТЖ позволяет предложить градацию висцерального ожирения с выделением низкого (менее 5 усл. ед.), промежуточного (в диапазоне 5–9 усл. ед.) и высокого (более 9 усл. ед.) уровней ВЖ, что необходимо для актуализации профилактической направленности первичной медико-санитарной помощи. Интересно, что среди молодых людей только у юношей с ожирением был более высокий уровень САД, а возрастание уровня ВЖ у юношей вне зависимости от значений ИМТ сопровождалось увеличением

● **Рисунок 6.** Корреляционная связь уровня висцерального жира со значениями индекса напряжения (А) и параметра SDANN (В)
● **Figure 6.** Correlation between the level of visceral fat and the values of the stress index (А) and SDANN parameter (В)



● **Рисунок 7.** Корреляционная связь уровня висцерального жира со значениями ОФВ₁/ФЖЕЛ (А) и максимальным полувыдыхаемым потоком (В)
● **Figure 7.** Correlation between the level of visceral fat and the values of FEV₁/FVC (А) and maximum half-expired flow (В)



цифр как САД, так и ДАД, что находило отражение в наших ранних исследованиях [15].

У лиц молодого возраста с ИМТ больше 25 кг/м² повышение уровня ВЖ значимо сопрягалось со снижением парасимпатической и повышением симпатической активности ВНС, исходя из показателей LF/HF и SDANN. Аналогичные проявления симпато-вагального дисбаланса с подтверждением высокой чувствительности маркера LF/HF у лиц с ИМТ более 25 кг/м² отражены в работе K. Chintala et al. [14]. При этом анализ ВРС с акцентом на соотношение LF/HF был обоснованно показан для контроля проводимого лекарственного воздействия [8]. В целом наше исследование согласуется с исследованиями, демонстрирующими более активное участие ВЖ, чем общей жировой массы, в снижении показателей ВРС, особенно у субъектов с ИМТ выше 25,0 кг/м² [21, 22], а также у женщин в возрасте до 40 лет, не страдающих ожирением, без АГ и других сопутствующих заболеваний [23].

В заключение мы предполагаем, что у молодых людей с нормальным АД отрицательное влияние на ВНС в основном обусловлено ВЖ. Несмотря на то что лежащие в основе этого влияния механизмы еще предстоит выявить, эти данные можно использовать в качестве отправной точки для определения неинвазивных маркеров состояния ВНС для клинического и нутритивного применения [24].

В нашей работе у пациентов средней возрастной группы с АГ избыточная масса тела и ожирение обнаружены у 87,3% пациентов, что согласуется с данными других авторов [2]. Гендерные различия у пациентов с АГ характеризовались у мужчин по сравнению с женщинами более высокими значениями ВЖ. Такая тенденция обнаруживалась также в исследовании с участием лиц молодого возраста [15]. В средней возрастной группе преобладание частоты промежуточного уровня ВЖ наблюдалось у женщин, а повышенного уровня ВЖ – у мужчин. Исследованию связи уровня ВЖ и выраженности АГ посвящены лишь единичные работы [9]. В нашем исследовании у пациентов среднего возраста с АГ и примерно равной частотой промежуточного (41,5%) и высокого уровней ВЖ (56,4%) была выявлена прямая связь значений ВЖ и возраста. Это нашло отражение в результатах исследований, которые подтверждали связь ВЖ с величинами ИМТ, ОТ и АД [4, 9], в том числе с величиной ДАД [25]. Стоит быть отмеченной обнаруженная нами прямая связь величин ДАД и ВЖ среди пациентов с АГ и с промежуточным уровнем ВЖ (35 усл. ед.). При этом более высокие значения ДАД были выявлены у мужчин по сравнению с женщинами, что подтверждается публикациями других авторов [26, 27].

По нашим данным, у лиц среднего возраста с АГ не только с высокой, но и с промежуточной градацией ВЖ, было определено снижение парасимпатической активности (по значениям LF/HF, SDNN, TI и ВП), уменьшение общей ВРС и повышение симпатической активности (по значению ИН), что не противоречит мнению об ИН как высокочувствительном индикаторе тонуса

симпатического отдела ВНС [19], в то время как ВП отражает общую и парасимпатическую активность на ритм сердца [20]. Снижение общей ВРС и парасимпатического тонуса отражено и в других исследованиях, но у молодых людей [14, 15]. Наши данные о снижении парасимпатического тонуса при повышении уровня ВЖ (по значениям SDNN и TI) сопрягаются с данными исследований об аналогичном влиянии ожирения на ВРС, но без учета воздействия конкретных показателей композитного состава [28]. Определенная нами с применением непараметрических показателей связь уровня ВЖ с уменьшением общей ВРС (по увеличению ИН), но с активацией симпатического тонуса (по повышению SDANN, LF/HF, ИН и АМо) согласуется с данными других авторитетных исследований [9, 27].

Факторами, искажающими данные ВРС, являются респираторные нарушения, учет которых особенно важен [29]. В нашей работе при анализе показателей ФВД были обнаружены более низкие величины индекса Тиффно и максимального полувыдыхаемого потока у молодых людей с более высокими значениями ВЖ. При этом прямая связь параметра SDANN с уровнем ВЖ отражала превалирование симпатической активности. Важно отметить, что параметр SDANN не обладает дополнительной полезной информацией по отношению к SDNN, который считается золотым стандартом при стратификации риска заболеваемости. При изучении связи ФВД с показателями ВРС была найдена прямая корреляция между параметрами SDANN и ОФВ₀, SDANN и ЖЕЛ, SDNN и ЖЕЛ, а также между показателями LF/HF и ЖЕЛ, LF/HF и МПП, что отражало повышение активности СНС. Вышеизложенное обосновывает еще и необходимость анализа ВРС при проведении кардиореспираторной реабилитации, включая постковидную [30].

ВЫВОДЫ

У молодых людей немедикаментозную коррекцию ожирения следует проводить под контролем параметров ВРС, уровня ВЖ, акцентируя внимание на состоянии общей ВРС, симпатической и парасимпатической активности с обязательным анализом показателей LF/HF и SDANN, ИН и ВП. Кардиореспираторный гомеостаз у лиц молодого возраста при увеличении ВЖ характеризуется изменениями ФВД с уменьшением индекса Тиффно и МПП, а также усилением автономного контура регуляции ВНС по показателю SDANN.

У пациентов среднего возраста обоих полов с АГ при наличии значительной распространенности промежуточного и высокого уровней ВЖ, женщины отличаются от мужчин меньшей частотой высокого уровня ВЖ. Уровень ВЖ отражает прямую связь с ОТ, ИМТ, возрастом, а также с ДАД. На симпатическую активацию ВНС указывали прямые корреляции показателей ВЖ с LF/HF и АМо, а на активацию центрального контура регуляции ритма сердца – положительная корреляция ВЖ с ИН. Понижение парасимпатической активности подтверждала отрицательная корреляционная связь ВЖ с SDNN,

ВП с ТЛ. Наличие промежуточного и высокого уровней ВЖ в отличие от его низких значений характеризовалось не только снижением ВРС и парасимпатической активности ВНС, но и большей степенью вовлечения центрального контура и напряженности регуляции ритма сердца.

У амбулаторных пациентов с избыточной массой тела, а также с АГ для диагностики нарушений вегетативного

кардиореспираторного гомеостаза необходимо комплексное исследование, включающее ВРС на коротких записях, биоимпедансометрию с контролем высокого и промежуточного уровней ВЖ, а также ФВД с акцентом на определение МПП и индекса Тиффно.



Поступила / Received 15.08.2023

Поступила после рецензирования / Revised 06.09.2023

Принята в печать / Accepted 11.09.2023

Список литературы / References

1. Ерина АМ, Ротарь ОП, Солнцев ВН, Шальнова СА, Деев АД, Баранова ЕИ и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации – важность выбора критериев диагностики. *Кардиология*. 2019;59(6):5–11. <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.6.2595>.
2. Erina AM, Rotar OP, Solntsev VN, Shalnova SA, Deev AD, Baranova EI et al. Epidemiology of Arterial Hypertension in Russian Federation – Importance of Choice of Criteria of Diagnosis. *Kardiologiya*. 2019;59(6):5–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.6.2595>.
3. Лескова ИВ, Ершова ЕВ, Никитина ЕА, Красниковский ВЯ, Ершова ЮА, Адамская ЛВ. Ожирение в России: современный взгляд под углом социальных проблем. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(1):20–26. <https://doi.org/10.14341/omet9988>.
4. Leskova IV, Ershova EV, Nikitina EA, Krasnikovskiy VY, Ershova YUA, Adamskaya LV. Obesity in Russia: modern view in the light of a social problems. *Obesity and Metabolism*. 2019;16(1):20–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet9988>.
5. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957–980. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1).
6. Андреевская МВ, Железнова ЕА, Жернакова ЮВ, Чазова ИЕ, Шария МА, Блинова НВ и др. Оценка взаимосвязи параметров артериальной жесткости с критериями метаболического синдрома и различными жировыми депо у пациентов с абдоминальным ожирением. *Системные гипертензии*. 2020;17(4):55–62. Режим доступа: <https://www.syst-hypertension.ru/jour/article/view/617>.
7. Andreevskaya MV, Zheleznova EA, Zhernakova JV, Chazova IE, Shariia MA, Blinova N et al. Impact of metabolic syndrome parameters and different fat depots on arterial stiffness in patients with abdominal obesity. *Systemic Hypertension*. 2020;17(4):55–62. (In Russ.) Available at: <https://www.syst-hypertension.ru/jour/article/view/617>.
8. Piera-Jiménez J, Winters M, Broers E, Valero-Bover D, Habibovic M, Widdershoven JWMG. et al. Changing the Health Behavior of Patients With Cardiovascular Disease Through an Electronic Health Intervention in Three Different Countries: Cost-Effectiveness Study in the Do Cardiac Health: Advanced New Generation Ecosystem (Do CHANGE) 2 Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res*. 2020;22(7):e17351. <https://doi.org/10.2196/17351>.
9. Voss A, Schroeder R, Heitmann A, Peters A, Perz S. Short-term heart rate variability – influence of gender and age in healthy subjects. *PLoS One*. 2015;10(3):e0118308. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118308>.
10. Blons E, Arsac LM, Gilfriche P, McLeod H, Lespinet-Najib V, Grivel E, Deschodt-Arsac V. Alterations in heart-brain interactions under mild stress during a cognitive task are reflected in entropy of heart rate dynamics. *Sci Rep*. 2019;9(1):18190. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54547-7>.
11. Matsumura K. Effects of eicosapentaenoic acid on visceral fat and heart rate variability: assessment by power spectral analysis. *Cardiol*. 2007;50(4):243–251. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17987840/>.
12. Maciorowska M, Krzeński P, Wierzbowski R, Gielera G. Heart Rate Variability in Patients with Hypertension: the Effect of Metabolic Syndrome and Antihypertensive Treatment. *Cardiovasc Ther*. 2020;2020:8563135. <https://doi.org/10.1155/2020/8563135>.
13. Yugar LBT, Yugar-Toledo JC, Dinamarca N, Sedenho-Prado LG, Moreno BVD, Rubio TA et al. The Role of Heart Rate Variability (HRV) in Different Hypertensive Syndromes. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(4):785. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13040785>.
14. Горбань ВВ, Ковригина ИВ, Горбань ЕВ, Меньших ВС. Возрастные особенности вариабельности ритма сердца у больных артериальной гипертензией: влияние стресса и привычной физической активности. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(3):62–71. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2021-2-3-62-71>.
15. Gorban VV, Kovrigina IV, Gorban EV, Menshich VS. Age-related characteristics of heart rate variability in patients with arterial hypertension: the effect of stress and habitual physical activity. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(3):62–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2021-2-3-62-71>.
16. Burlacu A, Brinza C, Popa IV, Covic A, Floria M. Influencing Cardiovascular Outcomes through Heart Rate Variability Modulation: A Systematic Review. *Diagnostics*. 2021;11(12):2198. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11122198>.
17. Розанов АВ, Котовская ЮВ, Ткачева ОН. Роль активации симпатической нервной системы в патогенезе артериальной гипертензии и выборе способа лечения артериальной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2018;3(8):88–94. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2018-3-88-94>.
18. Rozanov AV, Kotovskaya YuV, Tkacheva ON. The role of activation of the sympathetic nervous system in the pathogenesis of arterial hypertension and the choice of a method for the treatment of arterial hypertension. *Eurasian Heart Journal*. 2018;3(8):88–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2018-3-88-94>.
19. Chintala KK, Krishna BH, Reddy M. Heart Rate Variability in Overweight Health Care Students: Correlation with Visceral Fat. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(1):CC06–CC08. <https://doi.org/10.7860/JCDIR/2015/12145.5434>.
20. Hoffmann B, Flatt AA, Silva LEV, Młyn'czak M, Baranowski R, Dziedzic E, Werner B, Gasior JS. A Pilot Study of the Reliability and Agreement of Heart Rate, Respiratory Rate and Short-Term Heart Rate Variability in Elite Modern Pentathlon Athletes. *Diagnostics*. 2020;10(10):0833. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10100833>.
21. Giles DA, Draper N. Heart rate variability during exercise: A comparison of artefact correction methods. *J Strength Cond Res*. 2018;32(3):726–735. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000001800>.
22. Горбань ВВ, Меньших ВС, Горбань ЕВ. Особенности вегетативной регуляции ритма сердца в зависимости от композитного состава тела у лиц молодого возраста. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(1):76–82. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2021-2-1-76-82>.
23. Gorban VV, Menshich VS, Gorban EV. Features of autonomic regulation of heart rate depending on the composition of the body in young people. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(1):76–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2021-2-1-76-82>.
24. Gasior JS, Sacha J, Pawłowski M, Zieliński J, Jelen PJ, Tomik A et al. Normative Values for Heart Rate Variability Parameters in School-Aged Children: Simple Approach Considering Differences in Average Heart Rate. *Front Physiol*. 2018;9(1495). <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01495>.
25. Баяевский РМ, Иванов ГТ. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2001;3(3):108–127. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25990135>.
26. Bayevsky RM, Ivanov GG. Cardiac rhythm variability: the theoretical aspects and the opportunities of clinical application. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2001;3(3):108–127. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25990135>.
27. Бань АС, Загородный ГМ. Вегетативный показатель для оценки вариабельности ритма сердца спортсменов. *Медицинский журнал*. 2010;4(4):127–130. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21039212>.
28. Ban AS, Zagorodny GM. Vegetative indicator for assessing the heart rate variability of athletes. *Medical Journal*. 2010;4(4):127–130. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21039212>.
29. Yadav RL, Yadav PK, Yadav LK, Agrawal K, Sah SK, Islam MN. Association between obesity and heart rate variability indicators: an intuition toward cardiac autonomic alteration – a risk of CVD. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017;10(5):57–64. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S125935>.
30. Rastović M, Srdić-Galić B, Barak O, Stokić E. Association between anthropometric measures of regional fat mass and heart rate variability in obese women. *Nutr Diet*. 2017;74(1):51–60. <https://doi.org/10.1111/1747-0080.12280>.
31. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health*. 2017;5(258). <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258>.
32. Triggiani AI, Valenzano A, Trimigno V, Di Palma A, Moscatelli F, Cibelli G, Messina G. Heart rate variability reduction is related to a high amount of visceral adiposity in healthy young women. *PLoS ONE*. 2019;14(9):e0223058. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223058>.
33. Сименора СС, Сизова ЖМ. Роль немедикаментозных методов повышения приверженности к лечению больных артериальной гипертензией в условиях поликлиники. *Медицинский совет*. 2021;21(2):16–25. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-16-25>.

- Simenyura SS, Sizova ZhM. The role of non-drug methods of increasing adherence to the treatment of patients with arterial hypertension in a polyclinic. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(21-2):16–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-16-25>.
26. Archana, Agarwal P. Assessment of Heart Rate Variability in Hypertensive Patients. *Asian J Med Res*. 2019;8(3):1–3. <https://doi.org/10.21276/ajmr.2019.8.3.PH1>.
27. Смоляков ЮН, Кузник БИ, Гусева ЕС, Давыдов СО. Вариабельность сердечного ритма у женщин, страдающих гипертонической болезнью, под воздействием регулярной умеренной физической нагрузки. *Системные гипертензии*. 2019;16(4):61–64. Режим доступа: <https://www.syst-hypertension.ru/jour/article/view/600>. Smolyakov YN, Kuznik BI, Guseva ES, Davydov SO. Heart rate variability in women with essential hypertension under exposure of regular moderate physical training. *Systemic Hypertension*. 2019;16(4):61–64. (In Russ.) Available at: <https://www.syst-hypertension.ru/jour/article/view/600>.
28. Daniele N, Tesaro M, Mascali A, Rovella V, Scuteri A. Lower Heart Rate Variability Is Associated with Lower Pulse Pressure Amplification: Role of Obesity. *Pulse*. 2018;5(1–4):99–105. <https://doi.org/10.1159/000479701>.
29. Шальнова СА, Максимов СА, Баланова ЮА, Евстифеева СЕ, Имаева АЭ, Капустина АВ и др. Приверженность к здоровому образу жизни в российской популяции в зависимости от социально-демографических характеристик населения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(2):33–41. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2452>. Shalnova SA, Maksimov SA, Balanova YuA, Evstifeeva SE, Imaeva AE, Kapustina AV et al. Adherence to a healthy lifestyle of the Russian population depending on the socio-demographics. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2020;19(2):33–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2452>.
30. Natarajan A, Su H-W, Heneghan C, Blunt L, O'Connor C, Niehaus L. Measurement of respiratory rate using wearable devices and applications to COVID-19 detection. *NPJ Digit Med*. 2021;4(1):136. <https://doi.org/10.1038/s41746-021-00493-6>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – В.В. Горбань, Е.В. Горбань, В.С. Манто
Сбор и обработка материала – Е.В. Горбань, В.С. Манто, О.В. Свистун
Статистическая обработка данных – Е.В. Горбань, В.С. Манто, В.В. Горбань, О.В. Свистун
Написание текста – В.В. Горбань, В.С. Манто, Е.В. Горбань
Редактирование – В.В. Горбань

Contribution of authors:

Study concept and design – Vitaly V. Gorban, Elena V. Gorban, Valeria S. Manto
Collection and processing of material – Elena V. Gorban, Valeria S. Manto, Olesya V. Svistun
Statistical processing – Elena V. Gorban, Valeria S. Manto, Vitaly V. Gorban, Olesya V. Svistun
Text development – Vitaly V. Gorban, Valeria S. Manto, Elena V. Gorban
Editing – Vitaly V. Gorban

Информация об авторах:

Горбань Виталий Васильевич, д.м.н., заведующий кафедрой поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейной медицины) факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; gorbanvv@mail.ru

Горбань Елена Витальевна, к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейной медицины) факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; msgorban@mail.ru

Манто Валерия Сергеевна, аспирант кафедры поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейной медицины) факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; lera.menshikh@mail.ru

Свистун Олеся Владимировна, ассистент кафедры поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейной медицины) факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; osvistun83@gmail.com

Information about the authors:

Vitaly V. Gorban, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Polyclinic Therapy with Course of General Medical Practice (Family Medicine) of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 3500063, Russia; gorbanvv@mail.ru

Elena V. Gorban, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Polyclinic Therapy with Course of General Medical Practice (Family Medicine) of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 3500063, Russia; msgorban@mail.ru

Valeria S. Manto, Postgraduate of the Department of Polyclinic Therapy with Course of General Medical Practice (Family Medicine) of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 3500063, Russia; lera.menshikh@mail.ru

Olesya V. Svistun, Assistant of the Department of Polyclinic Therapy with Course of General Medical Practice (Family Medicine) of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 3500063, Russia; osvistun83@gmail.com

Амиодарон-индуцированное поражение кожи: в фокусе синдром синего человека

Д.И. Трухан, <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>, dmitry_trukhan@mail.ru

Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

Резюме

Амиодарон используется в клинической практике с 1964 г. В европейских рекомендациях 2020 г. отмечается, что амиодарон рекомендуется для длительного контроля ритма у всех пациентов с фибрилляцией предсердий. Однако из-за его экстракардиальной токсичности в первую очередь следует рассматривать другие антиаритмические препараты. Проведен поиск в информационных базах данных описаний амиодарон-индуцированного синдрома синего человека. Его патогенез связан с ускоренным физиологическим старением клеток дермы, приводящим к накоплению липофусцина в лизосомах, или непосредственным накоплением амиодарона и его метаболитов в коже. В рамках обзора приведены краткие описания найденных 32 клинических наблюдений синдрома синего человека. Большинство публикаций относится к различным странам Европы и США, что позволяет предполагать, что этот синдром чаще развивается у лиц европеоидной расы. Этот синдром чаще встречается у лиц старше 60 лет, среди пациентов преобладают мужчины. Развитию синдрома синего человека предшествует длительный прием амиодарона и достижение определенной кумулятивной дозы. После отмены амиодарона отмечается постепенное улучшение в течение 1 года и более. При наличии синдрома синего человека часто выявляются и другие побочные эффекты амиодарона. Большинство публикаций с описанием синдрома синего человека принадлежит кардиологам и дерматологам. С учетом многообразия побочных эффектов амиодарона с изменением окраски кожи сине-серого цвета могут столкнуться пульмонологи, эндокринологи, неврологи, офтальмологи, гастроэнтерологи и врачи других специальностей.

Ключевые слова: амиодарон, побочные эффекты, фоточувствительность, синдром синего человека, эпидемиология, патогенез, клиника, кардиология, дерматология

Для цитирования: Трухан ДИ. Амиодарон-индуцированное поражение кожи: в фокусе синдром синего человека. *Медицинский совет.* 2023;17(16):92–100. <https://doi.org/10.21518/ms2023-318>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Amiodarone-induced skin lesion: focus on blue man syndrome

Dmitry I. Trukhan, <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>, dmitry_trukhan@mail.ru

Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia

Abstract

Amiodarone has been used in clinical practice since 1964. The 2020 European guidelines note that amiodarone is recommended for long-term rhythm control in all patients with atrial fibrillation. However, due to its extracardiac toxicity, other antiarrhythmic drugs should be considered first. Information databases were searched for descriptions of amiodarone-induced blue man syndrome. Its pathogenesis is associated with accelerated physiological aging of dermal cells, leading to the accumulation of lipofuscin in lysosomes, or occurs as a result of the direct accumulation of amiodarone and its metabolites in the skin. As part of the review, brief descriptions of the 32 clinical cases found of the blue man syndrome are given. Most publications refer to various countries in Europe and the United States, which suggests that this syndrome develops more often in Caucasians. This syndrome is more common in people over 60 years of age, males predominate among patients. The development of the blue man syndrome is preceded by long-term use of amiodarone and the achievement of a certain cumulative dose. After the abolition of amiodarone, a gradual improvement is noted for 1 year or more. Other side effects of amiodarone are often detected in the presence of the blue man syndrome. Most publications describing the blue man syndrome belong to cardiologists and dermatologists. Given the variety of side effects of amiodarone, pulmonologists, endocrinologists, neurologists, ophthalmologists, gastroenterologists and doctors of other specialties may encounter a blue-gray skin color change.

Keywords: amiodarone, side effects, photosensitivity, blue man syndrome, epidemiology, pathogenesis, clinic, cardiology, dermatology

For citation: Trukhan DI. Amiodarone-induced skin lesion: focus on blue man syndrome. *Meditinskiy Sovet.* 2023;17(16):92–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-318>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Самый известный и самый назначаемый антиаритмический препарат амиодарон используется в Европе с 1964 г. [1–3], а с 70-х гг. прошлого века и в США [1]. В европейских рекомендациях 2020 г. [4] отмечается, что амиодарон рекомендуется для длительного контроля ритма у всех пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), в том числе и при сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса. Однако из-за его экстракардиальной токсичности в первую очередь по возможности следует рассматривать другие антиаритмические препараты. В отечественных рекомендациях 2020 г. [5] уточняется, что препарат вызывает различные внекардиальные побочные эффекты (щитовидная железа, печень, легкие, глаза), особенно при длительном применении, что делает обоснованным его назначение лишь при неэффективности или невозможности назначения других антиаритмических препаратов.

Побочные эффекты амиодарона широко обсуждаются в различных публикациях [6–8]. В *табл.* указана частота экстракардиальных и гемодинамических побочных эффектов амиодарона из обзора [6], посвященного этим побочным эффектам наиболее часто назначаемых антиаритмических препаратов: IA-класса – прокаинамида (новокаинамида), IC-класса – пропафенона, этацизина, аллапинина, III класса – амиодарона, соталола.

Частота побочных эффектов амиодарона может несколько отличаться в различных источниках. Так, микроотложения в эпителии роговицы (пигментная кератопатия) развиваются у 91–100% пациентов, принимающих амиодарон [9–11]. К типичным проблемам относится влияние амиодарона на щитовидную

● **Таблица.** Гемодинамические и экстракардиальные побочные эффекты амиодарона [6]

● **Table.** Frequency of self-monitoring of blood glucose in patients with diabetes mellitus

Неблагоприятная реакция	Случаи, %
Брадикардия	4–6
Гипотиреоз	10
Тиреотоксикоз	0,9–5
Легочная токсичность	2–17
Гепатотоксичность (гепатит, цирроз)	До 3
Корнеальные микродепозиты (пигментная кератопатия)	30–46
Зрительная нейропатия / невриты	1–2
Серо-голубая окраска кожи	6–9
Фотосенсиitivность	20–25
Периферическая нейропатия	0,3
Общее количество побочных эффектов	Менее 1 года – 25 Более 1 года – 50
Отмена препарата из-за побочных эффектов	23

железу, при этом наиболее серьезные – легочные (индуцированный амиодароном пневмонит или интерстициальный фиброз легких) [12] и печеночные [13] – недооцениваются в практике врачами, назначающими амиодарон в качестве препарата первого выбора [6]. Кроме этого, увеличивается число сообщений о развитии у пациентов DRESS-синдрома (лихорадка, сыпь, эозинофилия, аденопатия, гепатит, интерстициальная нефропатия, легочный фиброз) [6, 14] и различных дерматологических проявлений [15].

При описании активного вещества амиодарона¹ указаны следующие дерматологические реакции, связанные с приемом амиодарона: кожная сыпь, эксфолиативный дерматит, фоточувствительность, алопеция; редко – серо-голубое окрашивание кожных покровов.

Французские исследователи в ходе длительного наблюдения (3 года) за 98 французскими пациентами, которым амиодарон был назначен впервые, отметили развитие 7 эпизодов фотосенсибилизации [16]. Ученые из Чехии [17] обследовали 64 пациента, получавших амиодарон, и 32 контрольных пациента с помощью фототеста с использованием ксеноновой лампы. В группе пациентов, получавших амиодарон, у 6 (9,4%) зарегистрирована фотосенсибилизация, у 6 (9,4%) – серо-голубые гиперпигментации на лице и тыле кистей.

Британские авторы [18] отмечают, что реакции фоточувствительности, вызванные амиодароном, являются обычным явлением, однако окрашивание кожи сине-серым цветом (*blue man syndrome* – синдром синего человека) является необычным побочным эффектом амиодарона и встречается менее чем у 3% пациентов, проходящих длительную терапию препаратом. Другие авторы также указывают на развитие синдрома синего человека у 1–3% пациентов, в течение многих лет применявших амиодарон. Изменение цвета кожи чаще развивается на открытых участках тела, обычно включая лицо и шею [19, 20].

Нами проведен поиск в информационных базах данных описаний амиодарон-индуцированного синдрома синего человека. Найденные и приведенные ниже описания клинических случаев сгруппированы по географическому принципу.

СИНДРОМ СИНЕГО ЧЕЛОВЕКА В ЕВРОПЕ

Британские аритмологи [18] приводят описание пациента 73 лет, обратившегося с жалобой на прогрессирующее посинение кожи, в основном на участках, подверженных воздействию солнца, примерно через 6 лет после начала приема амиодарона. Пациент принимал 400 мг в день с общей кумулятивной дозой около 876 г через 6 лет и 2900 г к моменту его обращения (примерно 18 лет после начала приема амиодарона). Пациент имел в анамнезе стойкую мономорфную желудочковую тахикардию после перенесенного инфаркта миокарда. Пациенту было рекомендовано снижение дозы амиодарона с последующим прекращением приема препарата

¹ Описание АМИОДАРОН показания, дозировки, противопоказания активного вещества АМИОДАРОН (vidal.ru). Режим доступа: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/58>.

в дополнение к использованию солнцезащитного крема и защитной одежды. Через год после того, как пациент прекратил прием амиодарона, его кожа показала заметное улучшение.

Дерматологи из Лондона [2] сообщают о развитии у пациентки во время приема амиодарона фоточувствительности и появления аспидно-серой окраски кожи. После отмены препарата диспигментация постепенно исчезла в течение 2 лет, но фоточувствительность при этом сохранилась более 17 лет спустя.

Врачи из Ирландии [21] представили описание клинического случая 81-летнего мужчины с ФП, длительно получавшего лечение амиодароном, который поступил в отделение неотложной помощи после падения. Физическое обследование выявило сине-серые пятна на носу, щеках и лбу, связанные с продолжительным приемом амиодарона.

Турецкие кардиологи [22] отметили поражение кожи у пациента 55 лет на фоне применения амиодарона с целью профилактики мономорфной желудочковой тахикардии. После начала приема препарата пациент заметил постепенно увеличивающееся сине-серое изменение цвета кожи в течение 5 месяцев, особенно на носу, лбу и щеках. Сине-серое изменение цвета кожи усиливалось под солнечным светом. После отмены амиодарона и применения методов защиты от ультрафиолетового излучения (солнцезащитные кремы, одежда и головные уборы) сине-серое изменение цвета исчезло спустя 8 мес. после появления. Дерматологи из Трабзона (Турция) [23] представили описание клинического случая развития у женщины 61 года, принимавшей в течение длительного времени высокие дозы амиодарона, у которой одновременно были диагностированы три побочных эффекта амиодарона: сине-серое изменение цвета кожи на открытых участках тела, отложения на роговице (пигментная кератопатия) и изменения уровня гормонов щитовидной железы.

Случай псевдоцианотической синева-серой окраски кожи после длительного применения амиодарона у пожилой женщины представлен врачами клиники Лимасола (Кипр) [24]. Авторы отмечают, что изменение окраски кожи чаще происходит после длительного применения амиодарона, обычно дольше одного года, особенно у пациентов со светлой кожей и чрезмерным пребыванием на солнце. Эти изменения реверсируются, иногда не полностью, медленно после отмены препарата.

Греческие кардиологи [25] сообщили об окрашивании сине-серого цвета кожи лица у мужчины 78 лет, поступившего в кардиологическое отделение по поводу ФП. Пациент был жителем отдаленной сельской местности и лечился амиодароном в течение 5 лет, но долгое время без медицинского наблюдения. Кроме этого при поступлении лабораторные тесты показали 100-кратное повышение концентрации аминотрансфераз в сыворотке крови (АсАТ 3175 Ед/л, АлАТ 2662 Ед/л). После прекращения приема амиодарона уровни аминотрансфераз сыворотки крови вернулись к норме в течение недели. Изменение цвета кожи все еще было очевидным, но уменьшилось через 6 мес. Их коллеги [26] отметили, что

у 66-летнего мужчины, страдающего трепетанием предсердий, развилась кожная сине-серая пигментация при ежедневном приеме 600 мг амиодарона в течение 15 мес. При уменьшении дозы до 100 мг окрашивание кожи исчезло в течение 16 мес., снова появилось в течение 7 мес. после увеличения дозы до 400 мг. В дальнейшем изменение окраски кожи исчезло в течение 13 мес. при снижении дозы до 200 мг в день. Авторы предположили, что у описанного пациента существует тканевый пороговый уровень амиодарона, выше которого появляется сине-серое окрашивание кожи, а ниже – исчезает.

Венгерские врачи [27] представили описание клинического случая 63-летнего мужчины, у которого были диагностированы симптомы фиброза легких, посинение лица (синева-серый псевдоцианоз) и эпителиопатия, поражающая оба глаза. Все эти симптомы были отнесены к побочным эффектам амиодарона, который пациент постоянно принимал в течение 5 лет. Изменения со стороны щитовидной железы, которые являются наиболее частыми побочными эффектами лечения амиодароном, у пациента отсутствовали. Дерматологи из Брно (Чехия) [28] опубликовали описание 3 случаев грифельно-серой пигментации на незащищенной светлой коже у пожилых мужчин, вызванной амиодароном.

Врачи из Словении [3] сообщили о клиническом случае 84-летней пациентки, госпитализированной в связи с болью в груди для исключения инфаркта миокарда. Постоянная лекарственная терапия на амбулаторном этапе включала аторвастатин, валсартан, гидрохлоротиазид и амиодарон. Ввиду наличия выраженной голубоватой пигментации кожи, которую связали с приемом амиодарона, у пациентки были исследованы другие возможные проявления органотоксичности амиодарона и был выявлен гипертиреоз. После отмены амиодарона и проведения специфической терапии функция щитовидной железы нормализовалась.

Итальянские ученые [29] указали на появление сине-серой окраски кожи, связанной с приемом амиодарона, у 2 пациентов и отметили, что при гистологическом исследовании биоптатов выявляются желто-коричневые гранулы в ретикулярной дерме как в цитоплазме макрофагов, так и между пучками коллагена. Гистохимическое окрашивание гранул предполагает, что в гранулах присутствует пигмент липофусцин, а не меланин.

Французские ученые [30] описали клинический случай 64-летнего мужчины с III фототипом кожи, который жаловался на появление бессимптомной сине-серой гиперпигментации на открытых участках кожи, медленно развивающейся на фоне инсоляции. При этом пациент принимал амиодарон в дозе 2 таблетки по 200 мг в день 5 дней в неделю в течение 4,5 года (кумулятивная доза составила 277 г). При физикальном обследовании выявлена фотораспределенная сине-серая гиперпигментация лица и ушей, за исключением области под носом, всех век, носогубных складок, морщин, подбородочной и заушной областей. Авторы отмечают, что приведенный пример клинически, гистологически и ультраструктурно соответствует типичной амиодарон-фотораспределенной серо-голубой

гиперпигментации, которая возникла у пациента спустя 52 мес. непрерывного лечения и кумулятивной дозы 277 г.

Швейцарские кардиологи [31] в своей публикации рассмотрели клинический случай у мужчины 64 лет с сине-серым изменением цвета кожи носа, щек и над губой, в меньшей степени глубоких кожных складок. В анамнезе у пациента имелись указания на прием амиодарона в дозе 200 мг 1 раз в сут. в течение 13 лет из-за пароксизмальной формы ФП, последний год при развитии постоянной формы ФП дозировка была увеличена до 200 мг 3 раза в день. При обследовании на ЭКГ длительность интервала QT составила 560 мс. При офтальмологическом осмотре выявлено ухудшение зрения из-за отложений амиодарона на роговице. В течение 1 мес. после прекращения приема амиодарона у пациента исчезло сине-серое окрашивание кожи.

Дерматологи из Швейцарии [32] описывают появление у пациента 63 лет зудящей синева-фиолетовой пигментации лица через 2 года после приема 400 мг амиодарона ежедневно в течение 2 лет. Авторы отмечают, что в течение 24 мес. после снижения дозы амиодарона до 200 мг в сут. пигментация оставалась неизменной. Их немецкие коллеги [33] при описании клинического случая изменения окраски на участках кожи, подверженных воздействию света, у 52-летнего мужчины, указывают, что выраженность кожных изменений зависит от дозы и длительности использования амиодарона.

Детские кардиологи из Германии [34] сообщили о поражении кожи, связанном с приемом амиодарона у 13-летнего подростка мужского пола массой 31,7 кг, с врожденной аномалией Эбштейна. В связи с трепетанием предсердий пациент с 7 лет лечился амиодароном (6 мг/кг/сут). Наиболее ярко при осмотре у пациента была выражена сине-серая пигментация кожи лица. В клинической картине присутствовали и признаки амиодаронового поражения легких, подтвержденные лабораторными и инструментальными исследованиями.

СИНДРОМ СИНЕГО ЧЕЛОВЕКА В РОССИИ

В отечественной литературе найдено 3 описания синдрома синего человека. Специалисты Амурской государственной медицинской академии и Амурской областной клинической больницы (Благовещенск) [9] привели подробное описание клинического случая пациентки 60 лет, у которой за 16 лет до обращения был зарегистрирован пароксизм ФП, купированный с помощью амиодарона. В возрасте 54 лет больной был назначен амиодарон. В последующем терапия амиодароном не контролировалась, за медицинской помощью больная не обращалась, самостоятельно увеличивала дозу до 2–5 таблеток (в среднем 650 мг/сут) при учащенном сердцебиении. С 56 лет заметила появление локального изменения цвета кожи на лице в виде бабочки серо-синюшного цвета, которые пациентка маскировала при помощи грима. При осмотре на момент обращения видимые слизистые с цианотичным оттенком. На коже лица, зоны декольте определяется серо-фиолетовая пигментация кожи.

После проведенного обследования был выставлен диагноз: «хроническая интоксикация амиодароном с поражением кожи, периферической и центральной нервной системы, легких, печени; подострая восходящая моторно-сенсорная полинейропатия с периферическим тетрапарезом, преимущественно в нижних конечностях, до 2 баллов; лекарственный тремор кистей рук; лекарственный фиброзирующий альвеолит; дыхательная недостаточность I–II; лекарственный гепатит с минимальной степенью активности; дистрофия роговицы». Суммарная доза амиодарона за предшествующие обращению 6 лет составила более 1500 г. Отмена амиодарона стала возможной только после подбора альтернативной антиаритмической терапии – пропафенон 150 мг 3 раза в сут. После отмены амиодарона большинство побочных действий препарата регрессировало.

Отечественные дерматологи [35] представили описание клинического случая 64-летнего пациента, обратившегося с жалобами на высыпания на лице. Субъективные ощущения отсутствовали. Со слов пациента, высыпания появились в начале лета и усиливались с течением времени, пациент же рассматривал их как загар. Однако в осенние месяцы цвет высыпаний не изменился, в связи с чем пациент и обратился на прием к врачу-дерматологу. При сборе анамнеза обратил на себя внимание тот факт, что пациент принимает около 2 лет амиодарон 600 мг в день по поводу ФП. При осмотре на коже лица определялись пятна голубовато-серого цвета с нечеткой границей. Очаги были локализованы в области лба, щек и носа. В области подбородка, губ и височных областях высыпания были менее выражены. Пациенту было рекомендовано обратиться к кардиологу для коррекции терапии. Также назначены депигментирующий крем и солнцезащитное средство при выходе на открытые пространства.

Специалистами саратовского ГМУ имени В.И. Разумовского и саратовской Областной клинической больницы [36] приводится клиническое описание пациента 69 лет, поступившего в отделение кардиологии. В течение предшествующих поступлению 15 лет отмечает приступы сердцебиения, «перебоев» в работе сердца продолжительностью до 10–30 мин., которые купировались самостоятельно. Последние 5 лет нарушения сердечного ритма стали возникать ежедневно, увеличилась их продолжительность, что значительно ограничивало повседневную активность пациента, была выявлена ФП, в связи с чем был назначен амиодарон 400 мг/сут 5 дней в нед. За несколько месяцев до поступления после пребывания на солнце возникла гиперемия кожи лица и кистей с последующим ее побледнением и появлением пятен серовато-синего цвета на коже в области скул, носа, кистей. Был осмотрен кардиологом, амиодарон был отменен и назначен пропафенон. После этого отметил некоторое уменьшение интенсивности окраски кожных покровов. При осмотре на лице (скуловые области, нос), кистях имеется гиперпигментация кожи в виде очагов серовато-синего цвета, различной конфигурации, не зудящих, не исчезающих при надавливании. Авторы отмечают, что в представленном клиническом случае имеется

взаимосвязь между появлением гиперпигментации кожи в виде очагов серовато-синего цвета и длительным приемом амиодарона, при его отмене интенсивность окрашивания кожных покровов уменьшилась.

СИНДРОМ СИНЕГО ЧЕЛОВЕКА В АМЕРИКЕ

Американские дерматологи [1] приводят описание изменений на коже у 62-летнего пациента европейского происхождения, которому год назад был назначен пероральный прием амиодарона в дозе 800 мг/сут. При офтальмологическом обследовании спустя 1 мес. после назначения были выявлены субэпителиальные отложения на роговице, связанные с приемом амиодарона. Дозу амиодарона постепенно снижали до поддерживающего уровня 400 мг ежедневно, который был достигнут через 3 мес. Вскоре после этого пациент отметил эпизоды эритемы лица и рук после коротких периодов пребывания на солнце. Через год появилось небольшое серо-голубое (сланцево-серое, аспидно-серое) окрашивание носа и щек пациента, которое стало более заметным в течение следующего месяца. В связи с диагностикой респираторного синдрома, связанного с приемом амиодарона, препарат был отменен. Через 16 мес. после прекращения приема амиодарона серо-голубое окрашивание на открытых участках кожи еще сохранялось, но его интенсивность уменьшилась. Авторы связывают длительное сохранение пигментации с постоянным пребыванием пациента на солнце, что обусловлено его профессиональной деятельностью (водитель грузовика в Южной Калифорнии).

В публикации сотрудников Mayo Clinic (США) [37] отмечается, что у 45-летнего мужчины во время терапии амиодароном по поводу ФП произошло выраженное сине-серое изменение цвета кожи. В связи с этим данная схема приема лекарств была отменена и использовалась длительная антикоагулянтная терапия и терапия дигоксином. Пациенту посоветовали избегать воздействия солнечных лучей на кожу и назначили отбеливающее средство. Через 18 мес. наблюдения сине-серая гиперпигментация уменьшилась. Авторы отмечают, что реакции светочувствительности на амиодарон возникают у более чем 50% пациентов, получающих длительную терапию амиодароном. При этом сине-серое изменение цвета кожи наблюдается значительно реже.

Ученые из США [38] привели историю болезни 61-летнего мужчины, которому 7 лет назад был назначен амиодарон в дозе 800 мг, затем в течение 5 лет в поддерживающей дозе 400 мг в день, потом год – 200 мг в день и затем прием препарата был прекращен. Несколько лет назад в процессе терапии у пациента появилась серо-голубая пигментация носа, губ и щек, с сохранением окраски кожи в области лба и вокруг глаз. Пациент обычно носил шляпу и солнцезащитные очки на улице. При последнем текущем осмотре пигментация спустя год после отмены препарата не изменилась.

Ученые из США и Пакистана [20] сообщили о развитии изменений цвета кожи, характерных для синдрома синего человека у мужчины 72 лет с ФП и другой

коморбидной патологией, принимавшего 200 мг амиодарона в качестве поддерживающей терапии в течение 1 года. После коррекции антиаритмической терапии и отмены амиодарона отмечена тенденция постепенного исчезновения гиперпигментации.

Кардиологи из США [19] указали на появление у пациента 77 лет на фоне длительного приема амиодарона двустороннего серовато-синего оттенка нижних конечностей – нетипичного проявления синдрома синего человека, который чаще возникает на открытых участках тела, таких как лицо и руки. Американские гериатры [39] отметили у пожилого пациента сероватое изменение цвета кожи на руках с симметричным узором, вызванное длительным приемом амиодарона.

Канадские дерматологи [40] привели описание пациентки 54 лет, обратившейся в клинику с жалобой на синеватый оттенок кожи носа в течение 6 мес. Окраска кожи в периоральной области, морщинах и складках лица была сохранена. При диаскопии у пациентки выявлены фиолетовые гранулы на измененных участках. Пациентка принимала амиодарон в течение 15 мес. в суточной дозе от 200 до 400 мг. Впервые заметила синеватую пигментацию после 9 мес. лечения. Через 17 мес. после прекращения приема амиодарона синяя пигментация у пациентки сохранялась.

В публикации бразильских стоматологов [41] описан клинический случай 71-летней пациентки с диагнозом «сердечная аритмия», у которой наблюдалась стигматизирующая серо-голубая пигментация лица и измененные уровни гормонов щитовидной железы в сыворотке, связанные с приемом амиодарона. Пациентка была отправлена на консультацию к кардиологу.

СИНДРОМ СИНЕГО ЧЕЛОВЕКА В АВСТРАЛИИ

Травматологи-ортопеды из Мельбурна [42] отметили необычное серовато-коричневое изменение цвета синовиальной оболочки при артроскопии коленного сустава у 72-летнего мужчины. У пациента также была схожая пигментация на коже ног, рук, кистей рук и лица. Выяснилось, что он принимал 400 мг амиодарона ежедневно в течение последних 7 лет. Авторы считают, что это первое сообщение о пигментации синовиальной оболочки, вызванной амиодароном.

Таким образом, в приведенных выше клинических наблюдениях содержится информация о 32 случаях развития амиодарон-индуцированного синдрома синего человека. К сожалению, не во всех случаях доступны полнотекстовые статьи, а представленные абстракты часто не содержат указаний на возраст пациента, дозы и длительность приема амиодарона. Тем не менее анализ имеющихся данных позволяет отметить ряд особенностей и характеристик синдрома синего человека.

Большинство публикаций относится к европейским странам, причем случаи описаны как в Северной Европе (Великобритания, Ирландия, относящиеся к этому региону в соответствии с классификацией ООН), так и в Южной Европе (Италия, Греция, Кипр и отнесенная

нами к этой группе стран Турция). Это позволяет предполагать, что синдром синего человека чаще развивается у лиц европеоидной расы, соответственно, имеющих I–IV фототипы кожи. Вместе с тем публикаций, описывающих синдром синего человека, из скандинавских стран мы не нашли. В американских публикациях (США, Канада, Бразилия) так же идет речь о пациентах, принадлежащих к европеоидной расе. Единичная публикация из Австралии, где инсоляция значительно превышает средние значения в Европе, России и большей части Северной Америки, может быть обусловлена широким использованием различных средств защиты от ультрафиолетового излучения (и связанного с ним повышенного риска развития рака кожи). При этом отсутствуют описания синдрома синего человека учеными из Восточной Азии (Китай, Япония), Южной Азии (Индия), африканских стран, население которых имеют V и VI фототипы кожи.

ПАТОГЕНЕЗ

Механизм формирования синдрома синего человека до настоящего времени не совсем ясен и противоречив.

Британские исследователи [18] отметили, что биопсия голубовато-серой окрашенной кожи показала наличие плотных образований, связанных с лизосомальной мембраной и сходных с липофусцином. Амидарон может ускорять нормальный клеточный аутофагоцитоз, что приводит к увеличению выработки липофусцина, который накапливается в лизосомах из-за дефицита липолитических ферментов [18, 40]. Фототоксическое повреждение объясняет изменение окраски кожи в зонах, подверженных воздействию солнца. В качестве альтернативы изменение цвета может быть вызвано отложением лекарственного средства в дермальных клетках кожи, подверженной воздействию солнца [18].

Ученые из США [43] и Канады [40] отметили, что электронно-микроскопические исследования измененной кожи выявили наличие гранул, представляющих собой замкнутые в мембрану тельца в цитоплазме эндотелиальных клеток, периваскулярных гладкомышечных клеток и дермальных макрофагах. Это согласуется с морфологией липидсодержащей лизосомы. Подобные гранулы наблюдались при диаскопии в обеих роговицах [40]. На основании этих наблюдений было высказано предположение, что эти отложения представляют собой липофусцин [19, 40, 44].

Швейцарские дерматологи считают, что пигментация амидароном вызвана индуцированным ультрафиолетовым излучением, накоплением липофусцина в дермальных макрофагах, что зависит как от суточной дозы, так и от продолжительности терапии [32]. Австрийские ученые [45] считают, что лизосомное хранилище липидоподобного материала является морфологическим субстратом для развития кожной гиперпигментации. Исследование периферических лейкоцитов у пациентов, получавших амидарон, выявило идентичные лизосомные структуры, указывающие на то, что лечение амидароном приводит к более генерализованному лизосомному накоплению липидов и амидарона, а также его метаболитов.

В своем следующем исследовании австрийские ученые [46] отметили, что амидарон вызывает фоточувствительность у 75% пациентов, получавших этот препарат. Развитие фоточувствительности зависит от общей дозы амидарона. Минимальная требуемая кумулятивная доза составляет 40 г. При обычно используемых схемах лечения амидароном фоточувствительность можно ожидать спустя 4 мес. непрерывного лечения, и она, по мнению авторов, не связана с фототипом кожи. Фоточувствительность постепенно снижается и приходит в норму через 4–12 мес. после отмены амидарона.

Связанная с приемом амидарона гиперпигментация развивается в среднем после 20 мес. непрерывного лечения амидароном и минимальной общей дозы 160 г амидарона примерно у 8% пациентов (в основном с кожей фототипа I). Световое и электронно-микроскопическое исследование подвергшейся воздействию солнца кожи пациентов с клинической фоточувствительностью и нефоточувствительностью выявляет периваскулярное воспаление даже при отсутствии клинической сыпи [46].

Американские кардиологи [47] у пациентов, получавших амидарон, изучали взаимосвязь между размером ударной дозы и концентрацией препарата, размером поддерживающей дозы и концентрацией препарата, а также кожными и легочными побочными эффектами и дозировкой препарата. Изменение окраски кожи синего цвета произошло у 19 (36%) из 53 пациентов, получавших амидарон более 17 мес., было связано с кумулятивной дозой. Напротив, возникновение легочной токсичности амидарона не было связано с продолжительностью лечения или кумулятивной дозой препарата, а было связано с величиной поддерживающей дозы амидарона.

Немецкие дерматологи [33] отмечают, что гранулы пигмента в верхнем и среднем слоях дермы (кориума) представляют собой комплексы феомеланина, липохромов и неизвестных йодсодержащих метаболитов амидарона. Поскольку отложение пигментных гранул в дерме может быть обнаружено с помощью биопсии кожи, авторы рекомендуют гистологическое исследование (окрашивание по Массон-Фонтана) биопсии кожи из области, подверженной воздействию света. Греческие ученые [25] также отмечают, что при биопсии измененных участков кожи эпидермис был без изменений, а в дерме наблюдались разбросанные агрегаты макрофагов, содержащие большое количество мелких золотисто-коричневых пигментных гранул, отрицательных по гемосидерину и меланину, с тенденцией к периваскулярной локализации. В биоптате также присутствовали отдельные гистиоциты, нагруженные гранулами, при этом не было признаков воспалительной реакции.

Американские дерматологи [43] применили электронно-зондовый анализ, который показал, что йод, присутствующий в амидароне, также обнаруживается в высоких концентрациях в этих лизосомах, что свидетельствует о том, что амидарон или один из его метаболитов содержится в этих нагруженных липидами лизосомах. Авторы отмечают, что амидарон вызывает накопление липидов, подобное тому, что наблюдается с другими катионными амфифильными соединениями, такими как

гликофинголипид, накапливающийся при болезни Фабри, и предлагают рассматривать амиодарон в качестве причины болезни накопления липидов с кожными и роговыми проявлениями, вызванной лекарственными средствами [1, 43].

Американские дерматологи [48] использовали новый метод энергодисперсионного анализа рентгеновских лучей для измерения уровня амиодарона и его основного метаболита дезэтиламиодарона в тканях, и отметили, что в пигментированной амиодароном коже концентрация препарата и метаболитов в 10 раз выше, чем в непигментированной коже.

По мнению специалистов Mayo Clinic [37], медленная скорость выведения амиодарона и высокое его поглощение жировыми тканями могут объяснить отсроченное спонтанное исчезновение кожной фоточувствительности и позднее разрешение сине-серого окрашивания кожи.

С помощью электронной микроскопии и высокоэффективной жидкостной хроматографии французские ученые [30] также выявили отложения амиодарона в образце гиперпигментированной кожи пациента. В проведенном ими исследовании электронная микроскопия не выявила пигментов липофусцина в коже. В большинстве клеток дермы (фибробластах, макрофагах, перицитах, шванновских клетках и эндотелиальных клетках) наблюдались обильные электронно-плотные гранулярные отложения, связанные с мембраной, особенно в фотооблученной коже. Высокоэффективная жидкостная хроматография подтвердила, что кожные отложения состоят из амиодарона.

Наличие отложений амиодарона в коже, с или без липофусцина, способно индуцировать серо-голубую гиперпигментацию. Эту пигментацию можно объяснить оптическим эффектом Тиндаля, при котором кожный пигмент, будь то меланин, железо или другой пигмент, воспринимается как синий, серый или сине-серый [30].

Итальянские ученые [29] отмечают, что электронная микроскопия показывает характерные интрацитоплазматические включения во многих типах клеток дермы и выделяют 6 морфологических типов:

1. электронно-прозрачные, мембраносвязанные гранулы,
2. гранулы с электронно-плотным ядром,
3. пластинчатые «миелиноподобные» гранулы,
4. гранулы с комбинацией электронно-плотных и электронно-просветляющих областей,
5. электронно-плотные мембраносвязанные гранулы,
6. электронно-плотные немембранные гранулы.

Различные размеры, структура и форма связаны со структурной и агрегатной фазами гранул. В частности, их патогенез может быть связан с действием препарата на клеточные мембраны с тесзаурисмозом, местным метаболическим повреждением, накоплением препарата в лизосомах и ускорением физиологического процесса старения клеток [29].

В одной из последних публикаций [20], посвященной вопросам патогенеза синдрома синего человека, авторами была сделана попытка объединить 2 точки зрения: патогенез синдрома синего человека может быть либо связан с ускоренным физиологическим старением клеток

дермы, приводящим к накоплению липофусцина (красящего пигмента) в лизосомах, либо возникает в результате непосредственного накопления амиодарона и его метаболитов в коже.

Продолжая анализ приведенных выше клинических наблюдений, отметим, что синдром синего человека чаще встречается у пациентов старших возрастных групп: 60–70 лет (56,7%) и старше 70 лет (26,7%), среди пациентов преобладали мужчины (78,8%).

Развитию синдрома синего человека в большинстве случаев предшествовали длительный прием амиодарона [1, 9, 18, 21, 24–26, 30–34, 36] и достижение определенной кумулятивной дозы [9, 18, 25, 26, 30, 33]. После отмены амиодарона в большинстве случаев было отмечено постепенное улучшение (чаще заключающееся в снижении интенсивности сине-серой окраски кожи) [2, 9, 18, 20, 25, 35–37], при этом временной промежуток составлял более 1 года. У одного пациента, наблюдавшегося в течение 33 мес. после отмены амиодарона, массивная гиперпигментация сине-серого цвета оказалась обратимой [46].

При проведении тщательного обследования у описанных в клинических примерах пациентов наряду с синдромом синего человека были выявлены другие побочные эффекты амиодарона [1, 3, 9, 23, 25, 27, 31]. Следует отметить, что большинство публикаций с описанием синдрома синего человека принадлежит кардиологам / аритмологам, назначающим и контролирующим лечение амиодароном, и дерматологам, к которым пациенты непосредственно обращаются с жалобами на изменение окраски кожи. В публикациях врачей других специальностей они отмечают, что их целью описания клинического случая было информирование коллег о возможности обращения пациента с синдромом синего человека в их реальной практической деятельности. В этой связи подчеркнем, что многообразие побочных эффектов амиодарона позволяет предполагать, что с изменением окраски кожи в сине-серый цвет могут столкнуться пульмонологи, эндокринологи, неврологи, офтальмологи, гастроэнтерологи и врачи других специальностей.

В ряде публикаций [9, 25] отмечается недостаточный контроль в силу разных причин за приемом пациентами амиодарона со стороны кардиологов.

Первоначальный материал для представленного обзора был собран в октябре 2020 г., когда случайно на улице был встречен бывший пациент гастроэнтерологического профиля с характерной для синдрома синего человека окраской кожи сине-серого цвета на лице. При краткой беседе выяснилось, что по поводу пароксизмальной формы фибрилляции в феврале 2020 г. ему был назначен амиодарон в дозе 200 мг. После объявления пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) пациент переехал на дачный участок, самоизолировался, ограничил общение, в том числе перестал посещать кардиолога, не ограничив при этом информационный поток из средств массовой информации. В этой связи самостоятельно увеличил дозу амиодарона до 400 мг, иногда принимал и 600 мг. В июле отметил появление сине-серой окраски кожи лица, стал

пользоваться широкополой шляпой, уменьшил время пребывания на солнце, но гиперпигментация полностью не исчезла. В заключение беседы пациент пообещал после окончания дачного сезона прийти на обследование, но обещания не выполнил.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно предположить, что синдром синего человека в реальной клинической практике встречается чаще, чем это отражено в медицинской литературе. В реальной

клинической практике необходимо не забывать о рекомендации, актуальной для всех пациентов, принимающих амиодарон, – избегать воздействия прямых солнечных лучей, применять защитные меры (например, применение солнцезащитного крема, ношение соответствующей одежды). Следует помнить и о других возможных побочных эффектах амиодарона, которые требуют соответствующего мониторинга в процессе лечения.



Поступила / Received 11.04.2023

Поступила после рецензирования / Revised 21.06.2023

Принята в печать / Accepted 25.08.2023

Список литературы / References

- Weiss SR, Lim HW, Curtis G. Slate-gray pigmentation of sun-exposed skin induced by amiodarone. *J Am Acad Dermatol*. 1984;11(5 Pt 1):898–900. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(84\)80479-x](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(84)80479-x).
- Yones SS, O'Donoghue NB, Palmer RA, Menage H, Hawk JLM. Persistent severe amiodarone-induced photosensitivity. *Clin Exp Dermatol*. 2005;30(5):500–502. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2005.01820.x>.
- Petreski T, Piko N, Privšek M, Zorman T, Benc S. Blue Woman Syndrome and Thyrotoxicosis in a Patient on Amiodarone. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2020;7(4):001526. https://doi.org/10.12890/2020_001526.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
- Аракелян МГ, Бокерия ЛА, Васильева ЕЮ, Голицын СП, Голухова ЕЗ, Горев МВ и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4594. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>.
- Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, Golitsyn SP, Golukhova EZ, Gorev MV et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>.
- Тарасов АВ. Вопросы безопасности антиаритмической терапии. *Consilium Medicum*. 2014;16(10):44–49. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22441950>.
- Tarasov AV. Safety issues of antiarrhythmic therapy. *Consilium Medicum*. 2014;16(10):44–49. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22441950>.
- Трухан ДИ. Рациональная фармакотерапия в кардиологии сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности. *Справочник поликлинического врача*. 2015;(1):26–31. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23852842>.
- Trukhan DI. Rational pharmacotherapy in cardiology through the prism of multimorbidity and drug safety. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2015;(1):26–31. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23852842>.
- Трухан ДИ, Коншу НВ. Рациональная фармакотерапия в клинике внутренних болезней сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности. *Справочник поликлинического врача*. 2019;(2):10–18. Режим доступа: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/spv2019/spv2019_2/ratsionalnaya-farmakoterapiya-v-klinike-vnutrennikh-bolezney-skvoz-prizmu-multimorbidnosti-i-lekarst/.
- Trukhan DI, Konshu NV. Rational pharmacotherapy in internal diseases clinic through the prism of multimorbidity and drug safety. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2019;(2):10–18. (In Russ.) Available at: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/spv2019/spv2019_2/ratsionalnaya-farmakoterapiya-v-klinike-vnutrennikh-bolezney-skvoz-prizmu-multimorbidnosti-i-lekarst/.
- Сивякова ОН, Шманова НЮ, Дулеба АП. Случай множественных побочных эффектов амиодарона. *Consilium Medicum*. 2018;20(5):71–74. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sluchay-mnozhestvennyh-pobochnykh-effektov-amiodarona>.
- Sivayakova ON, Shmanova NYU, Duleba AP. A clinical case of multiple amiodarone side effects development. *Consilium Medicum*. 2018;20(5):71–74. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sluchay-mnozhestvennyh-pobochnykh-effektov-amiodarona>.
- Трухан ДИ, Лебедев ОИ. Изменения органа зрения при заболеваниях внутренних органов. *Справочник поликлинического врача*. 2012;(9):50–57. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22599039>.
- Trukhan DI, Lebedev OI. Changes in the visual organ in internal organ diseases. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2012;(9):50–57. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22599039>.
- Трухан ДИ, Лебедев ОИ. Изменения органа зрения при заболеваниях внутренних органов (окончание). *Справочник поликлинического врача*. 2012;(12):37–40. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22599027>.
- Trukhan DI, Lebedev OI. Changes in the visual organ in internal organ diseases (ending). *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2012;(12):37–40. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22599027>.
- Горбатовский ЯА, Филимонов СН, Гайдукова НА. Два случая «амиодаронового легкого». *Клиническая медицина*. 1999;77(8):49–51. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22399221>.
- Gorbatovskiy YaA, Filimonov SN, Gaydukova NA. Two cases of amiodarone lung. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 1999;77(8):49–51. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22399221>.
- Ивашкин ВТ, Жаркова МС, Маевская МВ, Лапшин А.В. Случай тяжелого лекарственного гепатита, индуцированного длительным приемом кордарона. *Российские медицинские вести*. 2009;14(2):78–83. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13031854>.
- Ivashkin VT, Zharkova MS, Mayevskaya MV, Lapshin AV. Case of severe drug-induced hepatitis, caused by longterm cordarone intake. *Rossiyskie Meditsinskie Vesti*. 2009;14(2):78–83. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13031854>.
- 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):1–76. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.022>.
- Трухан ДИ, Викторова ИА, Багисева НВ. Изменения кожи при сердечно-сосудистых и ревматических заболеваниях. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;(7–6):988–992. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26468652>.
- Trukhan DI, Viktorova IA, Bagisheva NV. Skin changes in cardiovascular and rheumatic diseases. *International Journal of Applied and Basic Research*. 2016;(7–6):988–992. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26468652>.
- Bongard V, Marc D, Philippe V, Jean-Louis M, Maryse L-M. Incidence rate of adverse drug reactions during long-term follow-up of patients newly treated with amiodarone. *Am J Ther*. 2006;13(4):315–319. <https://doi.org/10.1097/00045391-200607000-00007>.
- Ettler K, Gregor J, Pidrmán V, Subrtová D, Nozičková M. Skin side-effects of amiodarone therapy. *Sb Ved Pr Lek Fak Karlovy Univerzity Hradci Kralove*. 1993;36(4–5):305–315. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8599073/>.
- Jolly U, Klein G. Blue man syndrome. *CMAJ*. 2016;188(8):604. <https://doi.org/10.1503/cmaj.150393>.
- Fishman TJ, Spencer S, Harrell R, Salabei JK. Amiodarone induced “Blue man syndrome”; an unusual presentation. *Heart Lung*. 2020;49(2):202–203. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlung.2019.11.005>.
- Safdar A, Ahmed T, Fatima S, Nasser MM. Amiodarone Related Skin Toxicity – The Blue Man Syndrome; a Case Report and Review of Literature. *Curr Probl Cardiol*. 2022;47(11):101315. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2022.101315>.
- Murphy RP, Canavan M. Skin Discoloration from Amiodarone. *N Engl J Med*. 2020;382(3):e5. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1906774>.
- Atıcı A, Asoğlu R, Barman HA, Şahin I. Amiodarone-related blue-gray skin discoloration. *Anatol J Cardiol*. 2019;21(5):5011–5012. <https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2019.84890>.
- Bahadır S, Apaydin R, Cobanoğlu U, Kapıcıoğlu Z, Ozoran Y, Gökçe M, Alpaly K. Amiodarone pigmentation, eye and thyroid alterations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2000;14(3):194–195. <https://doi.org/10.1046/j.1468-3083.2000.00039.x>.
- Ioannides MA, Moutiris JA, Zambartas C. A case of pseudocyanotic coloring of skin after prolonged use of amiodarone. *Int J Cardiol*. 2003;90(2–3):345–346. [https://doi.org/10.1016/s0167-5273\(02\)00568-5](https://doi.org/10.1016/s0167-5273(02)00568-5).

25. Nikolidakis S, Kyriakides ZS, Barbatis C. Images in cardiology. Blue-grey cutaneous discoloration secondary to amiodarone treatment. *Heart*. 2006;92(4):436. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.072694>.
26. Kounis NG, Frangides C, Papadaki PJ, Zavras GM, Goudevenos J. Dose-dependent appearance and disappearance of amiodarone-induced skin pigmentation. *Clin Cardiol*. 1996;19(7):592–594. <https://doi.org/10.1002/clc.4960190713>.
27. Lakatos G, Nádházi Z, Igaz P, Rácz K. The “blue man”. *Orv Hetil*. 2013;154(51):2043–2047. <https://doi.org/10.1556/OH.2013.29775>.
28. Zgazarová S, Jedlicková H, Vasků V. Skin adverse effects of amiodarone. *Vnitr Lek*. 2009;55(10):976–980. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19947243>.
29. Brazzelli V, Borroni G, Dal Tio R, Riva R, Bollati A, Rabbiosi G. Amiodarone-induced pigmentation. A histological, ultrastructural study and review of the literature. *G Ital Dermatol Venereol*. 1990;125(11):521–526. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2089004>.
30. Ammoury A, Michaud S, Paul C, Prost-Squarcioni C, Alvarez F, Lamant L et al. Photodistribution of blue-gray hyperpigmentation after amiodarone treatment: molecular characterization of amiodarone in the skin. *Arch Dermatol*. 2008;144(1):92–96. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2007.25>.
31. Enseleit F, Wyss CA, Duru F, Noll G, Ruschitzka F. Images in cardiovascular medicine. The blue man: amiodarone-induced skin discoloration. *Circulation*. 2006;113(5):e63. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.554303>.
32. Ammann R, Braathen LR. Amiodarone pigmentation. *Hautarzt*. 1996;47(12):930–931. <https://doi.org/10.1007/s001050050534>.
33. Wohlrab J, Fischer M, Stoldt G, Marsch WC. 52-year old patient with skin discoloration. *Internist (Berl)*. 2001;42(9):1256–1260. <https://doi.org/10.1007/s001080170078>.
34. Paech C, Wagner F, Suchowerskyj P, Weidenbach M. The blue child – amiodarone-induced blue-gray skin syndrome and pulmonary mass in a child. *Clin Case Rep*. 2016;4(3):276–278. <https://doi.org/10.1002/ccr3.483>.
35. Невозинская ЗА, Пирузян АЛ, Корсунская ИМ. Кожные реакции на кардиологические препараты: клинический случай. *Consilium Medicum*. 2020;22(10):80–82. <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.10.200267>.
36. Кошелева НА, Магдеева НА, Фронтасьева ВВ, Алексеева ИЛ, Федоритова МО. Амидарон-индуцированное поражение кожи: клиническое наблюдение. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2019;5(3):741–744. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42424545>.
- Amiodarone-induced skin damage: clinical observation. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2019;5(3):741–744. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42424545>.
37. Blackshear JL, Randle HW. Reversibility of blue-gray cutaneous discoloration from amiodarone. *Mayo Clin Proc*. 1991;66(7):721–726. [https://doi.org/10.1016/s0025-6196\(12\)62085-0](https://doi.org/10.1016/s0025-6196(12)62085-0).
38. Sivaram CA, Beckman KJ. Images in clinical medicine. Amiodarone – induced skin discoloration. *N Engl J Med*. 1997;337(25):1813. <https://doi.org/10.1056/NEJM199712183372505>.
39. Levine N. Grayish discoloration in symmetrical pattern on hands. Drug used for cardiac condition may produce skin problem. *Geriatrics*. 2004;59(9):32. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15461236/>.
40. Delage C, Lagacé R, Huard J. Pseudocyanotic pigmentation of the skin induced by amiodarone: a light and electron microscopic study. *Can Med Assoc J*. 1975;112(10):1205–1208. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/47784>.
41. Gonzalez-Arriagada WA, Silva AR, Vargas PA, de Almeida OP, Lopes MA. Facial pigmentation associated with amiodarone. *Gen Dent*. 2013;61(4):e15–17. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23823354/>.
42. Verma S, Hamilton S, Liew SM. Intra-Articular Pigmentation of Synovium: An Unusual Cause. *Clin Orthop Surg*. 2016;8(3):330–332. <https://doi.org/10.4055/cios.2016.8.3330>.
43. Trimble JW, Mendelson DS, Fetter BF, Ingram P, Gallagher JJ, Shelburne JD. Cutaneous pigmentation secondary to amiodarone therapy. *Arch Dermatol*. 1983;119(11):914–918. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6639112/>.
44. Vos AK, van Ramshorst AGS, Grosfeld JCM, Goossens JP. A peculiar cutaneous pigmentation from cordarone. *Dermatologica*. 1972;145(5):297–303. <https://doi.org/10.1159/000252057>.
45. Rappersberger K, Konrad K, Wieser E, Weber H, Wolff K. Morphological changes in peripheral blood cells and skin in amiodarone-treated patients. *Br J Dermatol*. 1986;114(2):189–196. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1986.tb02797.x>.
46. Rappersberger K, Hönigsmann H, Ortel B, Tanew A, Konrad K, Wolff K. Photosensitivity and hyperpigmentation in amiodarone-treated patients: incidence, time course, and recovery. *J Invest Dermatol*. 1989;93(2):201–209. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12277571>.
47. Heger JJ, Prystowsky EN, Zipes DP. Relationships between amiodarone dosage, drug concentrations, and adverse side effects. *Am Heart J*. 1983;106(4 Pt 2):931–935. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(83\)90018-2](https://doi.org/10.1016/0002-8703(83)90018-2).
48. Zachary CB, Slater DN, Holt DW, Storey GC, MacDonald DM. The pathogenesis of amiodarone – induced pigmentation and photosensitivity. *Br J Dermatol*. 1984;110(4):451–456. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1984.tb04660.x>.

Информация об авторе:

Трухан Дмитрий Иванович, д.м.н., доцент, профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12 ; dmitry_trukhan@mail.ru

Information about author:

Dmitry I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Chair of Polyclinic Therapy and Internal Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; dmitry_trukhan@mail.ru

Мочевая кислота как предиктор развития неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с артериальной гипертензией

М.Е. Стаценко[✉], <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>, mestatsenko@rambler.ru

А.М. Стрельцова, <https://orcid.org/0000-0001-9016-3011>, nastyc03@mail.ru

Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1

Резюме

Введение. В настоящее время повышение уровня мочевой кислоты (МК) рассматривается как независимый фактор риска развития неалкогольной жировой болезни печени. Оксидативный стресс, хроническое системное воспаление, инсулино-резистентность, характерные для неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), могут представлять собой возможные механизмы связи между развитием гиперурикемии и НАЖБП.

Цель. Уточнить значение и характер связи между увеличением уровня концентрации мочевой кислоты и развитием НАЖБП, а также оценить связь МК и риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и НАЖБП.

Материалы и методы. Проведено поперечное сравнительное исследование, в котором приняли участие 120 пациентов, в возрасте от 45 до 65 лет с АГ 1–2-й ст., 1–2-й стадии (с НАЖБП (FLI > 60) и без нее). При осмотре осуществляли клиническое обследование: анализ данных анамнеза, антропометрия. Также анализировали липиды, мочевую кислоту в плазме крови.

Результаты. В группе коморбидных пациентов было значимо больше больных с превышением референсных значений уровня МК в плазме крови (ОШ = 2,25; 95% ДИ 1,08–4,71). ROC-анализ показал, что при МК, равной 369,5 мкмоль/л, прогнозируется высокий риск развития НАЖБП. Индекс МК/Кр у пациентов с АГ и НАЖБП был статистически значимо выше, чем у пациентов контрольной группы. Увеличение индекса МК/Кр на 1 у.е. увеличивает шансы развития НАЖБП в 1,54 раза (95% ДИ: 1,11–2,13). Также рост концентрации уровня МК на 1 мкмоль/л повышают шансы увеличения 10-летнего риска ССО до 5,0% и более на 0,6%.

Выводы. При МК, равной 369,5 мкмоль/л, прогнозируется высокий риск развития НАЖБП в изучаемой группе. Рост индекса МК/креатинин на 1 у.е. увеличивает шансы развития НАЖБП в 1,54 раза. Кроме того, увеличение концентрации МК в плазме крови на 1 мкмоль/л повышают шансы роста 10-летнего риска ССО до 5,0% и более на 0,6% у пациентов с АГ и НАЖБП.

Ключевые слова: гиперурикемия, сердечно-сосудистый риск, FLI, индекс МК/креатинин, метаболический синдром

Благодарности. Работа была поддержана грантом молодых ученых ВолГМУ, приказ 29-КО от 02.06.2020.

Для цитирования: Стаценко МЕ, Стрельцова АМ. Мочевая кислота как предиктор развития неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с артериальной гипертензией. *Медицинский совет.* 2023;17(16):101–107. <https://doi.org/10.21518/ms2023-310>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Uric acid as a predictor of the development of non-alcoholic fatty liver disease in patients with arterial hypertension

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

Anastasia M. Streltsova, <https://orcid.org/0000-0001-9016-3011>, nastyc03@mail.ru

Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia

Abstract

Introduction. Currently, increased uric acid (UA) levels are considered an independent risk factor for the development of non-alcoholic fatty liver disease. Oxidative stress, chronic systemic inflammation, and insulin resistance characteristic of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) may represent possible mechanisms for the association between the development of hyperuricemia and NAFLD.

Aim. To clarify the meaning and nature of the relationship between an increase in the level of UA concentration and the development of NAFLD, as well as to evaluate the relationship between uric acid and the risk of cardiovascular complications in patients with hypertension and NAFLD.

Materials and methods. A cross-sectional comparative study was conducted, which involved 120 patients aged from 45 to 65 with hypertension of 1–2 degrees, 1–2 stages (with and without NAFLD (FLI > 60)). During the examination, a clinical examination was carried out: analysis of anamnesis data, anthropometry. Lipids and uric acid in blood plasma were also analyzed.

Results. In the group of comorbid patients, there were significantly more patients with excess of the reference values of UA levels in the blood plasma (OR = 2.25; 95% CI 1.08–4.71). ROC analysis showed that with an uric acid level of 369.5 $\mu\text{mol/L}$, a high risk of developing NAFLD is predicted. The UA/Cr index in patients with hypertension and NAFLD was statistically significantly higher than in patients in the control group. Increase in the MK/Kr index by 1 USD increases the chances of developing NAFLD by 1.54 times (95% CI: 1.11–2.13). Also, an increase in the concentration of sUA level by 1 $\mu\text{mol/L}$ increases the chances of an increase in the 10-year risk of cardiovascular events to 5.0% or more by 0.6%.

Conclusions. With an uric acid level of 369.5 $\mu\text{mol/L}$, a high risk of developing NAFLD in the study group is predicted. Increase in UA/creatinine index by 1 USD increases the chances of developing NAFLD by 1.54 times. In addition, an increase in the concentration of sUA in the blood plasma by 1 $\mu\text{mol/L}$ increases the chances of an increase in the 10-year risk of cardiovascular events to 5.0% or more by 0.6% in patients with hypertension and NAFLD.

Keywords: hyperuricemia, cardiovascular risk, FLI, UA/creatinine index, metabolic syndrome

Acknowledgements: The work was supported by the VolSMU Young Scientist Grant, Order 29-KO of June 02, 2020

For citation: Statsenko ME, Streltsova AM. Uric acid as a predictor of the development of non-alcoholic fatty liver disease in patients with arterial hypertension. *Meditinskiy Sovet.* 2023;17(16):101–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-310>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой самое частое хроническое заболевание печени в мире среди всех возрастных групп [1, 2]. Согласно данным литературы, 25–30% взрослого населения планеты имеют НАЖБП, и ожидается дальнейшее увеличение количества пациентов с данной патологией, что может привести к росту развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы в данной популяции больных [3].

В настоящее время часть случаев НАЖБП рассматривается как компонент метаболического синдрома (МС) – метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП), т. к. она развивается у пациентов с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа (СД 2-го типа), сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [4], но в популяции также встречаются случаи НАЖБП у пациентов без сопутствующих метаболических нарушений и ожирения [2]. До сих пор не ясна до конца роль отдельных компонентов МС в развитии и прогрессировании НАЖБП. Гиперурикемия (ГУ) (мочевая кислота (МК) > 350 (у женщин), > 420 (у мужчин) мкмоль/л) признана многочисленными исследованиями независимым фактором развития ССЗ, СД 2-го типа и МС [5–8], а уровень МК ассоциирован с риском развития данных заболеваний [9, 10].

Ряд ученых сходятся во мнении, что повышение уровня МК действует как независимый фактор риска НАЖБП и может использоваться в качестве индикатора для оценки риска развития НАЖБП [11–13], а распространенность НАЖБП увеличивается с увеличением концентрации МК [14]. Метаанализ 2017 г., включающий 11 исследований и 92 725 участников, также подтвердил данную связь [15].

Характерные для патогенеза НАЖБП оксидативный стресс, хроническое системное воспаление, инсулинорезистентность рассматриваются как возможные механизмы связи между развитием ГУ и НАЖБП, в т. ч. у пациентов без признаков МС [16]. Точные механизмы подобной связи требуют дальнейшего изучения.

Целью нашего исследования было уточнить характер связи между увеличением уровня концентрации мочевой кислоты и развитием НАЖБП, а также оценить связь МК и риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и НАЖБП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено поперечное сравнительное исследование, в котором приняли участие 120 пациентов в возрасте от 45 до 65 лет с АГ 1–2-й ст., 1–2-й стадии (с НАЖБП (FLI > 60) и без нее). Из исследования были исключены пациенты с ранее перенесенным инсультом, инфарктом, а также с хроническими формами ишемической болезни сердца, с СД и преддиабетом, ХБП 3б и выше стадией, больные со вторичными гипертензиями, ожирением 2–3-й ст., алкогольными и вирусными гепатитами, аутоиммунными заболеваниями печени.

Ограничения исследования. Данное исследование одноцентровое, включает в себя небольшой объем выборки, в него не были включены пациенты с НАЖБП без сопутствующей АГ.

В основную группу были включены 60 больных с АГ и НАЖБП, в контрольную группу – 60 пациентов с АГ без НАЖБП. НАЖБП была диагностирована в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению НАЖБП Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации [2].

При осмотре осуществляли клиническое обследование: анализ данных анамнеза, оценку общего состояния, измерение «офисного» АД, подсчет ЧСС, анализ антропометрических параметров – роста, веса, ИМТ.

Структурное состояние печени оценивали при помощи ультразвукового исследования печени (Siemens Sonoline G50, Германия) с оценкой эхогенности печеночной паренхимы, сосудистого рисунка, степени затухания эхосигнала.

Для анализа липидного метаболизма проводили оценку общего холестерина и его фракций, триглицеридов. Общий холестерин (ОХ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и уровень триглицеридов (ТГ)

определяли унифицированным энзиматическим колориметрическим методом с помощью набора реагентов в сыворотке и плазме, произведенных ООО «Ольвекс Диагностикум» (Россия, г. Санкт-Петербург). Концентрацию липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда: ЛПНП = ОХС – ХС-ЛПВП – ХС-ЛПОНП (ммоль/л), где ХС-ЛПОНП определялся по формуле: ХС-ЛПОНП = ТГ (ммоль/л)/2,2.

Мочевая кислота рассчитывалась по конечной точке реактивом производства ООО «Ольвекс Диагностикум» (Россия, г. Санкт-Петербург), унифицированным энзиматическим методом, реакцией Триндера. Анализ состава тела осуществлялся методом биоимпедансометрии с оценкой процентного содержания висцерального и подкожного жира на мониторе состава тела Omron Kadara Scan Body Composition с весами Omron BF508 (HBF-508-E) (Japan).

Статистический анализ проводили с использованием параметрических и непараметрических критериев с помощью пакета статистических программ SPSS (IBM, USA). По результатам проверки на нормальность распределения количественных показателей для описательной статистики применяли среднее значение со стандартным отклонением ($M \pm SD$) и медиану $Me [Q25; Q75]$, где $Q25$ и $Q75$ – верхний и нижний квартили соответственно. При сравнении несвязанных групп использовали t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна – Уитни (для количественных значений), точный критерий Фишера (для качественных переменных). Значимость взаимосвязи между количественными данными определяли с помощью корреляции, ROC-анализа и логистического анализа.

На всех этапах исследования руководствовались этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 2008 г. и соглашением по надлежащей клинической практике (ICH GCP). Все пациенты подписали информированное согласие на участие. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России (протокол № 001-2019, экспертное заключение № 001/5).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке основных клинко-демографических показателей группы сравнения были сопоставимы (табл. 1). Также группы не различались по частоте встречаемости, принятых на данный момент показателей метаболического синдрома – ОТ; увеличение уровня ХС ЛПНП, снижение уровня ХС ЛПВП (ОТ > 80 см (женщины) > 94 см (мужчины), $p = 0,057$; ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л, $p = 0,581$; снижение уровня ХС ЛПВП (< 1,0 ммоль/л – у мужчин; < 1,2 ммоль/л – у женщин, $p = 0,295$)) (табл. 2).

При оценке показателей липидного и углеводного обмена у пациентов с АГ и НАЖБП статистически значимо выше ХС ЛПОНП ($p = 0,001$), ТГ ($p < 0,001$) и ниже ХС ЛПВП ($p = 0,006$), что говорит о неблагоприятном проатерогенном липидном профиле у данной категории пациентов (фенотипы IIb и III) [17].

По данным лабораторного скрининга у больных основной группы определено более высокое содержание МК,

● Таблица 1. Клинко-демографические показатели пациентов
● Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients

Переменная	1-я группа (АГ и НАЖБП) (n = 60)	2-я группа (АГ без НАЖБП) (n = 60)	p
Возраст			
• Средний возраст, лет $M \pm SD$	57,1 \pm 7,5	56,9 \pm 8,8	0,774
• 45–55 лет, n (%)	23 (38,3)	26 (43,3)	0,724
• 56–65 лет, n (%)	37 (61,7)	34 (56,7)	0,724
Пол			
• Женщины, n (%)	42 (70,0)	48 (80,0)	0,298
• Мужчины, n (%)	18 (30,0)	12 (20,0)	0,298
Курение, n (%)	15 (25,0)	17 (28,3)	0,841
ИМТ, кг/м ² , Me (IQR)	32,0 (30,1; 34,5)	26,8 (24,7; 29,4)	<0,001*
• 19,0–24,9 кг/м ² , n (%)	-	16 (26,7)	<0,001*
• 25,0–29,9 кг/м ² , n (%)	12 (20,0)	34 (56,7)	<0,001*
• 30,0–34,9 кг/м ² , n (%)	48 (80,0)	10 (16,6)	<0,001*
ОТ, см	106 (103; 112)	92,7 (80,8; 97,5)	0,006*
ОТ > 80 см (женщины) > 94 см (мужчины), n (%)	60 (100,0)	55 (91,6)	0,057
ОТ/ОБ \geq 0,9 у.е., n (%)	47 (78,3)	17 (28,3)	<0,001*
Подкожный жир, %, Me (IQR)	42,4 (33,4; 47,5)	30,4 (25,0; 38,6)	<0,001*
Висцеральный жир, %, Me (IQR)	12,5 (11,0; 15,0)	8,0 (6,0; 10,0)	<0,001*
Длительность АГ, лет, $M \pm SD$	9,1 \pm 3,5	8,7 \pm 3,2	0,276
• АГ 1-й стадии, n (%)	39 (65,0)	34 (56,7)	0,455
• АГ 2-й стадии, n (%)	21 (35,0)	26 (43,3)	0,455
• АГ 1-й ст., n (%)	25 (41,7)	21 (35,0)	0,574
• АГ 2-й ст., n (%)	35 (58,3)	39 (65,0)	0,574
«Офисное» САД, мм рт. ст.	155,6 (148,6; 164,4)	152,2 (144,1; 162,1)	0,582
«Офисное» ДАД, мм рт. ст.	93,0 (87,6; 95,0)	91,0 (89,5; 96,3)	0,914
ЧСС, мин ⁻¹	72,0 (66,4; 77,4)	74,0 (63,0; 78,4)	0,554
ПАД, мм рт. ст.	60,0 (54,0; 68,0)	61,0 (53,0; 68,0)	0,923

Примечание: *Статистически значимое различие ($p < 0,05$); ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ПАД – пульсовое АД.

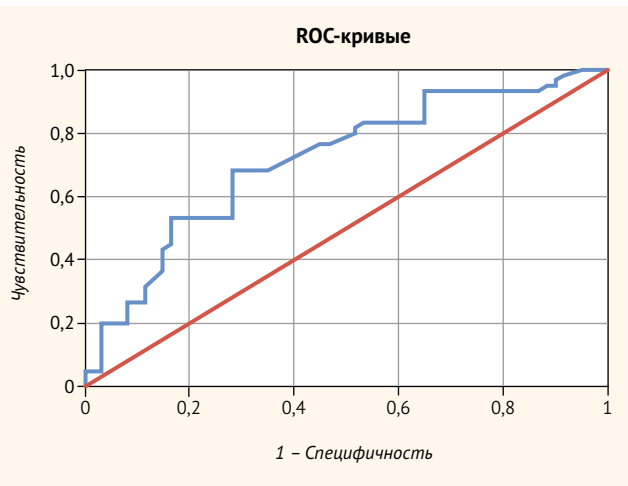
чем у пациентов контрольной группы (399,7 vs 333,3 мкмоль/л, $p < 0,001$). Также в группе коморбидных пациентов было значимо больше больных с превышением референсных значений уровня МК в плазме крови (ОШ = 2,25; 95% ДИ 1,08–4,71).

Проведенный ROC-анализ взаимосвязи прогноза развития НАЖБП и уровня МК представлен на рисунке. Площадь под ROC-кривой составила $0,716 \pm 0,047$ (95% ДИ: 0,623–0,808) (удовлетворительная информативность). Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

При МК, равной 369,5 мкмоль/л, прогнозируется высокий риск развития НАЖБП в данных изучаемых группах. Чувствительность и специфичность метода составили 68,3% и 71,7% соответственно.

Определена достоверная прямая связь уровня МК с ХС ЛПОНП ($r_{xy} = 0,44$, $p < 0,001$) и ТГ ($r_{xy} = 0,59$, $p < 0,001$) и обратная значимая связь с уровнем ХС ЛПВП в плазме крови ($r_{xy} = -0,44$, $p < 0,001$).

- **Рисунок.** ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития НАЖБП от значения мочевого кислоты
- **Figure.** ROC curve of uric acid levels to predict the development of NAFLD



Диагональные сегменты, сгенерированные связями

- **Таблица 2.** Показатели липидного, углеводного и пуринового обменов
- **Table 2.** Markers of lipid, carbohydrate and purine metabolism

Показатель	1-я группа (АГ + НАЖБП) (n = 60) Ме (IQR)	2-я группа (АГ) (n = 60) Ме (IQR)	p
Общий холестерин, ммоль/л	5,7 (4,8; 6,4)	5,6 (5,1; 6,7)	0,436
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3 (1,21; 1,61)	1,4 (1,21; 1,81)	0,006*
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,1 (2,1; 4,0)	3,0 (2,7; 3,9)	0,313
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,0 (0,82; 1,23)	0,9 (0,65; 1,06)	0,001*
ТГ, ммоль/л	2,27 (1,81; 2,63)	1,89 (1,43; 2,24)	<0,001*
ИА	3,1 (2,5; 4,1)	2,6 (1,9; 3,7)	0,047*
Глюкоза, ммоль/л	5,4 (4,8; 6,0)	5,3 (4,8; 5,4)	0,092
МК, мкмоль/л	399,7 (357,3; 446,3)	333,3 (274,7; 389,8)	<0,001*
МК > 350 (у женщин), > 420 (у мужчин) мкмоль/л, n (%)	36 (60,0)	24 (40,0)	0,023*
Креатинин (мкмоль/л)	95,2 (79,3; 102,1)	88,5 (73,4; 103,1)	0,425

Примечание: *p < 0,05; ИА – индекс атерогенности; МК – мочевая кислота; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности; ТГ – триглицерид

В литературе активно обсуждается роль индекса МК/креатинин сыворотки крови (МК/Кр) – уровень мочевого кислоты зависит от функции почек, данный индекс рассматривается как маркер для прогнозирования развития НАЖБП [18]. Ожидаемо, что индекс МК/Кр в нашем исследовании у пациентов с АГ и НАЖБП был статистически значимо выше, чем у пациентов с АГ без сопутствующей НАЖБП (4,1 (3,71; 5,52) vs 3,7 (3,23; 4,34), p = 0,002).

В соответствии с данными литературы нами была разработана прогностическая модель для определения вероятности развития НАЖБП в зависимости от значения индекса МК/Кр методом бинарной логистической регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (1):

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = -1,81 + 0,43 * X_{\text{МК/Кр}} \quad (1),$$

где P – вероятность развития НАЖБП (%), МК/Кр – индекс МК/креатинин.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой (p = 0,006). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель (1) учитывает 8,3% факторов, определяющих дисперсию вероятности выявления НАЖБП. Увеличение индекса МК/Кр на 1 у.е. увеличивает шансы развития НАЖБП в 1,54 раза (95% ДИ: 1,11–2,13).

Изменения пуринового обмена у пациентов с АГ и НАЖБП могли негативно сказаться на риске ССО. Зависимость высокого 10-летнего риска ССО от уровня МК описана в табл. 3.

Определена значимая зависимость высокого риска ССО от уровня мочевого кислоты. Вероятность высокого 5-летнего и 10-летнего риска ССО могут быть описаны уравнениями: $p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$, $z = -3,64 + 1,38 * X_{\text{МК}}$, где p – вероятность повышения 10-летнего риска ССО до 5,0% и более (%), $X_{\text{МК}}$ – уровень мочевого кислоты (мкмоль/л). Полученная регрессионная модель является статистически значимой (p < 0,001). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель для 10-летнего риска ССО – 43,4% дисперсии вероятности повышения риска ССО до 5,0% и более. Рост концентрации уровня мочевого кислоты на 1 мкмоль/л повышает шансы увеличения 10-летнего риска ССО до 5,0% и более на 0,6%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование согласуется с данными литературы о более высоких значениях уровня МК у пациентов АГ с сопутствующей НАЖБП. Два крупных

- **Таблица 3.** Прогностическая модель зависимости 5-летнего и 10-летнего риска сердечно-сосудистых осложнений от уровня мочевого кислоты у пациентов с артериальной гипертензией и НАЖБП
- **Table 3.** Prognostic prediction model for the 5- and 10-year risk of cardiovascular events that accounts for the dependence between events and uric acid levels in patients with arterial hypertension and NAFLD

Риск ССО	Переменные в уравнении						
	Модель	B	SD	Вальд	p	Exp (B)	95% ДИ
10-летний риск ССО	Константа	-6,058	1,208	25,116	<0,001	0,003	
	Мочевая кислота	0,006	0,002	6,394	0,011	1,006	1,001–+1,010
	Константа	-3,740	0,971	14,828	<0,001	0,024	

метаанализа с включением 28 446 пациентов продемонстрировали повышенный риск развития НАЖБП как у мужчин (OR = 1,26, 95% ДИ 1,15–1,37, $p < 0,001$), так и у женщин (OR = 2,01, 95% ДИ 1,58–2,56, $p < 0,001$) с ГУ [19, 20]. Согласно данным литературы, повышение уровня МК может различными путями приводить к развитию резистентности к инсулину [21], сопровождаться увеличением цитотоксических веществ и продуктов перекисного окисления липидов в клетках печени [22]. Митохондриальный окислительный стресс путем ингибирования активности аконитазы в цикле трикарбоновых кислот приводит к снижению метаболизма лимонной кислоты, что способствует увеличению отложения и синтеза жира в клетках печени и может индуцировать экспрессию воспалительного комплекса NLRP3, что связано с накоплением липидов в гепатоцитах [23]. Кроме того, проведенный нами ROC-анализ показал высокий риск развития НАЖБП, по данным индекса FLI у пациентов с АГ и МК, равной 369,5 мкмоль/л и более независимо от пола. Положительная корреляция между индексом жировой дистрофии печени (FLI) и ГУ у взрослых также была показана в недавнем крупном исследовании 2023 г. (14 234 пациента), мужчины: ОШ 1,70; 95% ДИ: 1,58–1,83; женщины: 1,85; 95% ДИ: 1,73–1,98 [24].

Учитывая высокую распространенность НАЖБП во всем мире, растет потребность в неинвазивном, недорогом и эффективном скрининговом инструменте для прогнозирования развития у пациентов НАЖБП. Одним из таких инструментов может быть индекс МК/Кр сыворотки крови. МК является конечным продуктом катаболизма пуриновых нуклеотидов, и ее уровень поддерживается за счет баланса между продукцией и экскрецией МК – избыточная продукция МК или снижение ее экскреции могут привести к повышению уровня МК [25]. Поскольку на выведение МК в основном влияет функция почек, ожидаемо, что при нормальном почечном клиренсе значение МК в крови может точно отражать уровень именно эндогенной МК, что делает соотношение МК/Кр хорошим маркером ее оценки. Кроме того, некоторые исследователи указали, что индекс МК/Кр был более чувствителен, чем МК, в отношении развития МС у пациентов с диабетом и женщин в постменопаузе [26, 27]. D. Zhong et al. в 2022 г. в своей работе показали, что повышенные значения МК/Кр были тесно связаны с повышенным риском развития МС, и эта положительная связь сохранялась у людей с нормальным уровнем МК [28]. Также в недавнем исследовании значение индекса МК/Кр использовали в качестве биомаркера развития НАЖБП, и было продемонстрировано, что существует сильная связь между повышенным содержанием МК/Кр и наличием НАЖБП у взрослых по данным компьютерной томографии.

Как уровни МК, так и индекса МК/Кр были значительно выше у пациентов с НАЖБП, а риск развития НАЖБП был связан с увеличением МК/Кр сыворотки крови [18]. Также Y. Xing et al. в 2022 г. изучали связь между МК/Кр в сыворотке крови и риском развития НАЖБП у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и пришли к выводу, что данный индекс является независимым фактором риска развития НАЖБП. Более сильные корреляции были обнаружены у участников с индексом массы тела от 23 до 28 кг/м², HbA1c > 7% или женского пола [29].

Нами была предложена прогностическая модель для определения вероятности развития НАЖБП у пациентов с АГ, согласно которой рост МК/Кр на 1 у.е. увеличивает шансы развития НАЖБП в 1,54 раза у данной категории больных.

Также нами была предложена прогностическая модель зависимости риска ССО от уровня МК у пациентов с АГ и НАЖБП. В литературе представлено несколько исследований, в которых доказана роль уровня МК в сыворотке крови в развитии ССО у пациентов с АГ [30]. Так, в исследовании PIUMA 1 720 пациентов с эссенциальной гипертензией наблюдались в среднем в течение 4 лет и были разделены на 4 группы в соответствии с кватертилями мочевой кислоты в сыворотке крови [31]. В этом исследовании фатальные сердечно-сосудистые события наблюдались в 0,41; 0,33; 0,38 и 1,23 на 100 человеко-лет в 4 группах, что свидетельствует о том, что повышенный уровень мочевой кислоты был маркером риска последующих сердечно-сосудистых исходов у пациентов с артериальной гипертензией [31].

ВЫВОДЫ

Данное исследование показало, что у больных с АГ и НАЖБП статистически значимо чаще встречается ГУ по сравнению с пациентами с АГ без НАЖБП при равной частоте встречаемости метаболического синдрома. Также найдена достоверная зависимость между риском развития НАЖБП и уровнем МК сыворотки крови – при значении МК, равной 369,5 мкмоль/л, прогнозируется высокий риск развития НАЖБП в данной изучаемой группе. Увеличение индекса МК/креатинин на 1 у.е. повышает шансы развития НАЖБП в 1,54 раза, что подтверждает данные ряда исследований о возможном использовании этого индекса с целью прогноза развития НАЖБП. Кроме того, увеличение концентрации МК в плазме крови на 1 мкмоль/л повышают шансы роста 10-летнего риска ССО до 5,0% и более на 0,6% у пациентов с АГ и НАЖБП.



Поступила / Received 18.08.2023

Поступила после рецензирования / Revised 06.09.2023

Принята в печать / Accepted 11.09.2023

Список литературы / References

1. Jichitu A, Bungau S, Stanescu AMA, Vesca CM, Toma MM, Bustea C et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Comorbidities: Pathophysiological Links, Diagnosis, and Therapeutic Management. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(4):689. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11040689>.
2. Ивашкин ВТ, Маевская МВ, Жаркова МС, Котовская ЮВ, Ткачева ОН, Трошина ЕА и др. Клинические рекомендации Российского общества

по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(4):104–140. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140>.

- Ivashkin VT, Maevskaya MV, Zharkova MS, Kotovskaya YuV, Tkacheva ON, Troshina EA et al. Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(4):104–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140>.
- Rowe IA. Lessons from Epidemiology: The Burden of Liver Disease. *Dig Dis*. 2017;35(4):304–309. <https://doi.org/10.1159/000456580>.
- Wu AH, Gladden JD, Ahmed M, Ahmed A, Filippatos G. Relation of serum uric acid to cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2016;213:4–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.08.110>.
- Li C, Hsieh MC, Chang SJ. Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(2):210–216. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32835d951e>.
- Ye X, Cao Y, Gao F, Yang Q, Zhang Q, Fu X et al. Elevated serum uric acid levels are independent risk factors for diabetic foot ulcer in female Chinese patients with type 2 diabetes. *J Diabetes*. 2014;6(1):42–47. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12079>.
- Choi H, Kim HC, Song BM, Park JH, Lee JM, Yoon DL et al. Serum uric acid concentration and metabolic syndrome among elderly Koreans: the Korean Urban Rural Elderly (KURE) study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016;64:51–58. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2016.01.005>.
- Yuan H, Yu C, Li X, Sun L, Zhu X, Zhao C et al. Serum uric acid levels and risk of Metabolic Syndrome: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):4198–4207. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2527>.
- Liu Y, Liu C, Shi X, Lin M, Yan B, Zeng X et al. Correlations of non-alcoholic fatty liver disease and serum uric acid with subclinical atherosclerosis in obese Chinese adults. *J Diabetes*. 2017;9(6):586–595. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12441>.
- Стаценко МЕ, Туркина СВ, Устинова МН, Тумаренко АВ, Свириденко ОЮ, Свириденко АО. Гиперурикемия как предиктор неалкогольной жировой болезни печени. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(2):19–24. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2022-3-2-19-24>.
- Statsenko ME, Turkina SV, Ustinova MN, Tumarenko AV, Sviridenko OYu, Sviridenko AO. Hyperuricemia as a predictor of non-alcoholic fatty liver disease. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(2):19–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2022-3-2-19-24>.
- Cai W, Wu X, Zhang B, Miao L, Sun YP, Zou Y, Yao H. Serum uric acid levels and nonalcoholic fatty liver disease in Uyghur and Han ethnic groups in northwestern China. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013;57(8):617–622. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302013000800006>.
- Hu Y, Li Q, Min R, Deng Y, Xu Y, Gao L. The association between serum uric acid and diabetic complications in patients with type 2 diabetes mellitus by gender: a cross-sectional study. *PeerJ*. 2021;9:e10691. <https://doi.org/10.7717/peerj.10691>.
- Стаценко МЕ, Туркина СВ, Устинова МН, Тумаренко АВ, Свириденко ОЮ, Свириденко АО. Роль гиперурикемии в развитии неалкогольной жировой болезни печени. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2022;19(2):33–42. <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2022-19-2-33-42>.
- Statsenko ME, Turkina SV, Ustinova MN, Tumarenko AV, Sviridenko OYu, Sviridenko AO. The role of hyperuricemia in the development of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2022;19(2):33–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2022-19-2-33-42>.
- Bao T, Ying ZY, Gong L, Du J, Ji G, Li Z et al. Association between serum uric acid and nonalcoholic fatty liver disease in nonobese postmenopausal women: a cross-sectional study. *Sci Rep*. 2020;10(1):10072. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66931-9>.
- Darmawan G, Hamijoyo L, Hasan I. Association between serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Acta Med Indones*. 2017;49(2):136–147.
- Sun Q, Zhang T, Manji L, Liu Y, Chang Q, Zhao Y et al. Association Between Serum Uric Acid and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Epidemiol*. 2023;15:683–693. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S403314>.
- Кухарчук ВВ, Ежов МВ, Сергиенко ИВ, Арабидзе ГГ, Бубнова МГ, Балахоннова ТВ и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;38(1):7–42. Режим доступа: <https://jad.noatero.ru/index.php/jad/article/view/274>.
- Kukharchuk VV, Yezhov MV, Sergienko IV, Arabidze GG, Bubnova MG, Balakhonova TV et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2020;38(1):7–42. (In Russ.) Available at: <https://jad.noatero.ru/index.php/jad/article/view/274>.
- Seo YB, Han AL. Association of the Serum Uric Acid-to-Creatinine Ratio with Nonalcoholic Fatty Liver Disease Diagnosed by Computed Tomography. *Metab Syndr Relat Disord*. 2021;19(2):70–75. <https://doi.org/10.1089/met.2020.0086>.
- Gong SL, Song JQ, Wang L, Zhang SQ, Wang YG. Hyperuricemia and risk of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(2):132–138. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000507>.
- Wijarnpreecha K, Panjawanatanan P, Lekuthai N, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Ungprasert P. Hyperuricaemia and risk of nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Liver Int*. 2017;37(6):906–918. <https://doi.org/10.1111/liv.13329>.
- Zhu Y, Hu Y, Huang T, Zhang Y, Li Z, Luo C et al. High uric acid directly inhibits insulin signalling and induces insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;447(4):707–714. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.04.080>.
- Vacca M, Allison M, Griffin JL, Vidal-Puig A. Fatty acid and glucose sensors in hepatic lipid metabolism: implications in NAFLD. *Semin Liver Dis*. 2015;35(3):250–261. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1562945>.
- Wan X, Xu C, Lin Y, Lu C, Li D, Sang J et al. Uric acid regulates hepatic steatosis and insulin resistance through the NLRP3 inflammasome-dependent mechanism. *J Hepatol*. 2016;64(4):925–932. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.022>.
- Yu C, Zhou X, Wang T, Zhu L, Zhou W, Bao H, Cheng X. Positive correlation between fatty liver index and hyperuricemia in hypertensive Chinese adults: a H-type hypertension registry study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1183666. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1183666>.
- Hediger MA, Johnson RJ, Miyazaki H, Endou H. Molecular physiology of urate transport. *Physiology (Bethesda)*. 2005;20:125–133. <https://doi.org/10.1152/physiol.00039.2004>.
- Moriyama K. The Association Between the Serum Uric Acid to Creatinine Ratio and Metabolic Syndrome, Liver Function, and Alcohol Intake in Healthy Japanese Subjects. *Metab Syndr Relat Disord*. 2019;17(7):380–387. <https://doi.org/10.1089/met.2019.0024>.
- Kawamoto R, Ninomiya D, Akase T, Kikuchi A, Kasai Y, Kusonoki T et al. Serum Uric Acid to Creatinine Ratio Independently Predicts Incident Metabolic Syndrome Among Community-Dwelling Persons. *Metab Syndr Relat Disord*. 2019;17(2):81–89. <https://doi.org/10.1089/met.2018.0055>.
- Zhong D, Liu D, Guo Y, Huang H, Li L, Wu F, Huang S. Association of the serum uric acid to creatinine ratio with metabolic syndrome in the middle age and older population in China. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1060442. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1060442>.
- Xing Y, Chen J, Liu J, Song G, Ma H. Relationship Between Serum Uric Acid-to-Creatinine Ratio and the Risk of Metabolic-Associated Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022;15:257–267. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S350468>.
- Saito Y, Tanaka A, Node K, Kobayashi Y. Uric acid and cardiovascular disease: A clinical review. *J Cardiol*. 2021;78(1):51–57. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2020.12.013>.
- Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, Santeusano F, Porcellati C, Brunetti P. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. *Hypertension*. 2000;36(6):1072–1078. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.36.6.1072>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.Е. Стаценко, А.М. Стрельцова

Концепция и дизайн исследования – М.Е. Стаценко, А.М. Стрельцова

Написание текста – М.Е. Стаценко, А.М. Стрельцова

Сбор и обработка материала – М.Е. Стаценко, А.М. Стрельцова

Обзор литературы – М.Е. Стаценко, А.М. Стрельцова

Перевод на английский язык – А.М. Стрельцова

Анализ материала – М.Е. Стаценко, А.М. Стрельцова

Статистическая обработка – А.М. Стрельцова

Редактирование – М.Е. Стаценко

Утверждение окончательного варианта статьи – М.Е. Стаценко

Contribution of authors:

Concept of the article – Mikhail E. Statsenko, Anastasia M. Streltsova

Study concept and design – Mikhail E. Statsenko, Anastasia M. Streltsova

Text development – Mikhail E. Statsenko, Anastasia M. Streltsova

Collection and processing of material – Mikhail E. Statsenko, Anastasia M. Streltsova

Literature review – Mikhail E. Statsenko, Anastasia M. Streltsova

Translation into English – Anastasia M. Streltsova

Material analysis – Mikhail E. Statsenko, Anastasia M. Streltsova

Statistical processing – Anastasia M. Streltsova

Editing – Mikhail E. Statsenko

Approval of the final version of the article – Mikhail E. Statsenko

Информация об авторах:

Стаценко Михаил Евгеньевич, д.м.н., профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1; mestatsenko@rambler.ru

Стрельцова Анастасия Михайловна, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1; nastyc03@mail.ru

Information about the authors:

Mikhail E. Statsenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Scientific Work, Head of the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; mestatsenko@rambler.ru

Anastasia M. Streltsova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; nastyc03@mail.ru

Польза и риски реваскуляризации у пациента с ишемической болезнью сердца старческого возраста: есть ли оптимальный выбор?

Н.А. Рахими¹, Е.В. Константинова^{1,2✉}, katekons@mail.ru, А.А. Великоцкий², Е.В. Площенко², О.Н. Светлова², А.П. Нестеров^{1,2}

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

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

Резюме

В последние годы наблюдается увеличение в популяции пациентов с ишемической болезнью сердца числа пожилых больных. У пациентов пожилого и особенно старческого возраста типично имеется коморбидная патология, многососудистое поражение коронарных артерий, их кальцификация, что затрудняет лечение. Данные доказательной медицины, позволяющие однозначно выбрать оптимальную тактику ведения пожилого пациента, не совсем убедительны до настоящего времени, поскольку крупные рандомизированные клинические исследования включают не очень значительный процент пациентов данного возраста, исключая пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. В представленном случае у пациента 80 лет с выраженным кальцинозом и многососудистым поражением коронарных артерий выполнение второго этапа чрескожного коронарного вмешательства осложнилось рецидивирующей диссекцией передней межжелудочковой артерии, тромбозом стента ствола левой коронарной артерии, что потребовало имплантации 8 стентов и введения блокаторов IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов с последующей клинической картиной возникшего желудочно-кишечного кровотечения. В представленном клиническом случае с одной стороны имелись факторы риска развития ишемических событий и тромбоза стента, с другой – риски развития геморрагических осложнений. Важной особенностью представленного случая была вынужденная необходимость имплантации большого количества стентов, что само по себе является фактором риска развития рестеноза. При обсуждении данного случая затрагиваются различные вопросы, включая выбор оптимальной тактики ведения пациента 80 лет с многососудистым поражением коронарных артерий. Геморрагические риски в описанном случае также были высокими. Врачам необходимо было принимать непростые решения, чтобы достичь оптимального баланса между возможной пользой и риском. С целью совершенствования ведения пациентов пожилого возраста представляется необходимым не только дальнейшее проведение исследований, но и накопление и обсуждение клинических данных.

Ключевые слова: пожилой пациент, чрескожное коронарное вмешательство, геморрагические риски, многососудистое поражение коронарных артерий, диссекция коронарной артерии, тромбоз стента

Для цитирования: Рахими НА, Константинова ЕВ, Великоцкий АА, Площенко ЕВ, Светлова ОН, Нестеров АП. Польза и риски реваскуляризации у пациента с ишемической болезнью сердца старческого возраста: есть ли оптимальный выбор? *Медицинский совет.* 2023;17(16):108–116. <https://doi.org/10.21518/ms2023-326>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Benefits and risks of revascularization in senile coronary artery disease patients: is there any optimal choice?

Nawid Ahmad Rakhimi¹, Ekaterina V. Konstantinova^{1,2✉}, katekons@mail.ru, Anton A. Velikotskiy², Evgeniy V. Ploshchenkov², Olga N. Svetlova², Alexey P. Nesterov^{1,2}

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

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

Abstract

There has been an increase in the population of elderly patients with coronary artery disease (CAD) in recent years. Elderly and, especially, senile patients typically have comorbid conditions, multivessel coronary artery disease and coronary calcification, which make treatment more challenging. The available data from evidence-based medicine is not enough to determine the best treatment strategies for elderly patients, because large randomized clinical trials usually do not include elderly individuals with severe comorbidities. In the presented case, an 80-year-old patient with severe calcification and multivessel coronary artery disease experienced recurrent dissection of the left anterior descending artery (LAD) and stent thrombosis of the left main coronary artery (LMCA) during the second phase of percutaneous coronary intervention, which required the implantation of 8 stents and administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, leading to the clinical manifestation of gastrointestinal bleeding. An important feature of the presented case was the necessity to implant a large number of stents, which

is a risk factor for restenosis. Various issues are discussed in this case, including the choice of optimal management strategy for an 80-year-old patient with multivessel coronary artery disease. Physicians had to make difficult decisions to achieve a balance between potential benefit and risk. In order to improve the management of elderly patients, further research is needed, as well as the accumulation and discussion of clinical data.

Keywords: elderly patient, percutaneous coronary intervention, bleeding risk, multivessel coronary artery disease, coronary artery dissection, stent thrombosis

For citation: Rakhimi NA, Konstantinova EV, Velikotskiy AA, Ploshchenkov EV, Svetlova ON, Nesterov AP. Benefits and risks of revascularization in senile coronary artery disease patients: is there any optimal choice? *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(16):108–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-326>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Демографические процессы в большинстве стран мира сопровождаются увеличением количества лиц пожилого и старческого возраста, в том числе среди пациентов с различными формами ишемической болезни сердца (ИБС), включая острый коронарный синдром (ОКС) [1].

В последние годы в нашей стране рутинным методом лечения пациентов с ИБС становится проведение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [2]. Однако установлено, что у людей старших возрастных групп имеются повышенные риски, сопряженные с выполнением ЧКВ. Так, в исследовании L. Tang et al. было показано, что риск рестеноза увеличивается в возрасте старше 50 лет на 36% при имплантации каждого дополнительного стента, а в возрасте старше 70 лет этот риск увеличивается уже на 112% [3].

Двойная антиагрегантная терапия (ДАТ), включающая ацетилсалициловую кислоту и блокатор P2Y₁₂, является стандартной терапией после имплантации стента. ДАТ с одной стороны способствует снижению риска повторных атеротромботических событий, включая тромбоз стента, с другой стороны, особенно у пожилых пациентов, может повышать риск кровотечений, что может оказывать выраженное влияние на прогноз [4, 5].

Данные доказательной медицины об оптимальной стратегии ведения для пожилых пациентов и пациентов старческого возраста с различными формами ИБС не совсем убедительны до настоящего времени, поскольку крупные рандомизированные клинические исследования включали, как правило, не очень значительный процент пациентов данного возраста, исключая пациентов с выраженными сопутствующими заболеваниями и с наличием гериатрических синдромов [5]. Поэтому вопрос о том, можно ли у пациентов пожилого и особенно старческого возраста безоговорочно применять общепринятые подходы, основанные на данных, полученных в рандомизированных исследованиях, остается не до конца решенным.

Чем старше популяция пациентов, тем значительнее возрастают риски развития как тромботических, так и геморрагических событий, что является прямым следствием старения и бремени коморбидности. Установлено, что такие заболевания, как сахарный диабет, гипертензия, почечная недостаточность, анемия и другие, существенно влияют на коагуляционный баланс [6, 7].

Поражение атеросклеротическим процессом коронарного русла с возрастом также становится более выраженным. Так, Masafumi Ono et al. показали, что пациенты с ИБС старших возрастных групп имеют значительно более высокие баллы по шкале SYNTAX, в сравнении с более молодыми пациентами, что диктует необходимость рассмотрения вопроса о выполнении реваскуляризации [8]. Выбор метода реваскуляризации: ЧКВ или коронарное шунтирование – это непростой вопрос в ряде случаев, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста.

Трудности выбора оптимальной стратегии ведения пожилого коморбидного пациента с ИБС делают актуальным представление и обсуждение данного клинического случая.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент С. 80 лет поступил по скорой медицинской помощи (СМП) в Региональный сосудистый центр ГКБ №1 имени Н.И. Пирогова г. Москвы 2 августа 2018 г. с диагнозом «нестабильная стенокардия». При поступлении пациент предъявлял жалобы на боли в грудной клетке, за грудиной, возникающие при минимальной физической нагрузке, длящиеся несколько минут, купирующиеся после прекращения нагрузки. Ухудшение состояния отмечает с 1 августа 2018 г., когда боли за грудиной стали возникать при ходьбе на минимальные расстояния в пределах квартиры, а со 2 августа 2018 г. загрудинные боли начали беспокоить пациента в покое, в связи с чем была вызвана СМП.

Из анамнеза известно, что многие годы периодически отмечал повышенное артериальное давление, максимально до 160/80 мм рт. ст. Несколько лет назад пациенту диагностировали бронхиальную астму легкой степени тяжести. Около 5 лет назад амбулаторно была диагностирована ИБС: стенокардия напряжения 2-го ФК. Также известно, что в юности пациенту диагностировали язвенную болезнь 12-перстной кишки и эрозию пищевода, гастроскопия за последние годы не выполнялась.

На момент поступления в стационар находился на постоянной ежедневной медикаментозной терапии: ацетилсалициловая кислота (АСК) 75 мг, аторвастатин 20 мг, ингаляционно – комбинация беклометазона с формотеролом 100 + 6 мкг/доза.

При осмотре: состояние средней тяжести. При аускультации над легкими определялось везикулярное дыхание, ЧДД 16 уд/мин. Тоны сердца ясные, ритм правильный с ЧСС 70 уд/мин. Артериальное давление на правой и левой руках 150/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный.

При проведении лабораторных исследований уровень тропонина 0,0010 мг/моль (N 0,00000–0,0230 мг/моль), гемоглобин 126 г/л, общий холестерин 4,38 ммоль/л (N 0,00–6,20 ммоль/л), ЛПНП 2,91 ммоль/л (N 1,81–6,09 ммоль/л).

В динамике через 24 ч уровень тропонина – в пределах референсных значений, без динамики.

На ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 77 уд/мин, депрессия сегмента ST с отрицательными Т в грудных отведениях.

По данным эхокардиографии: гипокинез верхушечных сегментов левого желудочка (ЛЖ). Фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) по Симпсону 50%.

Пациенту выполнена коронарография (КАГ), визуализировано многососудистое поражение коронарного русла: ствол левой коронарной артерии (ЛКА) кальцинирован, неровность контуров, стеноз 60% в устье ствола, стеноз 30–40% в терминальном отделе ствола; передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ) диффузно изменена на всем протяжении, значимо кальцинирована в проксимальном и среднем сегментах, стеноз 75% в устье, стеноз 90% в среднем сегменте; ДВ – диффузно изменена; интермедиарная артерия (ИМА) – неровность контуров, стеноз более 99% (субокклюзия) в проксимальном сегменте, огибающая артерия (ОА) – неровность контуров, эксцентрический стеноз 50%; ветвь тупого края (ВТК) – без гемодинамически значимых стенозов; правая коронарная артерия (ПКА) – протяженный стеноз 90% в проксимальном сегменте, стеноз 80% в среднем сегменте; задняя межжелудочковая ветвь (ЗМЖВ) – неровность контуров, стеноз 30–40% в проксимальной трети. Правый тип коронарного кровоснабжения (рис. 1–4).

Анатомический Syntax Score >33.

Такая сумма баллов считается высокой и указывает на то, что 5-летний риск развития крупных кардиальных и цереброваскулярных событий у пациента значительно выше после ЧКВ, в сравнении с выполнением КШ. По недавно предложенной шкале Syntax Score II, позволяющей оценить пациента не только по анатомическим особенностям атеросклероза коронарных артерий, но и в совокупности с сопутствующими клиническими данными, прогнозируемая польза КШ не превышала таковую при

ЧКВ (табл. 1). Также был рассчитан Syntax Score 2020 для соотношения риска и пользы между ЧКВ и аортокоронарным шунтированием (АКШ) (рис. 5), что сделало ситуацию еще более неоднозначной.

При этом пациент отказался от консультации кардиохирурга в связи с его нежеланием «делать большую операцию на сердце». Врачебным консилиумом было принято решение о выполнении реваскуляризации путем проведения ЧКВ. Учитывая многососудистое поражение и выраженный кальциноз, риск вмешательства расценен как высокий, и было принято решение об этапной реваскуляризации миокарда. Первым этапом выполнено стентирование ПКА 2 стентами (рис. 6).

После ЧКВ перед выпиской из стационара проведен нагрузочный тест. При выполнении нагрузки достигнута

● **Таблица 1.** Расчет Syntax Score II пациента С.

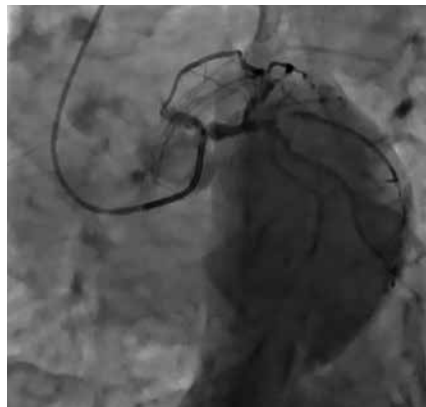
● **Table 1.** Calculation of Syntax Score II in patient S.

Тип реваскуляризации и ассоциированный фактор	Чрескожное коронарное вмешательство	Аортокоронарное шунтирование
SYNTAX SCORE II	40,1%	55,2%
Смертность за 4 года	15,1%	44,3%

Примечание. Принятие решения – между АКШ и ЧКВ – руководствуется оценкой Syntax Score II, которая должна быть одобрена кардиологической бригадой. <https://syntaxscore.org/calculator/start.htm>.

● **Рисунок 1.** Ствол левой коронарной артерии

● **Figure 1.** Left coronary artery trunk



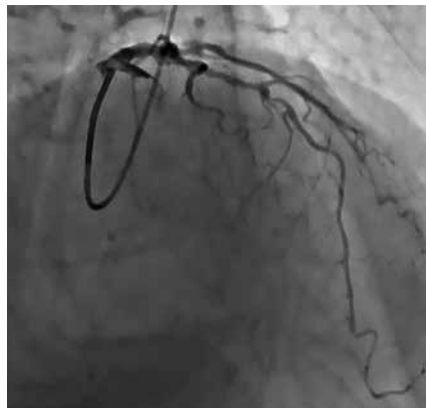
● **Рисунок 2.** Ствол левой коронарной артерии, передняя межжелудочковая артерия

● **Figure 2.** Left coronary artery trunk, anterior interventricular artery



● **Рисунок 3.** Передняя межжелудочковая артерия

● **Figure 3.** Anterior interventricular artery

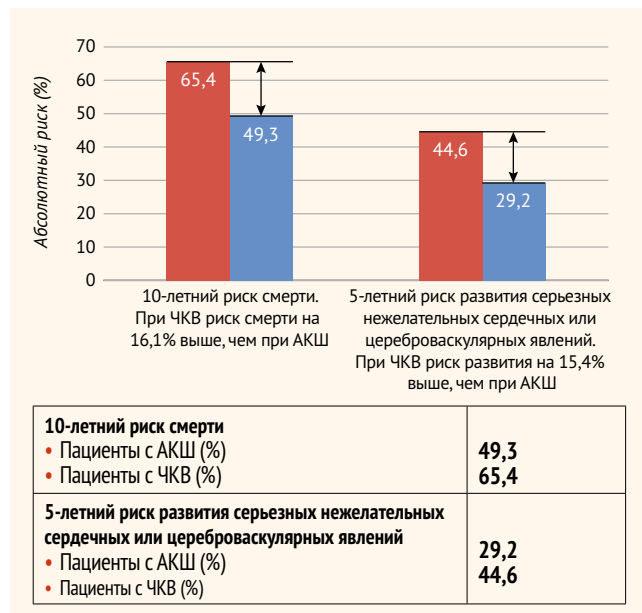


● **Рисунок 4.** Правая коронарная артерия



● **Рисунок 5.** Расчет Syntax Score 2020 оценки 10-летней выживаемости и 5-летнего риска развития крупного сердечно-сосудистого события у пациента С.

● **Figure 5.** Calculation of Syntax Score 2020, estimates of the 10-year survival and 5-year risk of developing a major cardiovascular event in patient S.



ЧСС 119 в мин (85% от максимального). На ЭКГ зарегистрирована депрессия 3 мм сегмента ST в V5–V6 отведениях, что сопровождалось болями за грудиной. При повторной госпитализации в плановом порядке было запланировано стентирование ВТК и ПМЖА.

Через 1 месяц пациент госпитализирован с целью выполнения второго этапа реваскуляризации. Выполнено стентирование ИМА – 1 стентом (рис. 7). Затем коронарный проводник заведен в дистальный сегмент ПМЖВ. Выполнена последовательная ангиопластика на всем протяжении ПМЖВ, далее, учитывая выраженный кальциноз артерии, было принято решение о проведении дебалкинга – выполнена ротабляция проксимального и среднего сегментов ПМЖВ с последующим стентированием среднего и проксимального сегментов ПМЖВ с выходом в ствол ЛКА – 3 стента (рис. 8). На контрольной ангиограмме отмечается поджатие устья ОА имплантированным стентом, выполнена баллонная ангиопластика устья ОА. На контрольной ангиограмме отмечается спиралевидная диссекция в среднем сегменте ПМЖВ с окклюзией дистального русла ПМЖВ (рис. 9). Выполнено стентирование среднего сегмента ПМЖВ 4 стентами (рис. 10). Отмечается феномен *slow flow*, массивный тромбоз в устье ствола ЛКА (рис. 11). Начато внутривенное введение эптифибатиды по схеме. Выполнена

● **Рисунок 6.** Результат стентирования правой коронарной артерии

● **Figure 6.** Outcomes of right coronary artery stenting



● **Рисунок 7.** Результат стентирования интермедиарной артерии

● **Figure 7.** Outcomes of intermediary artery stenting



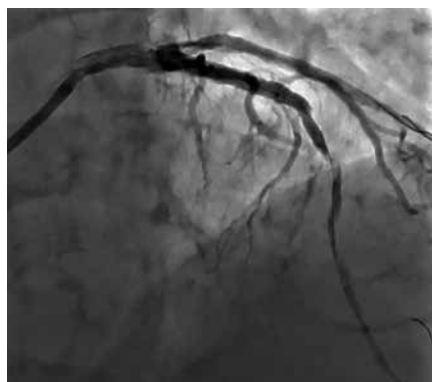
● **Рисунок 8.** Результат стентирования передней межжелудочковой ветви

● **Figure 8.** Outcomes of anterior interventricular branch stenting



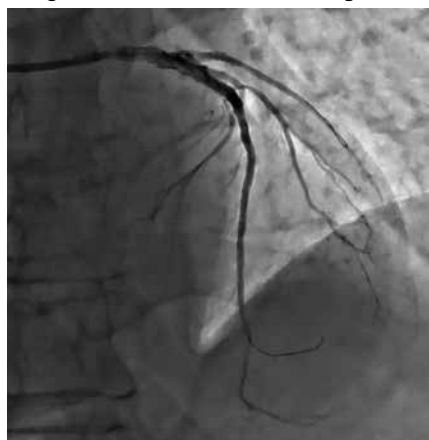
● **Рисунок 9.** Спиралевидная диссекция передней межжелудочковой ветви

● **Figure 9.** Spiral dissection of the anterior interventricular branch



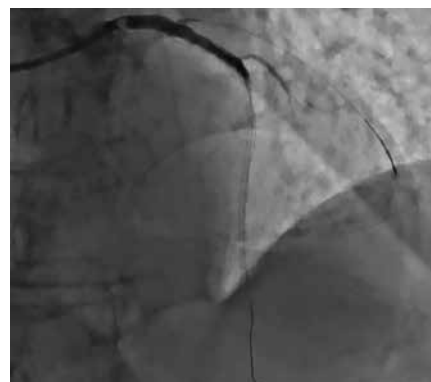
● **Рисунок 10.** Результат стентирования

● **Figure 10.** Outcomes of stenting



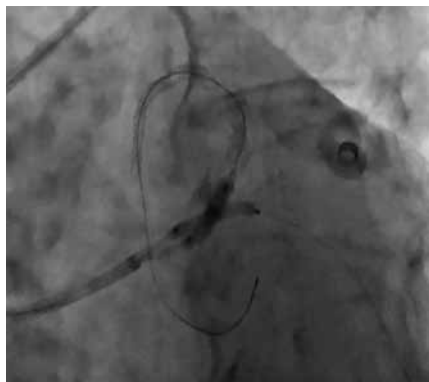
● **Рисунок 11.** Тромбоз ствола левой коронарной артерии

● **Figure 11.** Left coronary artery trunk thrombosis



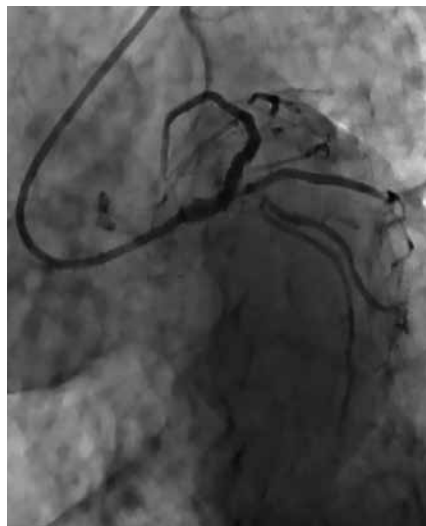
● **Рисунок 12.** Kissing-дилатация ствола левой коронарной артерии с выходом в переднюю межжелудочковую ветвь и огибающую артерию

● **Figure 12.** Kissing balloon dilatation of the left coronary artery trunk with exit to the anterior interventricular branch and circumflex artery



● **Рисунок 13** Финальный результат стентирования

● **Figure 13.** Final outcomes of stenting



● **Таблица 2.** Расчет риска кровотечений у пациента С. (шкала PRECISE-DAPT)

● **Table 2.** Calculation of bleeding risk patients С. (PRECISE-DAPT SCORE)

Параметры	Значение
Уровень гемоглобина	10,9 (г/дл)
Возраст	80 лет
Лейкоциты	10,6 (10^9 /л)
Клиренс креатинина	86,0 (мл/мин)
Предшествующее кровотечение	нет
Шкала PRECISE-DAPT	31
Категории риска	Высокий

<http://www.precisedaptscore.com>

kissing-дилатация ствола ЛКА с выходом в ПМЖА и ОА (рис. 12). Результат стентирования на рис. 13. Итого имплантировано 8 стентов в системе ЛКА и 2 стента в ПКА – всего 10 стентов.

Пациенту после вмешательства была продолжена ДАТ: аспирин 75 мг и клопидогрел 75 мг.

В конце первых суток после завершения вмешательства у пациента отмечалась рвота алой кровью.

Выполнена эзофагогастродуоденоскопия, при которой выявлен эрозивно-геморрагический эзофагит (класс В по LA классификации) и активное кровотечение из эрозий пищевода.

К терапии было добавлено введение ингибитора протонной помпы внутривенно.

Несмотря на присоединение к терапии парентерального препарата III-валентного железа, через 3 дня наблюдалось снижение в анализах крови гемоглобина до 106 г/л. От выполнения колоноскопии и повторной гастроскопии пациент категорически отказался.

Риск геморрагических событий, в том числе рассчитанный с помощью шкалы PRECISE-DAPT SCORE (табл. 2), у данного пациента, с учетом его возраста, коморбидной патологии, длительного и сложного интервенционного вмешательства, уровня гемоглобина крови, был высок; но и риск тромбоза стента, с учетом количества установленных стентов, осложнений при чрескожном вмешательстве и всех уже вышеперечисленных факторов также крайне высок. Консилиумом врачей было принято решение о продолжении пациенту ДАТ в прежнем режиме с рекомендацией амбулаторного контроля клинического анализа крови и рекомендацией выполнения ЭГДС и колоноскопии.

Пациент был выписан домой без рецидивирования клиники стенокардии, со стабильными показателями гемодинамики, без признаков кровотечения. Была рекомендована следующая терапия: аспирин 75 мг и клопидогрел 75 мг с контролем анализа крови амбулаторно

и выполнением ЭГДС, колоноскопии и возможным пересмотром антитромботической терапии, аторвастатин 40 мг, верапамил 80 мг 2 раза в день и пантопразол 40 мг.

ОБСУЖДЕНИЕ

При обсуждении данного случая возможно возникновение различных вопросов, включая вопрос – какую тактику надо выбирать у пациента 80 лет с многососудистым поражением коронарных артерий, какой метод реваскуляризации принесет большую пользу?

ЧКВ и коронарное шунтирование (КШ) имеют разную доступность в различных регионах, но даже при их доступности выбор метода реваскуляризации зависит от таких факторов, как анатомия коронарных артерий, наличие коморбидной патологии, опыт и взаимодействие команды врачей-кардиологов, рентгенхирургов, хирургов и возраст пациента и его предпочтения. У пожилых пациентов с ИБС и пациентов с ИБС старческого возраста, даже при наличии острых форм ОКС, реваскуляризация – непростая задача, о чем говорят и зарубежные авторы [9].

В работе T. Doenst et al. было показано, что существует взаимосвязь между возрастом и эффективностью результатов ЧКВ и КШ с точки зрения 5-летнего риска развития крупных кардиальных и цереброваскулярных событий [10]. У пациентов со стабильными формами ИБС 5-летний риск развития таких событий значительно выше при ЧКВ, чем при выполнении КШ для пациентов более молодого возраста; однако эта разница не столь значима в группе пожилых пациентов. Было показано, что внутрибольничная смертность после выполнения ЧКВ снижается для всех возрастных групп за последние несколько лет. Наибольшее абсолютное снижение рисков отмечалось у пациентов в возрасте ≥ 80 лет [9, 10].

За последние годы проведены многочисленные рандомизированные контролируемые клинические

исследования по сравнительному изучению эффективности и безопасности выполнения КШ и ЧКВ у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий. Однако в реальной клинической практике при анализе пожилого пациента и пациента старческого возраста оптимальная стратегия реваскуляризации может быть предметом дискуссий.

Для помощи врачам в поисках оптимального выбора была предложена шкала Syntax [8, 11, 12]. Было показано, что у пациентов с более низким показателем Syntax Score (<22) 5-летний риск развития крупных кардиальных и цереброваскулярных событий был сходен между группами пациентов с выполнением как КШ, так и ЧКВ. У пациентов со средней (23–32) или высокой (>33) суммой баллов по этой шкале риск событий значительно выше после ЧКВ в сравнении с выполнением КШ. В течение 10 лет после реваскуляризации не было отмечено значительной разницы в частоте смерти от всех причин между группами пациентов после выполнения ЧКВ с использованием стентов с лекарственным покрытием первого поколения и группой пациентов с выполненным КШ, однако среди пациентов с многососудистым поражением и поражением ЛКА частота летальных исходов оказалась ниже после выполнения КШ [11, 12].

Необходимо отметить, что шкала Syntax обеспечивает анатомическую стратификацию и при этом не учитывает основные клинические особенности и сопутствующие заболевания, с ее помощью затруднительно стратифицировать неблагоприятный исход от всех причин в каждой группе пациентов.

Недавно была разработана шкала Syntax Score II, которая включает клинические параметры и дает возможности прогнозировать 5-летний риск развития крупных кардиальных и цереброваскулярных событий и выживаемость в течение 10 лет [13].

В самое последнее время шкала Syntax Score II была вновь переработана и повторно откалибрована после интеграции показателей долгосрочной смертности от всех причин у пациентов, вошедших в исследование Syntax [14]. В обновленной Syntax Score 2020 используются 2 модификатора оригинальной Syntax Score и 7 клинических прогностических факторов: возраст, сахарный диабет, ХОБЛ, заболевание периферических сосудов, курение в настоящее время, клиренс креатинина и ФВ ЛЖ. Данная обновленная шкала предназначена для более точного суждения об оптимальном выборе реваскуляризации для пациента с учетом 5- и 10-летнего риска развития крупных кардиальных и цереброваскулярных событий и риска смерти от всех причин [14].

В нашем случае Syntax Score II указывал на предпочтение выполнения эндоваскулярного вмешательства, т. е. 4-летняя смертность у ЧКВ составила 15,1% против 44,3% при КШ. Однако, если пользоваться Syntax Score 2020, в нашем случае 10-летняя смертность при ЧКВ составит уже 65,4% против 49,3% у АКШ. Пятилетний риск крупных сердечно-сосудистых событий был 44,6% у ЧКВ и 29,2% у КШ (рис. 5, 6).

Важной особенностью представленного случая была вынужденная необходимость имплантации большого количества стентов. При этом известно, что количество имплантированных стентов считается независимым фактором риска развития рестеноза [3].

Еще одной особенностью представленного случая была значимая кальцификация коронарных артерий. В зависимости от выраженности кальцификации различают легкую, умеренную и тяжелую степень. Легкая степень кальцификации не требует какого-либо дополнительного вмешательства, при средней степени кальцификации рекомендовано применение внутрисосудистого ультразвука и атерэктомии (дебалкинга). При тяжелой кальцификации ЧКВ может быть выполнено только с использованием коронарной атерэктомии (дебалкинг), которая модифицирует и уменьшает объем кальцинированной бляшки, однако использование атерэктомии может привести к расслоению и перфорации коронарных артерий [15, 16].

В представленном нами клиническом случае при первом обращении пациента С. в региональный сосудистый центр ГКБ №1 имени Н.И. Пирогова по каналу СМП была диагностирована нестабильная стенокардия – прогрессирующая стенокардия напряжения с появлением стенокардии покоя, т. е. у пациента причиной обращения был ОКС. В исследовании, опубликованном R.G. Bach et al., представлены результаты 6-месячного наблюдения за пациентами с ОКС без подъема ST в подгруппах старше 65 лет и старше 75 лет. Сравнивалась инвазивная и консервативная стратегия. Было показано, что при проведении ЧКВ в первые 48 ч у пациентов с ОКС в возрасте старше 75 лет в дальнейшем был более низкий риск смерти и риск развития повторного ИМ через 6 мес., по сравнению с консервативной стратегией. При этом у пациентов в возрасте старше 65 лет ранняя инвазивная стратегия по сравнению с консервативной сопровождалась снижением смертности на 40%, а у пациентов старше 75 лет уже на 56% [17]. Однако было отмечено значимое увеличение риска геморрагических осложнений.

Развитие кровотечения, даже попадающего под определение «большое», не должно рассматриваться как однозначная причина отмены антитромботической терапии у пациента с ОКС, особенно подвергнувшегося ЧКВ [18, 19]. Кровотечение может спровоцировать протромботические реакции помимо тех, которые связаны с прекращением действия антиагрегантных препаратов, но и само прекращение их приема увеличивает вероятность тромботических осложнений из-за постепенного восстановления функции тромбоцитов. Решение о прекращении приема антитромботических препаратов может стать пусковым механизмом развития потенциально смертельного тромботического эпизода [20, 21].

Было показано, что прекращение ДАТ между 30–90 днями может быть целесообразным в отдельных подгруппах пациентов [22]. В 2017 г. Европейское общество кардиологов опубликовало руководство, в котором особое внимание уделяется ДАТ при ИБС. Оценка DAPT

(от -2 до 10 баллов) представляет собой максимальную сумму – 9 баллов, присуждаемых за следующие параметры: возраст, курение, сахарный диабет, инфаркт миокарда, предшествующее ЧКВ, имплантация стента с покрытием из паклитаксела, диаметр стента <3 мм, наличие ХСН или ФВ ЛЖ <30%, стентирование венозного шунта. Другая система оценки PRECISE-DAPT (в диапазоне от 0 до 100 баллов) состоит из оценки 5 параметров, включая уровень гемоглобина, лейкоцитов, клиренс креатинина и анамнез предшествующих кровотечений. При балле DAPT < 2 риск кровотечения превышает риск ишемии и, наоборот, при DAPT ≥ 2 баллов польза от антитромбоцитарной терапии предшествует риску кровотечения. Что касается оценки PRECISE-DAPT, которая состоит из 5 пунктов, пациентам с оценкой PRECISE-DAPT ≥ 25 рекомендуется короткая продолжительность ДАТ, в то время как для пациентов <25 следует рассматривать стандартную или большую продолжительность ДАТ [23, 24].

В представленном клиническом случае с одной стороны имеются факторы риска развития ишемических событий и тромбоза стента, такие как: пожилой возраст, многососудистое поражение коронарных артерий, имплантация большого количества стентов, тромбоз ствола ЛКА в ходе проведения ЧКВ, с другой стороны – наличие высокого риска кровотечения, а именно: пожилой возраст, активное кровотечение в раннем послеоперационном периоде из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, постгеморрагическая анемия. Представленный пациент набрал 31 балл по шкале PRECISE-DAPT, что соответствует значительному риску кровотечения при длительном применении ДАТ, что требует мониторинга ее безопасности на всем протяжении (рис. 15).

Учитывая вышеуказанные факторы, врачам необходимо было принимать непростые решения, чтобы достичь оптимального баланса между возможной пользой и рисками.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы наблюдается очевидная тенденция увеличения в популяции пациентов с ИБС числа пожилых больных. Эти пациенты в большинстве случаев страдают многососудистым атеросклерозом коронарных артерий, часто с кальцификацией коронарных артерий, также типично наблюдается несколько коморбидных заболеваний, что значительно затрудняет оптимальное ведение.

Данные доказательной медицины, позволяющие однозначно выбрать оптимальную тактику ведения пожилого пациента, не совсем убедительны до настоящего времени, поскольку крупные рандомизированные клинические исследования включали, как правило, не очень значительный процент пациентов данного возраста, исключая пациентов с выраженными сопутствующими заболеваниями и с наличием гериатрических синдромов.

В представленном случае пациента 80 лет с выраженным кальцинозом и многососудистым поражением КА, выполнение второго этапа ЧКВ осложнилось рецидивирующей диссекцией ПМЖА, тромбозом стента ствола ЛКА, что потребовало имплантации 8 стентов и введения блокаторов IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов с последующей картиной желудочно-кишечного кровотечения. В представленном клиническом случае с одной стороны имелись факторы риска развития ишемических событий и тромбоза стента, с другой – риски развития геморрагических осложнений.

Учитывая вышеизложенное, пациент пожилого и особенно старческого возраста имеет высокий риск повторных атеротромботических событий, высокие интра- и перипроцедуральные риски и риск геморрагических осложнений. Лечение такого пациента – это по-прежнему непростая задача, поэтому представляется необходимым не только дальнейшее проведение исследований, но и накопление и обсуждение клинических данных. MC

Поступила / Received 01.08.2023

Поступила после рецензирования / Revised 30.08.2023

Принята в печать / Accepted 07.09.2023

Список литературы / References

1. Beard JR, Officer A, de Carvalho IA, Sadana R, Pot AM, Michel JP et al. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. *Lancet*. 2016;387(10033):2145–2154. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00516-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00516-4).
2. Гиляров МЮ, Желтоухова МО, Константинова ЕВ, Муксина МД, Мурадова ЛШ, Нестеров АП, Удовиченко АЕ. Особенности лечения острого коронарного синдрома у пожилых: опыт Городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(2):164–170. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-164-170>.
Gilyarov MYu, Zheltoukhova MO, Konstantinova EV, Muksinova MD, Muradova LS, Nesterov AP, Udovichenko AE. Treatment characteristics of acute coronary syndrome in elderly patients: practice of n.i. pirogov city clinical hospital №1. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(2):164–170. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-164-170>.
3. Tang L, Cui QW, Liu DP, Fu YY. The number of stents was an independent risk of stent restenosis in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(50):e18312. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018312>.
4. Capodanno D, Greco A. Risk Stratification for Bleeding in the Elderly with Acute Coronary Syndrome: Not So Simple. *Thromb Haemost*. 2018;118(6):949–952. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1649519>.
5. De Rosa R, Piscione F, Galasso G, De Servi S, Savonitto S. Antiplatelet therapy in very elderly and comorbid patients with acute coronary syndromes. *J Geriatr Cardiol*. 2019;16(2):103–113. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2019.02.006>.
6. Verdoia M, Gioscia R, De Luca G. Optimal dual antiplatelet therapy strategy in elderly patients with acute coronary syndrome. *J Geriatr Cardiol*. 2021;18(3):210–218. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2021.03.010>.
7. Capranzano P, Angiolillo DJ. Antithrombotic Management of Elderly Patients With Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14(7):723–738. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.01.040>.
8. Ono M, Serruys PW, Hara H, Kawashima H, Gao C, Wang R et al. 10-Year Follow-Up After Revascularization in Elderly Patients With Complex Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(22):2761–2773. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.016>.
9. Kumar S, McDaniel M, Samady H, Forouzandeh F. Contemporary Revascularization Dilemmas in Older Adults. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(3):e014477. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014477>.
10. Doenst T, Haverich A, Serruys P, Bonow RO, Kappetein P, Falk V et al. PCI and CABG for Treating Stable Coronary Artery Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(8):964–976. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.053>.
11. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stähle E, Colombo A et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary dis-

- ease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013;381(9867):629–638. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60141-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60141-5).
12. Thuijs DJFM, Kappetein AP, Serruys PW, Mohr FW, Morice MC, Mack MJ et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with three-vessel or left main coronary artery disease: 10-year follow-up of the multicentre randomised controlled SYNTAX trial. *Lancet*. 2019;394(10206):1325–1334. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31997-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31997-X).
 13. Takahashi K, Serruys PW, Fuster V, Farkouh ME, Spertus JA, Cohen DJ et al. Redefinition and validation of the SYNTAX score II to individualise decision making between percutaneous and surgical revascularisation in patients with complex coronary artery disease: secondary analysis of the multicentre randomised controlled SYNTAXES trial with external cohort validation. *Lancet*. 2020;396(10260):1399–1412. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32114-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32114-0).
 14. Ninomiya K, Serruys PW, Garg S, Hara H, Masuda S, Kageyama S et al. The Utility of the SYNTAX Score II and SYNTAX Score 2020 for Identifying Patients with Three-Vessel Disease Eligible for Percutaneous Coronary Intervention in the Multivessel TALENT Trial: A Prospective Pilot Experience. *Rev Cardiovasc Med*. 2022;23(4):133. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2304133>.
 15. Lee MS, Gordin JS, Stone GW, Sharma SK, Saito S, Mahmud E et al. Orbital and rotational atherectomy during percutaneous coronary intervention for coronary artery calcification. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018;92(1):61–67. <https://doi.org/10.1002/ccd.27339>.
 16. Lee MS, Shlofmitz E, Lluri G, Kong J, Neverova N, Shlofmitz R. Outcomes of patients with myocardial infarction who underwent orbital atherectomy for severely calcified lesions. *Cardiovasc Revasc Med*. 2017;18(7):497–500. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2017.05.005>.
 17. Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Anderson HV et al. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med*. 2004;141(3):186–195. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-141-3-200408030-00007>.
 18. Halvorsen S, Storey RF, Rocca B, Sibbing D, Ten Berg J, Grove EL et al. Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2017;38(19):1455–1462. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw454>.
 19. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39(3):213–260. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419>.
 20. Mehran R, Baber U, Steg PG, Ariti C, Weisz G, Witzenbichler B et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet*. 2013;382(9906):1714–1722. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61720-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61720-1).
 21. Généreux P, Rutledge DR, Palmerini T, Caixeta A, Kedhi E, Hermiller JB et al. Stent Thrombosis and Dual Antiplatelet Therapy Interruption With Everolimus-Eluting Stents: Insights From the Xience V Coronary Stent System Trials. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8(5):e001362. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001362>.
 22. Aziz F. Incidence of Gastrointestinal Bleeding After Percutaneous Coronary Intervention: A Single Center Experience. *Cardiol Res*. 2014;5(1):8–11. <https://doi.org/10.14740/cr322w>.
 23. Long T, Peng L, Li F, Xia K, Jing R, Liu X et al. Correlations of DAPT score and PRECISE-DAPT score with the extent of coronary stenosis in acute coronary syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(39):e12531. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012531>.
 24. Choi KH, Song YB, Lee JM, Park TK, Yang JH, Choi JH et al. Clinical Usefulness of PRECISE-DAPT Score for Predicting Bleeding Events in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: An Analysis From the SMART-DATE Randomized Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2020;13(5):e008530. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008530>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.А. Рахими, Е.В. Константинова, А.А. Великоцкий

Концепция и дизайн исследования – Н.А. Рахими, Е.В. Константинова, А.А. Великоцкий, А.П. Нестеров

Написание текста – А.А. Великоцкий, Н.А. Рахими

Сбор и обработка материала – Е.В. Константинова, О.Н. Светлова

Обзор литературы – Н.А. Рахими, Е.В. Константинова

Перевод на английский язык – Е.В. Константинова, Н.А. Рахими

Анализ материала – Е.В. Площенко, О.Н. Светлова, А.П. Нестеров

Статистическая обработка – А.П. Нестеров, Е.В. Площенко

Редактирование – О.Н. Светлова, Е.В. Константинова

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.В. Константинова, О.Н. Светлова

Contribution of authors:

Concept of the article – Nawid Ahmad Rakhimi, Ekaterina V. Konstantinova, Anton A. Velikotskiy

Study concept and design – Nawid Ahmad Rakhimi, Ekaterina V. Konstantinova, Anton A. Velikotskiy, Alexey P. Nesterov

Text development – Anton A. Velikotskiy, Nawid Ahmad Rahimi

Collection and processing of material – Ekaterina V. Konstantinova, Olga N. Svetlova

Literature review – Nawid Ahmad Rahimi, Ekaterina V. Konstantinova

Translation into English – Ekaterina V. Konstantinova, Nawid Ahmad Rahimi

Material analysis – Evgeniy V. Ploshchenkov, Olga N. Svetlova

Statistical processing – Alexey P. Nesterov, Evgeniy V. Ploshchenkov

Editing – Olga N. Svetlova, Ekaterina V. Konstantinova,

Approval of the final version of the article – Ekaterina V. Konstantinova, Alexey P. Nesterov

Информация об авторах:

Рахими Навид Ахмад, аспирант 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/0009-0009-5664-8766>; rahimi.2024@mail.ru

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

Великоцкий Антон Александрович, врач-рентгенохирург, Городская клиническая больница №1 имени Н.И. Пирогова; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8; <https://orcid.org/0009-0006-3655-1586>; vel_aa@mail.ru

Площенко Евгений Валерьевич, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Городская клиническая больница №1 имени Н.И. Пирогова; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8; <https://orcid.org/0009-0007-4694-6140>; Jenya-09@inbox.ru

Светлова Ольга Николаевна, врач-кардиолог, Городская клиническая больница №1 имени Н.И. Пирогова; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8; <https://orcid.org/0000-0003-4140-5058>; svetolga@ro.ru

Нестеров Алексей Петрович, к.м.н., заместитель главного врача по терапевтической помощи, 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

Information about the authors:

Nawid Ahmad Rakhimi, Postgraduate Student of Department of Interventional Cardiology and Cardiac Rehabilitation, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-5664-8766>; rahimi.2024@mail.ru

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

Anton A. Velikotskiy, X-Ray Surgeon, City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov; 8, Lenin Ave., Moscow, 119049, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-3655-1586>; vel_aa@mail.ru

Evgeniy V. Ploshchenkov, Head of Department of X-ray Surgical Diagnostic Methods and Treatment, City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov; 8, Lenin Ave., Moscow, 119049, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-4694-6140>; Jenya-09@inbox.ru

Olga N. Svetlova, Cardiologist, City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov; 8, Lenin Ave., Moscow, 119049, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4140-5058>; svetolga@ro.ru

Alexey P. Nesterov, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Medical Officer for Therapeutic Care, City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov; 8, Lenin Ave., Moscow, 119049, Russia; Associate Professor of Department of Interventional Cardiology and Cardiac Rehabilitation, 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

Гемоперикард после стентирования коронарных артерий: клинические наблюдения и обзор литературы

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

И.С. Симутис^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-2537-0142>, simutis@mail.ru

С.О. Мазуренко^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-1915-2237>, dr_mazurenko@mail.ru

Е.М. Никольская², <https://orcid.org/0009-0008-4291-5520>, egyptyanka@list.ru

М.С. Мазуренко¹, <https://orcid.org/0000-0002-2402-829X>, mazurenko.maria@inbox.ru

¹ Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

² Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова; 194291, Россия, Санкт-Петербург, проспект Культуры, д. 4

³ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015 Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

В настоящее время в мире ежегодно подвергаются чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ) с имплантацией стента не менее 5 млн больных ишемической болезнью сердца, причем более 200 000 из них – в России. Диссекция и перфорация коронарной артерии при ЧКВ встречаются достаточно редко, но представляют собой весьма опасные осложнения, ведущие к развитию гемоперикарда с тампонадой сердца, способной, в свою очередь, осложниться кардиогенным шоком, инфарктом миокарда, различными аритмиями и летальным исходом. Частота тампонады сердца в интервенционной кардиологии, по данным разных авторов, составляет от 0,1 до 3,0% всех вмешательств. Сильно варьирует и приводимая в литературе частота летальных исходов (0–20–40%). Вместе с тем не существует специальных регистров, которые аккумулируют данные о перфорациях коронарных артерий в отдельных странах и в мире в целом. К сожалению, на сегодняшний день все еще отсутствует четкий алгоритм выявления пациентов повышенного риска, не ясны необходимые сроки их интенсивного наблюдения, а также не определены критерии выбора между консервативной, рентгенангиохирургической и оперативной тактикой лечения в случае развития гемоперикарда и тампонады сердца. В статье представлен литературный обзор актуальных источников по теме, а также три клинических случая развития гемоперикарда у пациентов старческого возраста в разные сроки после ЧКВ с разной симптоматикой и исходами. Наблюдения иллюстрируют вариабельность симптоматики, сложности диагностики и лечения, а также затрагивают вопросы мультидисциплинарного подхода с участием специалистов разного профиля (рентгенангиохирургов, кардиохирургов, реаниматологов, кардиологов и врачей функциональной диагностики).

Ключевые слова: диссекции, перфорации коронарных артерий, тампонада перикарда, чрескожное коронарное вмешательство, кардиогенный шок, старческий возраст

Благодарности. Авторы выражают признательность за предоставленные материалы врачам Северо-Западного окружного научно-клинического центра имени Л.Г. Соколова: анестезиологу-реаниматологу, старшему ординатору отделения реанимации и интенсивной терапии Д.С. Салыгиной, торакальному хирургу А.Д. Оборневу, заведующему 1-м кардиологическим отделением Э.С. Юсупову, заведующей отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, д.м.н. Ю.В. Суворовой, анестезиологу-реаниматологу А.В. Соколову, заведующей отделением функциональной диагностики, к.м.н. Т.Н. Енькиной, врачу отделения функциональной диагностики Е.А. Тимофеевой, заведующему патологоанатомическим отделением Я.В. Василеву, руководителю Валдайского филиала, хирургу С.Б. Клишину, анестезиологам-реаниматологам Валдайского филиала С.Н. Селезневу и И.К. Кечулаеву.

Для цитирования: Семиголовский НЮ, Симутис ИС, Мазуренко СО, Никольская ЕМ, Мазуренко МС. Гемоперикард после стентирования коронарных артерий: клинические наблюдения и обзор литературы. *Медицинский совет.* 2023;17(16):117–127. <https://doi.org/10.21518/ms2023-349>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hemopericardium after coronary artery stenting: clinical observations and literature review

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

Ionas S. Simutis^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-2537-0142>, simutis@mail.ru

Sergey O. Mazurenko^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-1915-2237>, dr_mazurenko@mail.ru

Elena M. Nikolskaya², <https://orcid.org/0009-0008-4291-5520>, egyptyanka@list.ru

Maria O. Mazurenko¹, <https://orcid.org/0000-0002-2402-829X>, mazurenko.maria@inbox.ru

¹ St Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia

² North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov; 4, Kultury Ave., St Petersburg, 194291, Russia

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

Currently, at least 5,000,000 patients with coronary artery disease undergo percutaneous coronary interventions with stent implantation every year in the world, and more than 200,000 in Russia. Dissection and perforation of the coronary artery are quite rare, but they are very dangerous complications leading to the development of hemopericardium with cardiac tamponade, cardiogenic shock, myocardial infarction, various arrhythmias and death. The frequency of cardiac tamponade in interventional cardiology, according to various authors, ranges from 0.1 to 3.0% of all interventions. The frequency of deaths cited in the literature also varies greatly (0–20–40%). At the same time, there are no special registers that accumulate data on coronary artery perforations in concrete countries and in the world as a whole. Unfortunately, today, there is still no clear algorithm for identifying high-risk patients, the necessary timing of their intensive follow-up is not clear, and the criteria for choosing between conservative, angiosurgical and operative treatment tactics are not defined. In addition to a literary review of recent sources on this topic, the article presents 3 clinical cases of hemopericardium development in elderly patients at different times after percutaneous interventions, with different symptoms and with different outcomes. The observations illustrate the variability of symptoms, the complexity of diagnosis and treatment, and also touch upon the issues of a multi-disciplinary approach with the participation of specialists of different profiles (X-ray angiologists, cardiac surgeons, intensive care specialists, cardiologists and doctors of functional diagnostics).

Keywords: coronary artery dissections, coronary artery perforations, hemopericardium, pericardial tamponade, percutaneous coronary intervention, cardiogenic shock, elderly age

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the doctors of the North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov for the provided materials: Anesthesiologist-Resuscitator, Senior Resident of the Intensive Care Unit of the D.S. Salygina, Thoracic Surgeon A.D. Osborne, Head of the 1st Cardiology Department E.S. Yusupov, Head of the Department of X-ray Surgical Methods of Diagnostics and Treatment, Dr. Sci. (Med.) Yu.V. Suvorova, Anesthesiologist-Resuscitator A.V. Sokolov, Head of the Department of Functional Diagnostics, Cand. Sci. (Med.) T.N. Enkina, Doctor of the Department of Functional Diagnostics E.A. Timofeeva, Head of the Pathology Department Ya.V. Vasilev, Head of the Valdai Branch, Surgeon S.B. Klimshin, Anesthesiologists and Resuscitators of the Valdai Branch S.N. Seleznev and I.K. Kechulaev.

For citation: Semigolovskii NYu, Simutis IS, Mazurenko SO, Nikolskaya EM, Mazurenko MO. Hemopericardium after coronary artery stenting: clinical observations and literature review. *Meditinskiy Sovet.* 2023;17(16):117–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-349>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время ежегодно не менее чем 5 млн больных ишемической болезнью сердца во всем мире выполняются чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) с имплантацией стента [1], из них свыше 200 000 ежегодно – в России [2].

Перфорация коронарной артерии (КА) является одним из редких, но опасных осложнений ЧКВ, ведущим к развитию гемоперикарда с тампонадой перикарда (ТП), способной осложниться кардиогенным шоком, инфарктом миокарда, различными аритмиями и летальным исходом. При этом не существует специальных регистров, которые аккумулируют данные о перфорации КА в отдельных странах и в мире в целом. Частота ТП, по данным разных авторов, составляет 0,1–3,0% всех ЧКВ [3, 4].

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Крупный анализ базы данных из 25 697 ЧКВ [3], выполненных в одном госпитале США в период с 1993 по 2000 г., выявил ТП в 31 случае (0,12%), причем ТП была диагностирована в рентгеноперационной у 17 (55%) пациентов из 31, а у 14 (45%) ее выявление произошло отсроченно (среднее время после ЧКВ – 4,4 ч). Перикардиоцентез

был выполнен 30 пациентам, из них 19 (61%) были успешно пролечены только с помощью аспирации крови, но 12 (39%) потребовалось дальнейшее экстренное хирургическое вмешательство. Госпитальные осложнения включали смерть (42%), экстренную операцию (39%), инфаркт миокарда (29%) и необходимость переливания крови (65%). Авторы заключают, что большинство случаев ТП выявляется в рентгеноперационной, но может возникнуть отсроченная тампонада, и ее следует рассматривать как причину поздней гипотензии после ЧКВ.

Перфорации КА градируют с помощью классификации Эллиса [5], наиболее распространенной для оценки как экстравазаций, так и рисков ТП (рис. 1):

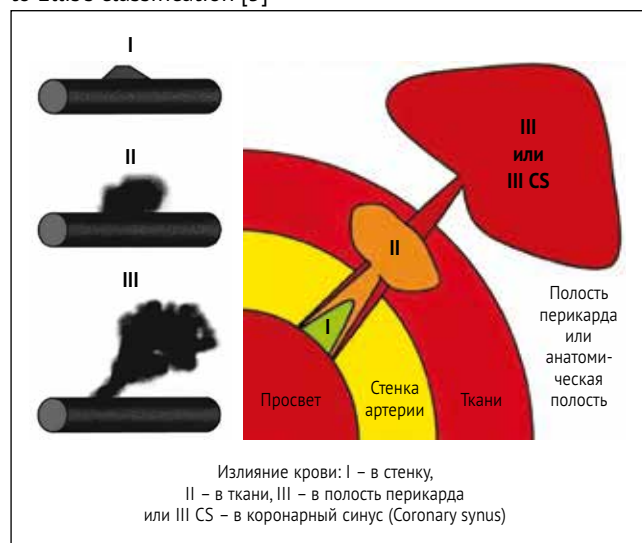
■ I тип – образование экстралюминального кратера (за-тека) без экстравазации (суммарная частота смерти, инфаркта миокарда и ТП – 8%);

■ II тип – пропитывание миокарда или перикарда (риск ТП – 13%);

■ III тип – перфорация диаметром 1 мм и более с выходом контрастного вещества за пределы стенки артерии – свободная перфорация с непрерывной экстравазацией контраста;

■ также описана более доброкачественная перфорация типа III CS (Cavity Spilling – излияние в полость), при которой контраст попадает непосредственно в полость перикарда,

● **Рисунок 1.** Типы перфораций коронарных артерий по классификации Эллис [5]
 ● **Figure 1.** Types of coronary artery perforations according to Ellis's classification [5]



коронарный синус; риск ТП при этом – до 63%, что сопровождается высокой летальностью (около 19%), причем около половины таких пациентов переносят инфаркт миокарда.

По данным A. Shimony et al., перфорация сосудов повышает частоту ТП и летальность (16 и 7% соответственно), причем большинство перфораций I и II степени были пролечены консервативно, а серьезные осложнения отмечались при перфорациях III степени. Многофакторный анализ обнаружил, что наиболее сильный независимый предиктор перфорации – лечение хронической тотальной окклюзии. Другие независимые переменные включали наличие кальция в оперируемой КА и инфаркт миокарда без подъема сегмента ST [6].

Японские авторы T. Fukutomi et al. проанализировали 69 (0,93%) перфораций КА из 7443 последовательно выполненных ЧКВ. Перфорации были разделены на 2 типа: с эпикардиальным окрашиванием без струи контрастной экстравазации (тип I, n = 51) и со струей контрастной экстравазации (тип II, n = 18). У пациентов с перфорациями I и II типа проводилось наблюдение (35 и 0% соответственно), отмена антикоагулянтов (57 и 94%). Перикардиоцентез и дренирование осуществлены в 27 и 61%, а длительная перфузионная баллонная ангиопластика – в 16 и 100% случаев соответственно. Двум пациентам с перфорациями II типа потребовалось экстренное аортокоронарное шунтирование. Случаев госпитальной смерти не было [7].

При ретроспективном анализе турецкими исследователями R. Gündüz et al. 48 360 процедур ЧКВ в период с января 2010 по июнь 2020 г. перфорация КА была обнаружена у 110 пациентов (0,22%), 66 пациентам ЧКВ проводилась при остром коронарном синдроме, а у 44 была диагностирована стабильная стенокардия. Наиболее распространенной локализацией перфорации была передняя нисходящая артерия (41,8%), наиболее часто встречался III тип перфорации по Эллис (37,2%). Госпитальная летальность составила 18,1% [8].

По данным других исследователей [9–12], перфорации происходят в 0,19–0,93% случаев ЧКВ. Причины перфорации и разрыва КА: в половине случаев – предшествующая механическая проводниковая реканализация, около 30% – баллонная дилатация и около 20% – имплантация стента. Таким образом, госпитальная летальность после разрыва КА, как следует из рассмотренных работ, составляет от 0 (японская выборка 2002 г. [7]) до 42% (американская когорта 2002 г. [3]), а по мнению авторов обзора 2019 г. [13], перфорация и разрыв КА сопровождаются практически 100%-м летальным исходом.

Каков же уровень госпитальной летальности – 0, 42 или 100%? Был выделен ряд факторов, потенциально повышающий риск развития осложнения:

- пожилой возраст,
- женский пол,
- острая коронарная патология,
- полная хроническая окклюзия артерии,
- наличие кальциноза [13].

Более систематизированно факторы риска и предикторы разрывов КА представлены в работах М.О. Логинова и др., С. Krishnegowda et al., Т. Dep et al. [12, 14, 15]. В работе М.О. Логинова и др. [12] выделяются факторы:

- немодифицируемые:
 - возраст пациента,
 - женский пол,
 - перенесенное аортокоронарное шунтирование;
- модифицируемые:
 - курение,
 - артериальная гипертензия,
 - наличие заболевания периферических артерий,
 - застойная сердечная недостаточность,
 - низкий индекс массы тела,
 - низкий клиренс креатинина;
- коронарная анатомия и морфология:
 - извитость КА,
 - угловатость,
 - кальцинированные поражения,
 - склонность к спазму,
 - хронические тотальные окклюзии,
 - кальциноз артерии;
- мануальные факторы:
 - агрессивное использование проводников (в особенности гидрофильных), баллонных катетеров и стентов.

Знание факторов риска и предикторов повреждения КА, алгоритмов диагностики и лечения имеет важный практический аспект, касающийся принципиальных вопросов:

1. Кого именно и как долго следует наблюдать в отделении интенсивной терапии и реанимации?
2. Какие специалисты должны быть в круглосуточном доступе при выполнении ЧКВ (кардиологи, рентгеноангиохирурги, кардиохирурги, специалисты функциональной диагностики и т. д.)?

Полагают, что при выявлении экстравазации рентгеноваскулярному хирургу необходимо определить тип разрыва и, учитывая морфологию сосуда и гемодинамические параметры, выбрать тактику дальнейшего лечения [4, 14, 15]. Обычно рекомендуется немедленное

стентирование пораженного участка с целью закрытия места диссекции с последующим мониторингом диссекции и состояния пациента [13, 15]. Однако данный вопрос подлежит изучению, поскольку в настоящее время крупных исследований по этой теме для комплексной оценки проблемы еще недостаточно [9, 13].

На сегодняшний день активно используется применение стент-графтов для герметизации крупного очага разрыва КА. Их быстрая установка достаточно эффективна и малоинвазивна, отчего считается золотым стандартом в лечении экстрavasаций и рассценивается как сравнительно безопасная альтернатива открытой кардиохирургической операции [12, 15]. Наличие запаса стент-графтов, по мнению специалистов, является обязательным для каждой рентгеноперационной. В доступной литературе немало публикаций по успешному лечению диссекций имплантацией стент-графта, включая отечественные наблюдения [12]. В случае дистальной диссекции, перфорации КА малого калибра возможно использование эмболизирующих материалов [15].

В ситуациях когда гемостаз не может быть достигнут эндоваскулярными хирургами, сохраняется нестабильность гемодинамики, а эффект перикардиоцентеза малоощутим и нестойко, показано экстренное дренирование полости перикарда и восстановление целостности артерии в ходе кардиохирургической операции [16–18]. Перевод в кардиохирургическую операционную в случае неэффективности эндоваскулярного лечения и консервативной терапии должен быть экстренным [15, 19, 20].

Иначе говоря, проблема лечения гемоперикарда является мультидисциплинарной. Совершенно очевидно, что при выявлении диссекции должны быть срочно извещены реаниматологи и кардиохирургическая служба (если она имеется в стационаре и (или) доступна в малом радиусе транспортировки). Современный алгоритм действий при развитии ТП хорошо представлен в работе T. Dep et al. [15].

Далее приводим три собственных клинических наблюдения развития гемоперикарда у пациентов старческого возраста в разные сроки после ЧКВ с разной симптоматикой и исходами.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Примером развития ТП после стентирования протяженного стеноза КА с попыткой рентгенохирургического лечения является случай пациента О., 83 года. При поступлении пациент жаловался на боли в эпигастальной области при ходьбе до 300 м и в ночное время. Болен с декабря 2019 г., ввиду учащения болей 21 января 2020 г. обратился к терапевту. По электрокардиографии (ЭКГ) выявлена субэпикардальная ишемия передней стенки левого желудочка (ЛЖ). Диагноз: ишемическая болезнь сердца, нестабильная стенокардия; инфаркт миокарда неизвестной давности.

Срочно выполнено ЧКВ с одномоментным стентированием передней межжелудочковой коронарной артерии (ПМЖА) двумя стентами. После имплантации второго

стента выявлен участок диссекции между стентами. В среднюю треть ПМЖА был имплантирован стент с медикamentозным покрытием диаметром 2,75 мм, длиной 48,0 мм, давлением 14 атм, после чего визуализирована массивная экстрavasация через ячейки стента вследствие перфорации артерии. Выполнена длительная (около 2 мин) инфляция баллонного катетера из-под стента давлением 4 атм без эффекта. В зону перфорации внутрь стента имплантирован стент-графт, в процессе имплантации которого развилась фибрилляция желудочков, сопровождающаяся обвалом гемодинамики (отчасти, по-видимому, вследствие развития гемоперикарда). Реанимационные мероприятия в полном объеме оказались неэффективны, констатирована смерть. В ходе аутопсии выявлен гемоперикард (200 мл), причиной которого послужило повреждение ПМЖА. Непосредственная причина смерти – кардиогенный шок.

Приводим также два случая развития ТП после плановых ЧКВ у двух пациентов старческого возраста с успешным исходом.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациент К., 75 лет, поступил 5 мая 2022 г. для проведения планового ЧКВ. Жаловался на сжимающие загрудинные боли при ускорении ходьбы. Ухудшение с февраля 2022 г. Обратился к врачу 18 апреля 2022 г. По результатам суточного ЭКГ-мониторирования выявлена депрессия ST в передне-боковых отделах ЛЖ. При коронароангиографии 28 апреля 2022 г. выявлены 70%-й стеноз проксимальной трети ПМЖА и окклюзия средней трети. По заключению консилиума (кардиолог, кардиохирург, рентгеноангиохирург), учитывая изолированное поражение средней трети ПМЖА, сомнительное ретроградное заполнение дистального русла ПМЖА, в соответствии с рекомендациями EACTS (European Association for Cardio-Thoracic Surgery – Европейская ассоциация кардиоторакальной хирургии), при SYNTAX Score (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery – согласованность ЧКВ с имплантацией стентов TAXUS и кардиохирургией) 8.0 и Syntax Score II PCI 32.9 против CABG (Coronary Artery Bypass Graft Surgery) 36.5 (PCI (Percutaneous Coronary Intervention) 4 Year Mortality: 8,6%, против CABG 4 Year Mortality: 11,5%) пациенту показана реваскуляризация миокарда в объеме транслюминальной баллонной ангиопластики и стентирования ПМЖА.

В анамнезе артериальная гипертензия. Гипотензивные средства принимал регулярно. Документированных данных о перенесенных инфарктах, инсультах нет. Сопутствующие заболевания: хронический атрофический гастрит, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, варикозная болезнь вен нижних конечностей. Курение, алкоголь отрицает. Работающий пенсионер, дирижер оркестра.

Операция стентирования ПМЖА 5 мая 2022 г.: доступ а. femoralis dextra, проводниковый катетер для левой КА XB 3,5. Коронарный проводник проведен в дистальную

треть ПМЖА, замена на гидрофильный проводник, замена на жесткий проводник. Выполнена предилатация ПМЖА баллонным катетером диаметром 2,0 мм, длиной 20 мм. Установлен 1 стент в среднюю треть ПМЖА с рассасывающимся полимерным покрытием диаметром 2,5 мм, длиной 38,0 мм, давлением 18 атм. Выполнена дилатация в стенке баллонным катетером диаметром 2,75 мм, длиной 20 мм. Гепарин во время вмешательства 10 000 ЕД. Согласно записи оператора, в связи с субинтимальным проходом проводника при попытке пройти окклюзию необходим динамический контроль гемодинамики и выполнение контрольной эхокардиографии (ЭхоКГ).

В отделении реанимации, по данным ЭхоКГ, в полости перикарда за правыми камерами сердца лоцируется гипоэхогенная жидкость с гиперэхогенными включениями. Расхождение листков перикарда в диастолу за правыми камерами до 21 мм, за верхушкой ЛЖ – до 10 мм; полости сердца не расширены, систолическая функция ЛЖ не нарушена.

ЭхоКГ-контроль спустя 1 ч: отрицательная динамика в виде появления гипоэхогенной жидкости за нижней и нижне-боковой стенками ЛЖ до 10 мм, расхождение листков перикарда в диастолу за правыми камерами до 23–24 мм, за верхушкой – до 15 мм. Признаков претампонады, нарушений локальной сократимости на момент осмотра нет. Данных о дефектах стенок не получено. Срочно была проведена пункция перикарда, эвакуировано 30 мл жидкости (кровь).

Спустя 1 ч 50 мин после поступления в отделение реанимации у пациента развилась слабость, выраженная потливость, цианоз, гипотензия. Начата вазопрессорная поддержка – норадреналин 0,1 мкг/кг/мин, введен преднизолон 60 мг. По ЭхоКГ отмечено нарастание гемоперикарда. С учетом неадекватного оттока по ранее установленному катетеру торакальным хирургом принято решение о передренировании перикарда катетером большего диаметра. Еще через 1 ч 30 мин в условиях рентгеноперационной удален ранее установленный катетер. При повторной пункции перикарда получена кровь без сгустков, установлен катетер 8Fr. Эвакуировано около 300 мл крови. Выполнена нейтрализация гепарина протамина сульфатом (50 мг). Продолжена инфузия норадреналина в дозе 0,2 мкг/кг/мин.

Еще через 3 ч по ЭхоКГ отмечена положительная динамика в виде значительного уменьшения жидкости в полости перикарда: сохраняется минимальное количество за верхушкой и свободной стенкой правого желудочка (ПЖ), расхождение листков перикарда примерно до 3 мм. Нет нарушений локальной и глобальной сократимости. На момент исследования по дренажу эвакуировано приблизительно 200 мл крови.

Еще через полчаса, в 18:00, завершена вазопрессорная поддержка. Жалобы при осмотре на общую слабость, умеренный дискомфорт в эпигастрии. Гемодинамика и ритм сердца устойчивы. В месте пункции правой бедренной артерии небольшой экхимоз, признаков гематомы нет, периферическая пульсация сохранена. По дренажу из перикардиальной полости отделяемого нет.

Назначены цефтриаксон, бисопролол на утро, омепразол дважды, аторвастатин. Возобновление антитромботической терапии отложено.

В 20:00 5 мая 2022 г. по ЭхоКГ определяется минимальное количество жидкости за верхушкой ПЖ до 4–5 мм и свободной стенкой ПЖ, расхождение листков перикарда примерно до 3 мм (рис. 2). Контроль ЭхоКГ в 00:40, 09:10 и 15:00 6 мая 2022 г. без отрицательной динамики. При контрольной ЭхоКГ от 7 мая 2022 г. жидкость в перикарде отсутствует (рис. 3). По дренажу из полости перикарда за сутки 70 мл серозной жидкости. С 18:00 6 мая 2022 г. возобновлена двойная антитромботическая терапия. 6 мая 2022 г. по ЭКГ отмечена преходящая элевация сегмента ST до 1,0–1,5 мм в отведениях V_{2-6} .

10 мая 2022 г. обнаружены неспецифические изменения ST-T по ЭКГ без клиники стенокардии. Уровень тропонина I в первые 3 сут. оставался нормальным (табл. 1). 11 мая 2022 г. (7-й день лечения) дренаж удален. Отмечаемый субфебрилитет, преходящие воспалительные изменения крови рассматривались в рамках перикардитомного синдрома. Ввиду умеренной постгеморрагической анемии к терапии добавлен препарат железа. 17 мая 2022 г. пациент выписан на амбулаторное лечение в удовлетворительном состоянии.

Спустя 3 мес. перенес грыжесечение, через 5 мес. вернулся к активной работе. При обследовании спустя 10 мес. (суточный ЭКГ-мониторинг, ЭхоКГ) значимой патологии миокарда и перикарда не выявлено.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 3

Третий случай ТП имел место в филиале Северо-Западного окружного научно-клинического центра имени Л.Г. Соколова в г. Валдай. Пациентка К., 82 года, была госпитализирована 21 апреля 2022 г. с жалобами на чувство дискомфорта в грудной клетке и одышку при физической нагрузке для плановой повторной ЧКВ (стентирование ПМЖА 1 стентом ранее, 29 сентября 2021 г.). В анамнезе стенокардия напряжения более 5 лет. Из перенесенных и хронических заболеваний – гипертоническая болезнь более 20 лет, сахарный диабет 2-го типа более 15 лет, пневмония в 2006 г.

21 апреля 2022 г. выполнено ЧКВ через а. *radialis dextra*. Проводниковый катетер 3,5 SH проведен в дистальную треть ПМЖА, выполнена предилатация баллонным катетером диаметром 2,5 мм, длиной 10 мм, установлено 2 стента: в среднюю треть МПЖА с медикаментозным покрытием диаметром 2,25 мм, длиной 29,0 мм, давлением 12 атм и в проксимальную треть – стент с медикаментозным покрытием диаметром 2,75 мм, длиной 28,0 мм, давлением 14 атм. Во время вмешательства введено 10 000 ЕД гепарина, интрадьюсер удален, наложена манжета TR-Band.

В 12:00 21 апреля 2022 г. была доставлена в отделение реанимации без жалоб. Спустя 5,5 ч у пациентки появились жалобы на боли сжимающего характера за грудиной, затруднение дыхания, холодный липкий пот. Однократно отмечалась рвота. Состояние тяжелое. Сознание ясное.

● **Таблица 1.** Лабораторные показатели крови пациента К., 75 лет, в динамике

● **Table 1.** Laboratory blood parameters of patient K. of 75 years old in dynamics

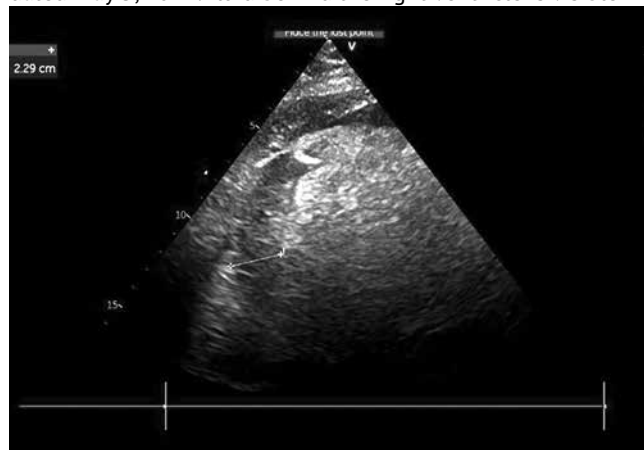
Показатель	Норма	05.05 днем	05.05 вечером	06.05	07.05	08.05	09.05	10.05	11.05	13.05	16.05
Гемоглобин, г/л	М 130–160	142	138	124	113	104	110	115	122	114	115
Гематокрит, %	М 40–48	43,7	41,3	36,6	33,3	30,6	32,1	34,3	35,1	32,5	33,5
Эритроциты, $10^{12}/л$	М 4–5	4,77	4,37	3,91	3,55	3,27	3,47	3,64	3,78	3,51	3,57
Тромбоциты, $10^9/л$	180–400	331	256	255	220	192	239	267	323	352	441
Лейкоциты, $10^9/л$	4–9	12,8	12,0	21,9	16,2	9,0	8,5	8,1	10,3	9,0	8,1
Эозинофилы, %	0–5	0,1	0,0	0,0	0,0	0,7	1,6	2,6	2,0	2,4	2,6
Лимфоциты, %	19–37	26,7	4,8	6,6	14,0	20,0	21,7	25,4	28,0	27,9	35,2
Моноциты, %	3–11	3,4	1,2	4,4	5,9	7,3	6,5	7,0	4,0	7,6	7,7
Базофилы, %	0–1	0,3	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0	0,1	0,2
Нейтрофилы, %	47–72	69,5	–	89,0	80,0	71,7	70,1	64,9	68,0	62,0	54,3
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	М 2–15	–	–	–	23	26	31	25	30	9	15
МНО	1–1	–	1,13	1,12	1,29	1,34	1,19	1,12	1,16	–	1,08
Процент протромбина по Квику	70–120	–	73	75	61	58	68	74	71	–	79
АЧТВ	0,8–1,1	4,03	0,81	0,78	1,97	0,76	0,81	–	–	–	–
D-димер, нг/мл	0–250	202	238	148	–	932	–	2181	3144	–	252
Na ⁺ (натрий), ммоль/л	135–145	141,0	–	138	142	139	138	136	140	140	142
K ⁺ (калий), ммоль/л	3,5–5	4,4	–	3,8	3,6	3,6	4,1	4,2	4,2	4,7	5,0
Cl ⁻ (хлориды), ммоль/л	98–107	106,0	–	102	106	106	109	107	108	106	106
Тропонин (сTnI), нг/мл	0–0,5	0,07	0,05	–	0,05	–	–	–	–	–	–
Глюкоза, ммоль/л	3,9–6,4	–	–	11,0	6,5	–	6,7	–	5,5	5,6	–
Креатинин, ммоль/л	М 0,062–0,124	–	–	0,135	0,111	0,101	0,091	0,086	0,090	0,095	0,095
Мочевина, ммоль/л	2,5–8,3	–	12,5	–	12,0	8,6	7,9	–	6,1	–	–
Фибриноген, г/л	2–4	–	–	3,92	3,67	–	–	–	3,2	–	–
СРБ, мг/л	0–10	–	–	38,1	133,3	130,0	99,0	47,5	31,7	–	–
Прокальцитонин, нг/мл	0–0,5	–	–	–	0,23	–	–	<0,01	–	–	–
Билирубин общий, мкмоль/л	3,4–17	–	–	15,0	–	–	–	–	17,1	–	–
Билирубин прямой, мкмоль/л	0–3,4	–	–	2,9	–	–	–	–	3,1	–	–
АЛТ, Е/л	15–40	–	–	63	–	22	19	16	18	–	–
АСТ, Е/л	15–40	–	–	41	–	20	18	15	19	–	–
Общий белок, г/л	64–83	–	–	63	–	–	53	–	–	–	–
Альбумин, г/л	34–48	–	–	35	–	29	30	31	32	–	–
Лас (лактат), ммоль/л	0,5–1,7	–	3,7	2,6	1,8	–	–	–	–	–	–

Примечание. М – мужчины; МНО – международное нормализованное отношение; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; СРБ – С-реактивный белок; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза.

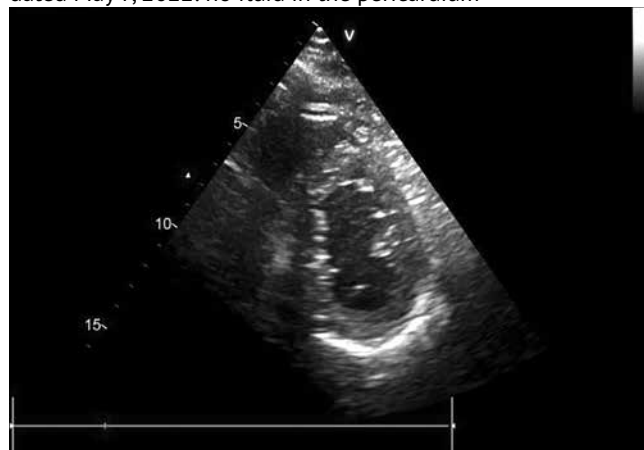
Кожные покровы и видимые слизистые бледные, влажные. Отмечено подтекание крови из мест инъекций, сделанных ранее. Пульс 64 в минуту, артериальное давление (АД) 50/30 мм рт. ст. Частота дыхательных движений (ЧДД) 17 в минуту. Сатурация O₂ (SpO₂) 98% при инсuffляции O₂ до 3 л/мин через носовые канюли. Начата инфузия норадреналина. Заподозрена гипогликемия, подтвержденная лабораторно (глюкоза крови – 1,7 ммоль/л). Начата коррекция гликемии, инфузия гепарина прекращена.

Спустя еще 2 ч вновь появились жалобы на боль в грудной клетке при дыхании, слабость, ощущение тошноты. Вновь резко снизилось АД до 75/50 мм рт. ст. По ЭКГ признаков острой ишемии не выявлено. К 23:00 21 апреля 2022 г. сохранялись лишь жалобы на потливость. АД 110/70 мм рт. ст. на фоне инфузии норадреналина со скоростью 0,96 мкг/кг/мин. Глюкоза крови 19,1 ммоль/л. По записи в истории болезни ночь пациентка провела спокойно.

- **Рисунок 2.** Эхокардиография пациента К., 75 лет, от 5 мая 2022 г.: видна жидкость за правым желудочком
- **Figure 2.** Echocardiography of patient K., 75 years old, dated May 5, 2022: fluid behind the right ventricle is visible



- **Рисунок 3.** Эхокардиография пациента К., 75 лет, от 7 мая 2022 г.: жидкость в перикарде отсутствует
- **Figure 3.** Echocardiography of patient K., 75 years old, dated May 7, 2022: no fluid in the pericardium



Утром 22 апреля 2022 г. температура тела 37,3 °С, пульс 86 в минуту, АД 125/78 мм рт. ст. на фоне инфузии норадреналина, ЧДД 18 в минуту, SpO₂ 98%. Баланс жидкости – внутривенно 1,5 л, выпито 2 л, диурез – 1,1 л. Глюкоза крови в 7:00 11,1 ммоль/л.

В 9:00 22 апреля 2022 г. пациентка внезапно пожаловалась на общую слабость, холодный пот, давящие интенсивные боли в грудной клетке. АД не определяется, несмотря на увеличение скорости введения норадреналина до 1,8 мкг/кг/мин. Добавлена инфузия дофамина 10 мкг/кг/мин. Отмечено ухудшение состояния в виде угнетения сознания, наблюдалась однократная рвота, нарастание явлений шока. По ЭКГ незначительная элевация сегмента ST в отведениях I, II, V₁₋₄. При срочной ЭхоКГ признаки ТП с низким сердечным выбросом, фракция выброса ЛЖ 37%. В 9:30 22 апреля 2022 г. (спустя сутки после ЧКВ) при пункции перикарда получено 160 мл жидкой крови без сгустков, установлен сосудистый интрадьюсер 6F. Далее наблюдалась постепенная стабилизация состояния по всем параметрам мониторинга и ЭхоКГ-картины. С 11:00 22 апреля 2022 г. пациентка без прессорной и инотропной поддержки, болей нет.

ЧДД 20 в минуту, SpO₂ 96% на фоне инсuffляции O₂ 5 л/мин. Получено еще 100 мл жидкой крови. После контрольной ЭхоКГ вечером катетер удален.

На рис. 4 приведены фрагменты электронных карт ведения пациентки в первые 2 сут. после ЧКВ. Отчетливо видны скачкообразные изменения гемодинамики и пульса. За время наблюдения снижались уровень гемоглобина со 139 до 102 г/л (табл. 2) с последующей обратной динамикой; наблюдался преходящий умеренный лейкоцитоз, стабилизация уровня глюкозы, рост уровня креатинина (максимально до 0,410 ммоль/л с последующим снижением) и активности трансаминаз (аланинаминотрансфераза до 194 Е/л, аспартатаминотрансфераза до 179 Е/л), а также незначительный подъем тропонина I на 2-е и 3-е сут. после ЧКВ в пределах 2–3 номиналов с последующей нормализацией.

25 апреля 2022 г. в связи со стабилизацией состояния переведена в общую палату, 27 апреля 2022 г. в удовлетворительном состоянии выписана на амбулаторное лечение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как указано ранее, в *первом наблюдении* перфорация КА была обнаружена во время ЧКВ. Осуществлена длительная, с точки зрения оператора (около 2 мин), инфляция баллонного катетера из-под стента, а затем ввиду отсутствия эффекта был имплантирован стент-графт. Смерть наступила на операционном столе, несмотря на проведенные в полном объеме реанимационные мероприятия. Пункция перикарда не выполнялась. Причиной смерти стало развитие ТП, о чем свидетельствовали результаты аутопсии, выявившие наличия гемоперикарда (200 мл). Причиной его возникновения послужило повреждение ПМЖА во время установки второго и третьего стентов в эту артерию. Непосредственная причина смерти – кардиогенный шок, который мог быть предотвращен своевременной эвакуацией крови из перикарда, однако этого сделано не было.

В двух других описанных наблюдениях имело место отсроченное развитие гемоперикарда после плановых ЧКВ. Так, во *втором случае* у пациента 75 лет к ТП привело плановое ЧКВ, причем оператором зафиксирован субинтимальный проход проводника при попытке пройти окклюзию ПМЖА, о чем были извещены реаниматологи, которые с помощью функционалистов сразу же при поступлении в отделение реанимации стали осуществлять ЭхоКГ-контроль. Срочная пункция перикарда торакальным хирургом позволила эвакуировать сначала 30 мл крови, а дальнейший ЭхоКГ-контроль на фоне постепенного развития шока (спустя 1 ч 50 мин после ЧКВ) позволил заподозрить отсутствие адекватного дренирования. Передренирование в условиях рентгеноперационной на фоне вазопрессорной поддержки сопровождалось эвакуацией около 300 мл крови без сгустков. Последующая реверсия гепариновой антикоагуляции протамином и пауза в дезагрегантной терапии, по-видимому, замедлили темп поступления крови в сердечную

● **Таблица 2.** Лабораторные показатели крови пациентки К., 82 года, в динамике

● **Table 2.** Laboratory blood parameters of patient K. of 82 years old in dynamics

Показатель	Норма	21.04	22.04, 11:01	22.04, 18:54	23.04	24.04	25.04
Тропонин I, нг/мл	0–0,5	–	–	–	1,32	1,63	0,43
МНО	1–1	1,58	1,19	–	1,41	1,20	–
Процент протромбина по Квику	70–120	54,3	85,2	–	67,6	84,5	–
АЛТ, Е/л	15–40	119,2	417,0	–	241,5	194,0	158,7
Креатинин, ммоль/л	Ж 0,044–0,097	0,153	0,227	–	–	0,410	0,251
АСТ, Е/л	15–40	177,3	480,0	–	226,8	179,5	159,2
Фибриноген, г/л	2–4	3,13	1,82	–	2,88	7,07	9,50
Общий белок, г/л	64–83	62,1	74,3	–	51,4	57,4	52,4
Глюкоза, ммоль/л	3,9–6,4	21,6	12,5	–	8,3	7,8	8,4
Na ⁺ (натрий), ммоль/л	135–145	122,9	140,8	–	134,3	136,4	141,5
K ⁺ (калий), ммоль/л	3,5–5	6,53	4,25	–	4,1	3,80	3,97
Cl ⁻ (хлориды), ммоль/л	98–107	97,1	104,2	–	107,2	104,3	106,9
Эритроциты, 10 ¹² /л	Ж 3,9–4,7	4,53	4,52	3,98	3,82	4,38	4,16
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	180–400	407	390	210	130	175	202
Гемоглобин, г/л	Ж 120–140	139	139	110	102	118	126
Гематокрит, %	Ж 36–42	39,0	38,9	32,6	30,5	35,9	34,7
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	4–9	10,9	11,9	7,9	10,8	13,1	12,3
Средний объем эритроцита, фл	80–100	86,3	86,1	82,0	86,4	82	83,5
Среднее содержание гемоглобина в 1 эритроците, пг	27–35	35,4	35,3	33,5	28,1	29	31,3
Лимфоциты, %	19–37	11,0	14,2	14,2	13,7	5,0	12,0
Моноциты, %	3–11	1,0	3,2	3,2	3,2	1	2,0
Гранулоциты, %	47–72	88,0	82,6	82,6	84,1	94	86,0
Билирубин общий, мкмоль/л	3,4–17	24,9	16,0	–	–	10,0	8,1
Билирубин прямой, мкмоль/л	0–3,4	5,9	4,8	–	–	1,0	1,1
Амилаза, Е/л	25–125	–	98,0	–	–	–	–

Примечание. Ж – женщины; МНО – международное нормализованное отношение; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза.

сорок, а дренирование препятствовало развитию ТП, что позволило стабилизировать гемодинамику и избежать серьезного повреждения миокарда (уровень тропонина оставался в пределах нормальных значений). Дальнейшее течение послеоперационного периода было сравнительно гладким, хотя удаление дренажа лишь на 7-е сут., возможно, обусловило временный субфебрилитет и воспалительные изменения крови. О степени кровопотери можно судить по динамике уровня гемоглобина, снизившегося со 142 до 104 г/л на 3-и сут. наблюдения. Последующие реабилитационные мероприятия позволили пациенту вскоре вернуться к активной профессиональной деятельности, а обследование спустя 10 мес. (суточный ЭКГ-мониторинг, ЭхоКГ) значимой патологии миокарда и перикарда не выявило.

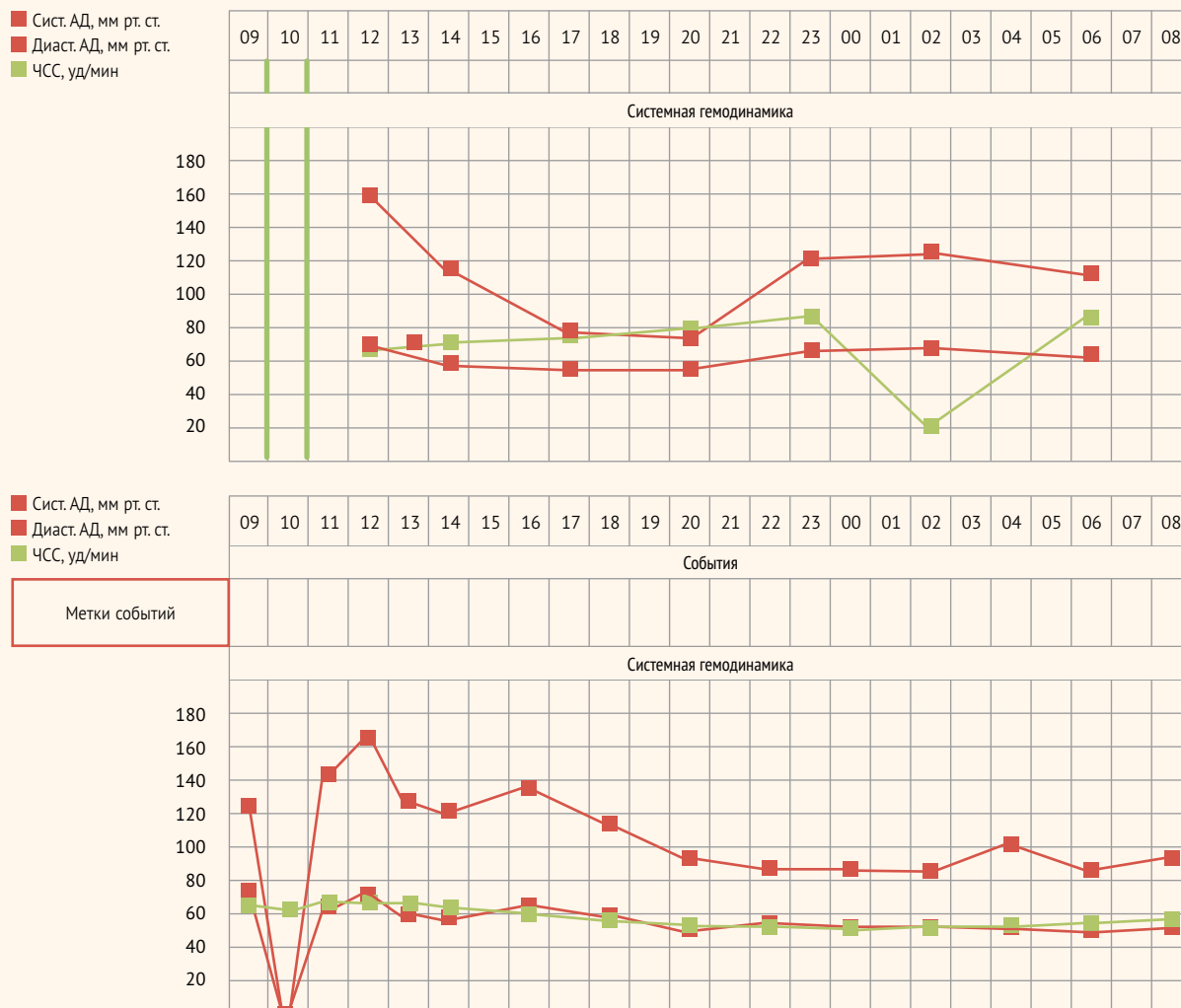
В *третьем наблюдении* у 82-летней пациентки развитие гемоперикарда при плановой ЧКВ было отчасти замаскировано развитием гипогликемии и временной

стабилизацией гемодинамики вазопрессорной поддержкой. Однако спустя сутки, утром следующего дня, после ЧКВ на фоне ангинозного приступа с падением гемодинамики была своевременно проведена ЭхоКГ, выявившая признаки ТП с низким сердечным выбросом, что явилось показанием для срочной пункции с эвакуацией сначала 160 мл крови, а затем при дренировании еще 100 мл. Это вмешательство явилось достаточным для ликвидации явлений шока и обеспечения последующего благоприятного течения послеоперационного периода. Складывается впечатление, что перфорацию КА в данном случае можно градируют III степенью по Эллис, однако ее малый размер обусловил долгое латентное развитие клиники шока.

Факторами риска развития гемоперикарда в наших наблюдениях, как видно, служили старческий возраст, артериальная гипертензия в анамнезе, протяженные стенозы КА, острая ситуация в первом случае и хронические окклюзии – в двух других.

● **Рисунок 4.** Фрагменты карт ведения пациентки К., 82 года, в отделении реанимации после чрескожного коронарного вмешательства от 21 и 22 апреля 2022 г.: видны признаки неустойчивости гемодинамики – снижение артериального давления с 5-го часа наблюдения, брадиаритмия через 15 ч, шок через сутки после чрескожного коронарного вмешательства

● **Figure 4.** Fragments of patient management records for patient K., 82 years old, in the intensive care unit after percutaneous coronary intervention on April 21 and 22, 2022: signs of hemodynamic instability are visible – decreased blood pressure from the 5th hour of observation, bradyarrhythmia 15 hours later, shock one day after percutaneous coronary intervention



Важно, чтобы ЭхоКГ-контроль для исключения перикардального выпота был доступен круглосуточно и проводился у всех пациентов с гипотензией, устойчивой к внутривенной инфузионной и вазопрессорной поддержке. Рассчитывать на наружную компрессию эпикардальной артерии интрамуральной коронарной гематомой или локализованным перикардальным выпотом представляется весьма самонадеянным [4].

По алгоритму, приводимому многими специалистами, при появлении угрозы ТП пациент должен быть немедленно доставлен в рентгеноперационную. Для того чтобы достигнуть гемодинамической стабилизации, необходимо установить перикардальный дренаж. В ряде публикаций настаивают на выполнении этой процедуры лишь после проведения контрольной ангиографии.

В настоящее время для лечения дистальных перфораций успешно используются микроспираль и другие различные эмболизирующие агенты, но, к сожалению, их

применение ограничено объемом миокарда, который питает дистальный перфорированный сосуд. По мнению А.А. Гречишкина и др. [4], методика эмболизации сосудов должна применяться при жизнеугрожающей ситуации, когда все другие методы лечения исчерпаны, а размер инфаркта в результате эмболизации будет невелик.

В случае возникновения перфорации КА требуются не только немедленные действия для устранения экстравазации (длительное баллонирование, установка стент-графта, эмболизация) и ГП (установка перикардального дренажа), но и восстановление нормокоагуляции (введение протамина сульфата), и мероприятия по стабилизации гемодинамики (введение вазопрессоров, инотропов, антиаритмиков, а иногда и применение внутриаортальной баллонной контрпульсации и других устройств).

Несомненно, рентгенэндоваскулярный хирург должен быть знаком с различными доступными на данный момент устройствами для лечения диссекций и перфораций КА,

а каждая рентгенооперационная должна располагать необходимой техникой и инструментарием. Знания реаниматологов и хирургов о таких осложнениях ЧКВ, как диссекции и перфорации КА, развитие гемоперикарда и гемотампонады, а также навыки их ранней диагностики с алгоритмом лечения, включающим мультидисциплинарный подход, способны минимизировать неблагоприятные последствия и снизить досадную госпитальную летальность при ЧКВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на широкую распространенность и малоинвазивность ЧКВ, этот вид оперативного вмешательства не является абсолютно безопасным. Даже плановая ЧКВ при хронической протяженной окклюзии, особенно у лиц пожилого и старческого возраста, может привести к весьма тяжелым последствиям, включая летальный исход. При этом в настоящее время все еще не сформированы соответствующие шкалы риска, способствующие своевременному выявлению осложнений ЧКВ, нет региональных и общемировых регистров даже самых грозных осложнений ЧКВ, а показатели летальности при перфорации КА

в различных исследованиях колеблются от 0 до 40% и даже до 100% (!). На порядки различаются и данные о частоте развития ТП (0,1–3,0%!).

Важными в вопросе ведения пациентов высокого риска, включая пациентов пожилого и старческого возраста, являются осторожность к вероятным отсроченным осложнениям и, по-видимому, более длительное наблюдение таких пациентов в отделениях кардиореанимации. Целесообразно обучение дежурных кардиологов и анестезиологов-реаниматологов навыкам проведения ЭхоКГ для своевременной диагностики осложнений ЧКВ в виде гемоперикарда и инфаркта миокарда. Нуждаются в совершенствовании организационные принципы командной работы специалистов (кардиологов, рентгенангиохирургов, кардиохирургов, реаниматологов, функционалистов) с целью персонализированного подхода к ведению пациентов, имеющих повышенные риски осложнений ЧКВ, включая повреждения КА с развитием ТП. Безусловно, целесообразной является дальнейшая разработка мер по их профилактике и лечению.



Поступила / Received 04.07.2023

Поступила после рецензирования / Revised 08.08.2023

Принята в печать / Accepted 29.08.2023

Список литературы / References

- Serruys PW, Rutherford JD. The Birth, and Evolution, of Percutaneous Coronary Interventions: A Conversation With Patrick Serruys, MD, PhD. *Circulation*. 2016;134(2):97–100. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.023681>.
- Matskheplishvili S, Kontseva A. Cardiovascular Health, Disease, and Care in Russia. *Circulation*. 2021;144(8):586–588. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055239>.
- Fejka M, Dixon SR, Safian RD, O'Neill WW, Grines CL, Finta B et al. Diagnosis, management, and clinical outcome of cardiac tamponade complicating percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2002;90(11):1183–1186. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(02\)02831-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)02831-x).
- Гречишкин АА, Майнгарт СВ, Некрасов АС, Федорченко АН, Порханов ВА. Возможные подходы к лечению дистальной перфорации коронарных артерий. *Инновационная медицина Кубани*. 2020;(1):66–70. <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2020-17-1-66-70>.
- Grechishkin AA, Maingart SV, Nekrasov AS, Fedorchenko AN, Porkhanov VA. Possible treatment approaches for distal coronary artery perforation. *Innovative Medicine of Kuban*. 2020;(1):66–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2020-17-1-66-70>.
- Ellis SG, Ajluni S, Arnold AZ, Popma JJ, Bittl JA, Eigler NL et al. Increased coronary perforation in the new device era. Incidence, classification, management, and outcome. *Circulation*. 1994;90(6):2725–2730. <https://doi.org/10.1161/01.cir.90.6.2725>.
- Shimony A, Zaher D, Van Straten M, Shalev A, Gilutz H, Ilia R, Cafri C. Incidence, risk factors, management and outcomes of coronary artery perforation during percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2009;104(12):1674–1677. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.07.048>.
- Fukutomi T, Suzuki T, Popma JJ, Hosokawa H, Yokoya K, Inada T et al. Early and late clinical outcomes following coronary perforation in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circ J*. 2002;66(4):349–356. <https://doi.org/10.1253/circj.66.349>.
- Gündüz R, Yıldız BS, Çetin N, Özgür S, Çizgici AY, Tülüçe K et al. Multi-Center Experience of Coronary Artery Perforation During Percutaneous Coronary Intervention: Clinical and Angiographic Characteristics, Management, and Outcomes Between 2010 and 2020. *Anatol J Cardiol*. 2022;26(8):608–618. <https://doi.org/10.5152/AnatolJCardiol.2022.1337>.
- Lemmer ME, van Bommel RJ, Diletti R, Wilschut JM, de Jaegere PP, Zijlstra F et al. Clinical Characteristics and Management of Coronary Artery Perforations: A Single-Center 11-Year Experience and Practical Overview. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(9):e007049. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007049>.
- Claessen BE, Mehran R. Hope for the best, prepare for the worst: How to manage coronary perforations. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019;93(4):E255–E256. <https://doi.org/10.1002/ccd.28055>.
- Shaukat A, Tajti P, Sandoval Y, Stanberry L, Garberich R, Nicholas Burke M et al. Incidence, predictors, management and outcomes of coronary perforations. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019;93(1):48–56. <https://doi.org/10.1002/ccd.27706>.
- Логинов МО, Файзуллин ЭС, Шакуров ДФ, Мхитарян ГУ. Устранение экстравазации IIICS типа передней межжелудочковой артерии стент-графтом. Клинический случай. *Креативная хирургия и онкология*. 2020;10(4):296–301. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-296-301>.
- Loginov MO, Fayzullin ES, Shakurov DF, Mhitarayan GU. Stent-graft treatment of anterior interventricular artery extravasation type IIICS: a clinical case. *Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(4):296–301. (In Russ.) <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-296-301>.
- Васильева ОИ, Мазуренко СО. Осложнения чрескожных коронарных вмешательств – задачи, требующие решения. *Клиническая больница*. 2019;28(2):36–39. Режим доступа: https://med122.com/news/1/Magazine_02_2019_web.pdf.
- Vasileva OI, Mazurenko SO. Complications of percutaneous coronary interventions – tasks to be solved. *The Hospital*. 2019;28(2):36–39. (In Russ.) Available at: https://med122.com/news/1/Magazine_02_2019_web.pdf.
- Krishnegowda C, Puttegowda B, Krishnappa S, Ananthakrishna R, Mahadevappa NC, Siddegowda SK et al. Incidence, clinical and angiographic characteristics, management and outcomes of coronary artery perforation at a high volume cardiac care center during percutaneous coronary intervention. *Indian Heart J*. 2020;72(4):232–238. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2020.07.012>.
- Dep T, Maddury J, Sahoo PK. Coronary Artery Perforation. *Indian J Cardiovasc Dis Women*. 2019;4(2):110–120. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1697079>.
- Mirza AJ, Taha AY, Aldoori JS, Hawas JM, Hassan KW. Coronary artery perforation complicating percutaneous coronary intervention. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2018;26(2):101–106. <https://doi.org/10.1177/0218492318755182>.
- Solomonica A, Kerner A, Feld Y, Yalonetsky S. Novel Technique for the Treatment of Coronary Artery Perforation. *Can J Cardiol*. 2020;36(8):1326.e1–1326.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.03.017>.
- Nairouz R, Parzynski CS, Curtis JP, Mohsen A, McNulty E, Uretsky BF, Hakeem A. Contemporary Trends, Predictors and Outcomes of Perforation During Percutaneous Coronary Intervention (From the NCDR Cath PCI Registry). *Am J Cardiol*. 2020;130:37–45. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.06.014>.
- Shi H, Wang J, Vorvolakos K, White K, Duraiswamy N. Pre-clinical evaluation of surface coating performance in guidewire surrogates: Potential implications for coated interventional surgical devices. *J Biomed Appl*. 2020;34(7):928–941. <https://doi.org/10.1177/0885328219884453>.
- Lee MS, Shamouelian A, Dahodwala MQ. Coronary Artery Perforation Following Percutaneous Coronary Intervention. *J Invasive Cardiol*. 2016;28(3):122–131. Available at: <https://www.hmpgloballearningnetwork.com/site/jic/articles/coronary-artery-perforation-following-percutaneous-coronary-intervention>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.Ю. Семиголовский

Написание текста – Н.Ю. Семиголовский, Е.М. Никольская

Сбор и обработка материала – Н.Ю. Семиголовский, Е.М. Никольская, М.С. Мазуренко

Обзор литературы – Н.Ю. Семиголовский, С.О. Мазуренко

Перевод на английский язык – Н.Ю. Семиголовский, М.С. Мазуренко

Анализ материала – И.С. Симулис, С.О. Мазуренко

Редактирование – И.С. Симулис, С.О. Мазуренко

Утверждение окончательного варианта статьи – Н.Ю. Семиголовский, С.О. Мазуренко

Contribution of authors:

Concept of the article – Nikita Yu. Semigolovskii

Study concept and design – Nikita Yu. Semigolovskii

Text development – Nikita Yu. Semigolovskii, Elena M. Nikolskaya

Collection and processing of material – Nikita Yu. Semigolovskii, Elena M. Nikolskaya, Maria O. Mazurenko

Literature review – Nikita Yu. Semigolovskii, Sergey O. Mazurenko

Translation into English – Nikita Yu. Semigolovskii, Maria O. Mazurenko

Material analysis – Ionas S. Simutis, Sergey O. Mazurenko

Editing – Ionas S. Simutis, Sergey O. Mazurenko

Approval of the final version of the article – Nikita Yu. Semigolovskii, Sergey O. Mazurenko

Информация об авторах:

Семиголовский Никита Юрьевич, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; врач отделения реанимации и интенсивной терапии, Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова; 194291, Россия, Санкт-Петербург, проспект Культуры, д. 4; semigolovski@yandex.ru

Симулис Ионас Стасис, д.м.н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, врач – анестезиолог-реаниматолог, Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова; 194291, Россия, Санкт-Петербург, проспект Культуры, д. 4; доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии имени В.Л. Ваневского, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015 Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; simutis@mail.ru

Мазуренко Сергей Олегович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; r_mazurenko@mail.ru

Никольская Елена Михайловна, рентгеноангиохирург, Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова; 194291, Россия, Санкт-Петербург, проспект Культуры, д. 4; egyptyanka@list.ru

Мазуренко Мария Сергеевна, студент, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; mazurenko.maria@inbox.ru

Information about authors:

Nikita Yu. Semigolovskii, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, St Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Doctor of the Department of Resuscitation and Intensive Care, North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov; 4, Kultury Ave., St Petersburg, 194291, Russia; semigolovski@yandex.ru

Ionas S. Simutis, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care, Anesthesiologist-Resuscitator, North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov; 4, Kultury Ave., St Petersburg, 194291, Russia; Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care named after V.L. Vanevsky, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; simutis@mail.ru

Sergey O. Mazurenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, St Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; dr_mazurenko@mail.ru

Elena M. Nikolskaya, X-Ray Angiosurgeon, North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov; 4, Kultury Ave., St Petersburg, 194291, Russia; egyptyanka@list.ru

Maria O. Mazurenko, Student, St Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; mazurenko.maria@inbox.ru

Роль эхокардиографии в ведении пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (обзор литературы)

Г.Г. Тарадин[✉], <https://orcid.org/0000-0003-3984-8482>, taradin@inbox.ru

Г.А. Игнатенко, <https://orcid.org/0000-0003-3611-1186>, gai-1959@mail.ru

И.В. Ракитская, <https://orcid.org/0000-0003-2694-6614>, rakytskaya@yandex.ru

Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького; 283003, Россия, Донецк, проспект Ильича, д. 16

Резюме

Представленный обзор посвящен обсуждению роли эхокардиографии (ЭхоКГ) в ведении пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП). Приведены общие сведения о роли ЭхоКГ в диагностике заболевания, уточнении специфической этиологии гипертрофии и дифференциальной диагностики с вторичной гипертрофией и фенокопиями ГКМП. Подробно обсуждаются особенности гипертрофии правого и левого желудочка (ЛЖ), определение ее преимущественной локализации, фенотипа, значение традиционно используемых параметров оценки гипертрофии миокарда, включая максимальную толщину стенки ЛЖ, массу миокарда и индекс массы миокарда ЛЖ. Знание фенотипических вариантов помогает диагностировать ГКМП, дифференцированно подходить к ведению пациентов и выбору оптимальной стратегии лечения. Особое внимание уделено оценке структуры и функции митрального клапана (МК), подклапанного аппарата и феномена передне-систолического движения, ответственного за развитие обструкции выносящего тракта ЛЖ. Существовавшее ранее мнение, что поражение сердца при ГКМП ограничено лишь гипертрофией миокарда желудочков, в последнее время претерпело изменения. Примерно у 60% пациентов с диагнозом «ГКМП» выявляют, по крайней мере, одну аномалию МК как прямое следствие генетических мутаций. К частым признакам, которые удается выявить с помощью ЭхоКГ, относят удлинение створок и хорд МК, пролапс створок, гипертрофию, диспозицию и изменение числа папиллярных мышц. Подчеркивается важность и значение оценки систолической и диастолической функций ЛЖ. Обсуждается также роль трансэзофагеальной ЭхоКГ в визуализации гипертрофии, особенностей строения МК и в периоперационном периоде во время выполнения процедур по хирургической коррекции гипертрофированной межжелудочковой перегородки и клапанных дефектов.

Ключевые слова: заболевания миокарда, гипертрофия миокарда, фенотипические варианты, визуализация, диагностика, обструкция

Для цитирования: Тарадин ГГ, Игнатенко ГА, Ракитская ИВ. Роль эхокардиографии в ведении пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (обзор литературы). *Медицинский совет*. 2023;17(16):128–136. <https://doi.org/10.21518/ms2023-265>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of echocardiography in management of patients with hypertrophic cardiomyopathy (review)

Gennady G. Taradin[✉], <https://orcid.org/0000-0003-3984-8482>, taradin@inbox.ru

Grigoriy A. Ignatenko, <https://orcid.org/0000-0003-3611-1186>, gai-1959@mail.ru

Irina V. Rakitskaya, <https://orcid.org/0000-0003-2694-6614>, rakytskaya@yandex.ru

Donetsk State Medical University named after M. Gorky; 16, Ilyich Ave., Donetsk, 283003, Russia

Abstract

The presented contains the discussion about the role of echocardiography in management of patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM). The article provides general information about the role of echocardiography in the diagnosis of the disease, clarification of the specific etiology of hypertrophy and differential diagnosis with secondary hypertrophy and phenocopies of HCM. The features of right and left ventricular (LV) hypertrophy, determination of its predominant localization, phenotype, and conventionally used parameters for assessing myocardial hypertrophy, including the maximum LV wall thickness, LV myocardial mass and LV myocardial mass index, are discussed in detail. Knowledge of phenotypic variants helps to diagnose HCM, to differentiated approach the management of patients and to choose the optimal treatment strategy. Special attention is paid to the assessment of the structure and function of the mitral valve (MV), the subvalvular apparatus and the phenomenon of systolic anterior motion of the MV responsible for the development of obstruction of the LV outflow tract. The previously existing opinion that cardiac abnormality in HCM is limited only by hypertrophy of ventricular myocardium has recently undergone changes. Approximately 60% of patients with HCM have at least one MV anomaly as a direct consequence of genetic mutations. The most common abnormalities that can be detected with echocardiography include elongation of the

valvular leaflets and chords, prolapse of the valvular leaflets, hypertrophy, disposition and change in the number of papillary muscles. The importance and significance of assessing LV systolic and diastolic functions using echocardiography is emphasized. The role of transesophageal echocardiography in visualization of hypertrophy features of the MV structure and in the perioperative period during surgical correction of hypertrophied septum and valvular defects is also discussed.

Keywords: myocardial diseases, myocardial hypertrophy, phenotypic variants, imaging, diagnosis, obstruction

For citation: Taradin GG, Ignatenko GA, Rakitskaya IV. The role of echocardiography in management of patients with hypertrophic cardiomyopathy (review). *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(16):128–136. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-265>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является наиболее частой генетически обусловленной кардиомиопатией с распространенностью 1 случай на 200–500 человек общей популяции [1, 2]. В целом заболевание характеризуется благоприятным прогнозом и 2/3 пациентов имеют нормальную продолжительность жизни с относительно низким уровнем осложнений и общей смертности вследствие причин, обусловленных ГКМП [3, 4].

У большинства пациентов долгие годы отсутствуют какие-либо клинически значимые проявления заболевания, что редко побуждает пациентов обращаться к врачу [5]. Как правило, ГКМП выявляется случайно, когда обнаруживают гипертрофию миокарда при эхокардиографии (ЭхоКГ), выполненной по другим показаниям. Заболевание может проявляться слабостью, одышкой, болью в грудной клетке, сердцебиением и обморочными состояниями [6]. У некоторых пациентов может развиваться сердечная недостаточность (СН), различные нарушения ритма сердца, отмечаться повышенный риск внезапной сердечной смерти (ВСС) [4, 7]. Своевременная диагностика ГКМП представляет важнейшую задачу. ЭхоКГ является приоритетным методом, используемым в скрининге, постановке диагноза, прогностической стратификации и ведении пациентов с ГКМП. Современные ЭхоКГ-методики, включая тканевую доплерографию, трансэзофагеальную и двухмерную спектрекинг ЭхоКГ, помогают дифференцировать ГКМП от других причин гипертрофии, идентифицировать пациентов с риском прогрессирования СН и ВСС [4, 8, 9].

Настоящий обзор посвящен современным представлениям о роли ЭхоКГ в ведении пациентов с ГКМП, учитывая фенотипическое разнообразие и различные варианты течения заболевания.

ОЦЕНКА ГИПЕРТРОФИИ

Гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ) является основным патоморфологическим и диагностическим признаком ГКМП, которая обуславливает каскад последующих патофизиологических событий: обструкцию выносящего тракта ЛЖ (ВТЛЖ), диастолическую дисфункцию, поражение микроциркуляторного русла и разнообразные нарушения ритма сердца и проводимости [10].

ЭхоКГ является доступным и информативным методом в диагностике гипертрофии ЛЖ. ЭхоКГ позволяет визуализировать гипертрофию, оценить ее выраженность

и протяженность, размеры левого предсердия (ЛП), особенности митрального клапана (МК), подклапанных структур, наличие и выраженности обструкции, систолическую и диастолическую функции ЛЖ. Фенотипическое разнообразие и вариабельность клинических проявлений заболевания объясняют востребованность применения ЭхоКГ в получении дополнительной информации о гипертрофии и дифференциальной диагностике ГКМП с ее фенотипами, вторичной гипертрофией ЛЖ и другой кардиальной патологией [11, с. 1443–1464].

При ЭхоКГ может обнаруживаться увеличение стенки желудочка любой локализации, включая стенки правого желудочка (ПЖ). При выполнении ЭхоКГ необходимо оценивать все сегменты миокарда, доступные для визуализации, отмечать наличие, протяженность и выраженность гипертрофии в соответствии со стандартным протоколом обследования из нескольких позиций.

Диагноз «ГКМП» правомочен при определении максимальной толщины стенки как минимум одного сегмента миокарда ЛЖ ≥ 15 мм (или выше двух стандартных отклонений от нормы с поправкой на возраст, пол и рост) или ассиметричной гипертрофии межжелудочковой перегородки (МЖП). В пользу ГКМП свидетельствует соотношение толщины МЖП к задней стенке ЛЖ $> 1,3$ у нормотензивных и $> 1,5$ – у пациентов с артериальной гипертензией [12–15]. В случае выявления гипертрофии миокарда ЛЖ меньшей выраженности (13–14 мм) у пациентов с генетическими мутациями диагноз «ГКМП» ставится с учетом дополнительных признаков: семейный анамнез, изменения лабораторных показателей, на электрокардиограмме и результатов других методов визуализации [13].

Точная оценка толщины стенки ЛЖ на всей ее протяженности может быть осложнена, если гипертрофия ограничивается одним или двумя сегментами, особенно передней, переднебоковой стенки и верхушки ЛЖ. В таком случае используют ЭхоКГ-исследование с контрастированием, что облегчает разграничение поверхности эндокарда и полости желудочков [15–17].

Выраженность гипертрофии ЛЖ линейно коррелирует с риском ВСС [13, 18–20]. Согласно рекомендациям совместного комитета Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца по диагностике и ведению пациентов с ГКМП в 2020 г., выраженная гипертрофия ЛЖ (толщина любого сегмента стенки ≥ 30 мм) является одним из больших факторов риска ВСС и требует обсуждения имплантации кардиовертера-дефибриллятора [8].

Примерно в 30–44% случаев встречается гипертрофия ПЖ, устанавливаемая при значениях толщины его стенки > 5 мм, а при ее значениях > 10 мм рассценивается как экстремальная [4, 14, 21, 22]. Обнаружение гипертрофии ПЖ при отсутствии вторичных причин может выступать дополнительным аргументом в пользу диагноза «ГКМП».

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ

С внедрением в диагностику ГКМП двухмерной ЭхоКГ появилась возможность различать различные фенотипы гипертрофии миокарда. Изначально рассматривались лишь два фенотипа при этом заболевании: обструктивный (до 70% случаев) и необструктивный (30%) [23]. В 1981 г. B.J. Maron et al. [24] предложили 4 паттерна гипертрофии ЛЖ при ГКМП: гипертрофия, ограниченная передней частью МЖП; гипертрофия передней и задней части МЖП; сочетание гипертрофии МЖП и свободной стенки ЛЖ и варианты гипертрофии задней части МЖП, а также других стенок ЛЖ. В дальнейшем H.G. Klues et al. [25] выделили концентрический и апикальный варианты гипертрофии ЛЖ, хотя их удельный вес среди пациентов был не высок. Авторы обнаружили в общей сложности 12 паттернов гипертрофии среди 600 пациентов с ГКМП. В большинстве случаев (71,7%) гипертрофия затрагивает два и более сегмента миокарда и в 34% случаев охватывает ≥ 3 сегментов, что указывает на преимущественно диффузный характер патологического процесса. I.S. Syed et al. [26] проанализировали варианты гипертрофии МЖП, выделив ее подтипы: обратной кривизны, нейтральный и сигмоидный.

В дальнейшем понимание фенотипов ГКМП расширилось благодаря получению результатов магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца [27]. Как правило, один или несколько сегментов ЛЖ имеют большую толщину, чем другие, с резким разграничением в точке перехода толщины. У некоторых пациентов наблюдаются фрагментированные паттерны сегментарной гипертрофии, а также вовлечение стенки ПЖ.

Согласно российским клиническим рекомендациям по ГКМП 2020 г. [14], выделяют симметричный и асимметричный вариант заболевания, в последнем, в свою очередь, различают 7 подтипов гипертрофии. Понимание фенотипического многообразия помогает диагностировать ГКМП, не ограничиваясь паттерном гипертрофии базального отдела МЖП, дифференцированно подходить к ведению пациентов и выбору оптимальной лечебной стратегии [28, 29].

По мнению ряда авторов, ни одна отдельная морфологическая форма ГКМП не считается «классической» или типичной, хотя всеми исследователями признается преобладание гипертрофии МЖП [25]. В литературе нет общепринятой классификации фенотипов ГКМП. Исследователи полагают, что любая классификационная система не отражает истинного многообразия форм гипертрофии при этом заболевании. Необходимо учитывать и удобство использования классификации в клинической практике врачами-функционалистами и кардиологами.

ПАРАМЕТРЫ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Характерным признаком ГКМП является увеличение массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) с нормальным или уменьшенным размером ЛЖ. Точная количественная оценка гипертрофии при ГКМП с помощью ЭхоКГ затруднена из-за ее гетерогенной локализации и отсутствия возможности получения томографических срезов на всех уровнях миокарда желудочков [30]. С одной стороны, нормальные значения ММЛЖ не исключают диагноза «ГКМП» в случаях гипертрофии отдельных сегментов. С другой – в некоторых случаях получаемые значения превышают реальную выраженность гипертрофии ЛЖ [31].

I. Olivetto et al. [30] обнаружили, что у более 20% пациентов с ГКМП значения индекса ММЛЖ (ИММЛЖ) находились в пределах нормы и у 16% – лишь незначительно превышали верхнюю границу. ИММЛЖ среди обследованных 264 пациентов был существенно выше у мужчин, чем у женщин, и значительно больше у пациентов с обструкцией ВТЛЖ в покое, вероятно, из-за повышения нагрузки внутрижелудочковым систолическим давлением.

Показано, что ИММЛЖ – более чувствительный, но менее специфичный параметр, чем значение максимальной толщины стенки ЛЖ в предсказании смертности, обусловленной ГКМП [30]. Его значимость в качестве независимого маркера прогнозирования неблагоприятных исходов до сих пор четко не определена.

При расчете ММЛЖ, ИММЛЖ с помощью ЭхоКГ используются два подхода [32]: формула с учетом толщины МЖП, конечно-диастолического размера ЛЖ и толщины задней стенки ЛЖ и биплановый «метод дисков» (модифицированный метод Simpson).

При сопоставлении значений ММЛЖ, полученных при использовании этих двух методов, по сравнению с данными МРТ, являющейся «золотым стандартом» в оценке массы миокарда, M.A. Losi et al. [33] отметили, что результаты МРТ и ЭхоКГ-метода Simpson не отличались между собой по парному t-критерию (145 ± 66 г vs 147 ± 61 г; $p = 0,240$) и их корреляция была хорошей ($r = 0,977$; $p < 0,0001$).

Гетерогенное распределение гипертрофии при ГКМП приводит к искажению внутренней формы ЛЖ, что ограничивает использование традиционных для измерения ММЛЖ алгоритмов. Поэтому разработано несколько ЭхоКГ-индексов для измерения массивности и распределения гипертрофии ЛЖ [34].

E.D. Wigle et al. [35] предложили систему подсчета баллов, которая учитывает степень толщины МЖП начиная с 15 мм, и распространение гипертрофии до верхушки сердца. В ней используется апикальная 4-камерная позиция для оценки степени вовлечения МЖП, а парастернальная позиция по короткой оси на уровне кончиков створок МК – для определения поражения переднебоковой стенки. P. Spirito et al. [36] разработали систему оценки выраженности гипертрофии с использованием парастернальных позиций по длинной и короткой осям, а также апикальных позиций. Общая степень гипертрофии определяется как «легкая», если вовлечен только

один сегмент ЛЖ, «умеренная» – два сегмента и «тяжелая» – три или более сегментов. Также используется индекс гипертрофии (индекс Spirito-Maron), получаемый путем сложения максимальной толщины стенок каждого сегмента ЛЖ. Наиболее важным с клинической точки зрения и простым в использовании методом является измерение максимальной толщины стенки на любом уровне ЛЖ [37]. Экстремальная толщина стенки ЛЖ (≥ 30 мм), которая может быть обнаружена при измерении любого сегмента, реже наблюдается у пожилых пациентов, чем у молодых, вероятно, из-за случаев ВСС в молодом возрасте и/или структурного ремоделирования миокарда с истончением стенки с возрастом [34]. Р. Spirito et al. [38] показали, что максимальная толщина ≥ 30 мм, которая отмечается примерно у 10% пациентов с ГКМП, приводит к существенному долгосрочному риску. Р.М. Elliott et al. [39] полагают, что экстремальная гипертрофия является предиктором ВСС только в том случае, если ассоциируется с другими факторами риска, такими как необъяснимое синкопе, семейный анамнез случаев преждевременной ВСС, неустойчивая желудочковая тахикардия или патологическая реакция артериального давления на физическую нагрузку. I. Olivetto et al. [19], изучив исход заболевания 237 пациентов с ГКМП в течение длительного периода наблюдения (12 ± 7 лет), не обнаружили ассоциации между максимальной толщиной стенки ЛЖ и сердечно-сосудистой смертностью. Только у пациентов, у которых заболевание диагностировано в очень молодом возрасте, наличие экстремальной толщины стенки ЛЖ представляет собой потенциальный маркер риска ВСС. Авторы резюмируют, что степень максимальной толщины стенки ЛЖ следует рассматривать в контексте многофакторного подхода стратификации риска ВСС [19].

МИТРАЛЬНЫЙ КЛАПАН

Существовавшее ранее мнение, что поражение сердца при ГКМП ограничено лишь миокардом желудочков, претерпело изменения. Примерно у 60% пациентов с диагнозом «ГКМП» выявляют, по крайней мере, одну аномалию МК как прямое следствие генетических мутаций [4]. К частым признакам относят удлинение створок и хорд МК, пролапс створок, гипертрофию, диспозицию и изменение числа папиллярных мышц (ПМ) (табл.) [40–42].

При ГКМП длина передней створки МК значительно больше, чем у здоровых лиц: $33,5 \pm 5$ мм vs 24 ± 4 мм, $p < 0,001$ [43]. Также у пациентов с ГКМП удлиненные створки МК простираются в полость ЛЖ на 26 мм ниже плоскости кольца, а у здоровых – на 13 мм. Удлинение створок МК наблюдается у пациентов, имеющих генетические мутации, присущие ГКМП, даже у тех, у кого не развилась гипертрофия ЛЖ, что позволяет рассматривать элонгацию створок в качестве первичного фенотипического проявления заболевания [44, 45].

Митральная регургитация (МР) у пациентов с ГКМП может быть следствием аномалии МК, передне-систолического движения (SAM) или сопутствующей патологии самого МК, не обусловленной кардиомиопатией. Определение МР, ее точного механизма развития и степени тяжести имеют первостепенное значение для пациентов с ГКМП при наличии симптомов и обсуждения лечения заболевания [18]. Пациентам, у которых ЭхоКГ в покое не позволяет установить степень или механизм МР, рекомендовано проведение исследования после физической нагрузки, что провоцирует появление скрытой МР [18].

Феномен SAM, впервые описанный в конце 1960-х, сейчас считается характерным признаком ГКМП с частотой встречаемости до 31–61% и основным патофизиологическим событием, ответственным за обструкцию ВТЛЖ [13, 15, 46].

Ранее полагали, что разница давлений между выносящим трактом и полостью ЛЖ создавала присасывающий эффект на створки МК, подтягивая их к МЖП (эффект Вентури). Исследования показали, что втягивающий эффект (drag effect), благодаря которому створки МК прижимаются к МЖП, подобно тому, как парус лодки подталкивается ветром, является основным механизмом SAM (в отличие от эффекта Вентури) [15, 41, 43]. Смещению структур МК к МЖП способствуют увеличенные по длине и площади митральные створки [15].

Втягивающий эффект возникает из-за сильного сокращения желудочков, при этом кровоток направлен вдоль аномальной геометрии камеры, смещаясь более кзади. Это создает иной «угол атаки», поскольку кровь, поступающая из срединно-желудочковой части задней стенки ЛЖ, смещает МК по направлению к МЖП. Смещение митрального аппарата вперед еще больше способствует изменению «угла атаки». Небольшая обструкция ВТЛЖ

● **Таблица.** Возможные изменения митрального аппарата при гипертрофической кардиомиопатии (адапт. из [41])

● **Table.** Possible changes in the mitral valve (MV) apparatus in hypertrophic cardiomyopathy (adapted from [41])

Изменения со стороны	Кольцо	Створки	Сухожильные нити	ПМ
• Морфологии	• Обычно увеличено • Кальцификация	• Передняя и/или задняя створки удлинены • Пролапс • Расщепление (cleft) створки	• Удлинение или укорочение, фиброзные изменения • Разрыв удлиненных нитей	• Гипертрофия • Удлинение или укорочение • Дополнительные ПМ • Добавочные головки ПМ
• Ориентации, расположения	• Острый аортосептальный угол, деформирующий кольцо	• Коаптация смещена более апикально или ближе к МЖП	• Аномальное прикрепление к створкам • Прикрепление к стенкам желудочка	• ПМ расположены плотнее друг с другом, более медиально, базально, апикально или кпереди • Прямо крепятся к створке или сращение с МЖП

Примечания: МЖП – межжелудочковая перегородка, ПМ – папиллярные мышцы.

увеличивает вероятность развития SAM и в дальнейшем усугубляет выраженность обструкции [41]. Таким образом, SAM с последующей обструкцией ВТЛЖ в настоящее время объясняется сочетанием таких факторов, как повышенная контрактильность желудочков, аномальная геометрия камеры (уменьшение полости, толстые стенки ЛЖ) и изменение коаптации митральных створок [47].

О тяжести SAM можно судить в М-режиме по продолжительности контакта створки/хорды МК с МЖП, который считается умеренным, если длительность контакта не превышает 10% систолы, и выраженным, если $> 30\%$ [48]. Феномен SAM не является специфичным для ГКМП и может наблюдаться в других ситуациях, характеризующихся уменьшением пред- и постнагрузки, а также гиперконтрактивным состоянием [15, 31].

Состояния, которые могут вызывать SAM и обструкцию ВТЛЖ (адапт. из [15]):

- Пожилые пациенты с артериальной гипертензией, сигмовидной МЖП и гипердинамической функцией ЛЖ
- Компенсаторная гиперконтрактильность базальной части МЖП вследствие острого инфаркта миокарда с апикальной дисфункцией
- Кардиомиопатия такоцубо с гипердинамической функцией базального отдела ЛЖ
- Массивная кальцификация задней части митрального кольца
- После хирургической и чрескожной коррекции МК
- После протезирования аортального клапана у пациентов с гипертрофией и гипердинамическим состоянием ЛЖ
- Пожилые пациенты с анемией, гиповолемией, тахикардией, сепсисом
- Лекарственные препараты: инотропы, вазодилататоры, симпатомиметики
- Перегрузка давлением правого желудочка (обострение ХОБЛ и/или острый респираторный дистресс-синдром)
- Фенокопии ГКМП (амилоидоз, болезнь Андерсона – Фабри и др.).

ОБСТРУКЦИЯ ВЫНОСЯЩЕГО ТРАКТА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

С клинической точки зрения чрезвычайно важно различать варианты ГКМП с обструкцией и без обструкции ВТЛЖ, что влияет на оценку прогноза заболевания и выбор лечебной стратегии. Развитие обструкции ВТЛЖ у пациентов с ГКМП может вызывать появление таких симптомов, как снижение переносимости физической нагрузки, одышка, боль в грудной клетке, головокружение, предобморочное состояние и обморок. Выраженная обструкция ВТЛЖ (>30 мм рт. ст.) ассоциируется с худшим прогнозом и является предиктором СН и смертности пациентов. Обструкция ВТЛЖ устанавливается при наличии градиента давления ВТЛЖ > 30 мм рт. ст. в покое или во время физиологической провокации [12, 13]. Градиент более 50 мм рт. ст. считается гемодинамически значимым.

Генез обструкции ВТЛЖ является многофакторным и обусловлен выраженной гипертрофией базального

отдела МЖП, анатомическими особенностями МК и подклапанного аппарата, феноменом SAM и уменьшением аортосептального угла [41, 49]. Примерно треть пациентов ГКМП не имеют обструкции ВТЛЖ, в то время как другие демонстрируют динамическую обструкцию при минимальной гипертрофии МЖП. Среднежелудочковая обструкция обычно наблюдается у пациентов со значительной гипертрофией ЛЖ в средней части МЖП и уменьшением его полости (ЛЖ по типу «песочных часов»).

Оценка наличия и выраженности обструкции производится с применением двухмерной ЭхоКГ и доплеровского режима по значениям скорости среднего и максимального кровотока на уровне ВТЛЖ. Как правило, при ГКМП скорость кровотока медленно увеличивается в начале систолы, затем резко возрастает и достигает пика в середине-конце систолы, что приводит к характерной «кинжалобразной» кривой. Максимальный мгновенный градиент, отражающий выраженность обструкции, определяется путем измерения пиковой скорости на уровне ВТЛЖ с использованием непрерывного доплеровского метода и вычисляется с помощью упрощенного уравнения Бернулли (градиент ВТЛЖ = $4 \times V^2$, где V – скорость кровотока в м/с) [15].

Обструкция при ГКМП является довольно динамической и ее выраженность зависит от параметров пред-, постнагрузки и сократительной способности миокарда. У пациентов без обструкции в состоянии покоя рекомендуется измерение скорости градиента в ВТЛЖ во время пробы Вальсальвы в сидячем положении и полулежа на спине с последующим вставанием, провоцирующим его появление (или прирост) [50]. Если маневры с положением тела не позволяют индуцировать появление градиента в ВТЛЖ ≥ 50 мм рт. ст., рекомендуется выполнять стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой. Физические упражнения в контролируемых условиях являются предпочтительной нагрузкой для стимуляции градиента в силу наиболее реалистичного воспроизведения физической активности, которая характерна для пациентов в повседневной жизни. В связи с этим, а также из-за нередко плохой переносимости фармакологическая провокация добутамином не рекомендуется при ГКМП [13, 50].

ЛЕВОЕ ПРЕДСЕРДИЕ

Оценка ЛП при ЭхоКГ-исследовании заключается в определении его диаметра, площади или объема. Структурное и электрическое ремоделирование предсердий лежит в основе патогенеза наиболее распространенной устойчивой аритмии при ГКМП – фибрилляции предсердий (ФП), которая регистрируется в 12–28% случаев [18, 51]. Под воздействием гемодинамической нагрузки увеличение объема, деформация, снижение фракции выброса ЛП выступают механизмами, вызывающими изменения структуры миокарда. В то же время при ГКМП возможно развитие первичной предсердной миопатии, и до сих пор непонятно: увеличивается ли ЛП до развития ФП или его дилатация носит вторичный к аритмии характер [18, 51].

Как правило, у большинства пациентов с ГКМП отмечается увеличение объема ЛП, что обусловлено жесткостью миокарда и МР [29]. Индекс объема ЛП, рассчитываемый как объем ЛП на площадь поверхности тела, представляет отражение комплекса воздействий: гипертрофии ЛЖ, миокардиальной жесткости и диастолической дисфункции. Значение индекса объема ЛП более 34 мл/м² ассоциируется с повышенным риском развития СН, ФП и смертности пациентов [52]. При ГКМП ЛП не только дилатировано, но часто утрачивает свои важнейшие функции: резервуарную, кондуктивную и бустерную [18, 29]. Показано, что нарушение бустерной функции, которая характеризуется активным изгнанием крови из ЛП, выступает предиктором развития ФП, СН и госпитализации [53].

Пациенты с ГКМП имеют повышенный риск развития тромбоэмболических осложнений, обусловленных главным образом ФП. Традиционно используемая в общей популяции шкала CHA₂-DS₂-VASc имеет низкую прогностическую точность среди пациентов с ГКМП [54, 55]. По мнению P. Alphonse et al. [56], основанном на результатах метаанализа, учитывая многократное увеличение риска тромбоэмболических осложнений, сама ГКМП должна быть включена в шкалу CHA₂-DS₂-VASc в качестве независимого фактора риска. В качестве альтернативы для пациентов с ГКМП для оценки риска тромбоэмболий была предложена модель, в которой независимыми предикторами тромбоэмболии были диаметр ЛП и максимальная толщина стенки ЛЖ [55].

СИСТОЛИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

ЭхоКГ является доступным методом оценки систолической функции ЛЖ по параметрам глобальной сократимости, в частности фракции выброса (ФВ) ЛЖ [18]. У большинства пациентов с ГКМП значения ФВЛЖ нормальные или даже повышенные, что свидетельствует о гиперконtraktilном состоянии миокарда. Дисфункция ЛЖ, определяемая по ФВ < 50%, наблюдается в 4–9% случаев и ассоциируется с высокими уровнями общей смертности, трансплантации сердца и имплантации устройств вспомогательного кровообращения [57].

При ГКМП анализ систолической деформации и скорости деформации демонстрирует ряд региональных и глобальных нарушений даже у пациентов с нормальными показателями региональной сократимости и ФВ [12, 54]. При применении тканевого доплеровского картирования (TDI) отмечено снижение систолической и диастолической скорости у пациентов на ранних стадиях заболевания и у носителей мутаций без явной гипертрофии ЛЖ [18, 54]. Нарушения систолической деформации и скорости деформации связаны, по-видимому, в основном с региональной гипертрофией и выявляются в МЖП при «классической» септальной гипертрофии и на верхушке – при апикальном варианте [15]. У пациентов с ГКМП со значительной гипертрофией, несмотря на сохранную ФВ, часто регистрируются низкие значения конечно-диастолического и ударного объема ЛЖ.

ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Одним из основных патофизиологических механизмов развития СН у пациентов с ГКМП является диастолическая дисфункция ЛЖ, обусловленная увеличением массы и жесткости ЛЖ, что отмечается уже на ранних стадиях заболевания [10]. Изменения релаксации и наполнения ЛЖ и ЛП отмечаются практически у 90% пациентов с ГКМП. При применении современных методов визуализации отмечено, что диастолические нарушения наблюдаются в сегментах миокарда нормальной толщины до наступления морфологического ремоделирования и систолической дисфункции [58]. Полагают, что диастолическая дисфункция обусловлена ишемией миокарда, миокардиальным фиброзом, нарушением функции ЛП и предсердной миопатией. Состояние диастолической функции влияет на прогноз заболевания: пациенты с нарушением диастолического наполнения ЛЖ подвержены более высокому риску неблагоприятного исхода даже при сохранной ФВ.

Доплер-ЭхоКГ представляет собой чувствительный метод оценки диастолической функции, но на его результаты оказывают влияние такие факторы, как частота сердечных сокращений, возраст пациентов и условия нагрузки. Важно отметить, что полученные параметры трансмитрального кровотока (пик Е, Е/А-соотношение и время замедления) плохо коррелируют с конечно-диастолическим давлением ЛЖ у пациентов с ГКМП [48]. Показано, что соотношение Е/е с использованием TDI предоставляет более точную оценку конечно-диастолического давления ЛЖ при этой патологии. При исследовании диастолической функции рекомендуется комплексный подход с изучением показателей трансмитрального кровотока, TDI митрального кольца, скоростей кровотока в легочных венах, объема и размера ЛП, максимальной скорости трикуспидальной регургитации [13].

ТРАНСЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

Применение трансэзофагеальной ЭхоКГ (ТЭЭ) оправдано у пациентов при неинформативности данных трансторакальной ЭхоКГ, в качестве альтернативы или дополнения к МРТ. Кроме того, чреспищеводный доступ оправдан у пациентов с обструкцией ВТЛЖ, если ее механизм остается невыясненным, а также для оценки МК при уточнении сопутствующей клапанной патологии [13].

ТЭЭ предоставляет более точную информацию о размерах МЖП, характеристике МК и подклапанного аппарата [59]. Использование трехмерной ТЭЭ продемонстрировало, что у пациентов с ГКМП как с обструкцией ВТЛЖ, так и без нее МК имеет некоторые общие характеристики в отличие от МК здоровых лиц. В частности, у пациентов с ГКМП с обструкцией и без нее отмечаются более высокое кольцо МК (11,3–12,2 мм vs 7,8 мм), более острый аортальный угол 102–106° vs 116° и более длинные створки МК [60]. Интересно отметить, что высота кольца МК продемонстрировала статистически значимую положительную корреляцию с наличием эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии, которая является фактором риска ВСС [8, 13].

Во время выполнения хирургической мизэктомии следует выполнять ТЭЭ для визуального контроля кардиохирургических процедур и возможных осложнений (дефект МЖП, аортальная регургитация и резидуальная обструкция ВТЛЖ) [13, 59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЭхоКГ является доступным и информативным методом в ведении пациентов с ГКМП, выступая в роли первичного визуализационного диагностического инструмента, позволяющего установить диагноз, оценить выраженность,

локализацию и паттерн гипертрофии ЛЖ и ПЖ. Благодаря ЭхоКГ удастся выявить обструкцию в ВТЛЖ, оценить градиент, а также получить важную информацию об особенностях строения и функции МК, подклапанного аппарата. Кроме того, ЭхоКГ предоставляет надежные данные в отношении размеров и функции ЛП и ЛЖ. Серийная ЭхоКГ помогает разрабатывать и проводить оптимальную лечебную программу, мониторировать динамику основных показателей, прогнозировать течение и исход заболевания. 

Поступила / Received 20.07.2023

Поступила после рецензирования / Revised 08.08.2023

Принята в печать / Accepted 10.08.2023

Список литературы / References

- Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, Spirito P, Olivetto I, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(1):83–99. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.05.003>.
- Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(12):1249–1254. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.01.019>.
- Spirito P, Autore C, Formisano F, Assenza GE, Biagini E, Haas TS et al. Risk of sudden death and outcome in patients with hypertrophic cardiomyopathy with benign presentation and without risk factors. *Am J Cardiol*. 2014;113(9):1550–1555. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.01.435>.
- Mandęs L, Roşca M, Ciupercă D, Popescu BA. The role of echocardiography for diagnosis and prognostic stratification in hypertrophic cardiomyopathy. *J Echocardiogr*. 2020;18(3):137–148. <https://doi.org/10.1007/s12574-020-00467-9>.
- Maron BJ. Clinical course and management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(7):655–668. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1710575>.
- Geske JB, Ommen SR, Gersh BJ. Hypertrophic Cardiomyopathy: Clinical Update. *JACC Heart Fail*. 2018;6(5):364–375. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.02.010>.
- Ватутин НТ, Тарадин ГТ, Марон МС, Шевелев АН. Внезапная сердечная смерть у больных гипертрофической кардиомиопатией. *Кардиология*. 2016;(1):56–65. <https://doi.org/10.18565/cardio.2016.1.56-65>.
- Vatutin NT, Taradin GG, Maron MS, Shevelev AN. Sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Kardiologiia*. 2016;(1):56–65. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/cardio.2016.1.56-65>.
- Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):3022–3055. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.044>.
- Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, Spirito P, Rakowski H, Towbin JA et al. Diagnosis and Evaluation of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(4):372–389. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.002>.
- Ватутин НТ, Тарадин ГТ, Марон МС. Гипертрофическая кардиомиопатия: генетические изменения, патогенез и патофизиология. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(5):35–42. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-5-35-42>.
- Vatutin NT, Taradin GG, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy: genetic alterations, pathogenesis and pathophysiology. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(5):35–42. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-5-35-42>.
- Lopes LR, Elliott PM. Hypertrophic cardiomyopathies. In: Fuster V, Harrington RA, Narula J, Eapen ZI (eds). *Hurst's the Heart*. McGraw-Hill Education; 2017.
- Haland TF, Edvardsen T. The role of echocardiography in management of hypertrophic cardiomyopathy. *J Echocardiogr*. 2020;18(2):77–85. <https://doi.org/10.1007/s12574-019-00454-9>.
- Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggreffe M, Cecchi F, Charron P et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733–2779. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu284>.
- Габрусенко СА, Гудкова АЯ, Козилова НА, Александрова СА, Берсенева МИ, Гордеев МЛ и др. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(5):4541. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4541>.
- Gabrusenko SA, Gudkova AY, Koziolova NA, Alexandrova SA, Berseneva MI, Gordееv ML et al. 2020 Clinical practice guidelines for hypertrophic cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):4541. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4541>.
- Nagueh SF, Phelan D, Abraham T, Armour A, Desai MY, Dragulescu A et al. Recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with hypertrophic cardiomyopathy: an update from the American Society of Echocardiography, in Collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2022;35(6):533–569. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2022.03.012>.
- Caiati C, Stanca A, Lepera ME. Case report: Diagnosis of apical hypertrophic cardiomyopathy that escaped clinical and echocardiographic investigations for twenty years: Reasons and clinical implications. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1157599. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1157599>.
- Begg A, Dahiya G, Kyvernitis A, Biederman RWW. The use of contrast-enhanced transthoracic echocardiography for spiral-variant hypertrophic cardiomyopathy. *Echocardiography*. 2020;37(11):1873–1876. <https://doi.org/10.1111/echo.14871>.
- Habib M, Hoss S, Rakowski H. Evaluation of hypertrophic cardiomyopathy: newer echo and MRI approaches. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(8):75. <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1173-1>.
- Olivetto I, Gistri R, Petrone P, Pedemonte E, Vargiu D, Cecchi F. Maximum left ventricular thickness and risk of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(2):315–321. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)02713-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02713-4).
- Spirito P, Bellone P, Harris KM, Bernabo P, Bruzzi P, Maron BJ. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342(24):1778–1785. <https://doi.org/10.1056/NEJM200006153422403>.
- Maron MS, Hauser TH, Dubrow E, Horst TA, Kissinger KV, Udelson JE, Manning WJ. Right ventricular involvement in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2007;100(8):1293–1298. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.05.061>.
- Keramida K, Lazaros G, Nihoyannopoulos P. Right ventricular involvement in hypertrophic cardiomyopathy: Patterns and implications. *Hellenic J Cardiol*. 2020;61(1):3–8. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2018.11.009>.
- Shapiro LM, McKenna WJ. Distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: a two-dimensional echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 1983;2(3):437–444. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(83\)80269-1](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(83)80269-1).
- Maron BJ, Gottdiener JS, Epstein SE. Patterns and significance of distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. A wide angle, two dimensional echocardiographic study of 125 patients. *Am J Cardiol*. 1981;48(3):418–428. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(81\)90068-0](https://doi.org/10.1016/0002-9149(81)90068-0).
- Klues HG, Schiffrers A, Maron BJ. Phenotypic spectrum and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: morphologic observations and significance as assessed by two-dimensional echocardiography in 600 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(7):1699–1708. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00390-8](https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00390-8).
- Syed IS, Ommen SR, Breen JF, Tajik AJ. Hypertrophic cardiomyopathy: identification of morphological subtypes by echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1(3):377–379. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2008.02.008>.

27. Maron BJ, Maron MS. The Remarkable 50 years of imaging in HCM and how it has changed diagnosis and management: From M-Mode Echocardiography to CMR. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(7):858–872. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.05.003>.
28. Parato VM, Antoncicchi V, Sozzi F, Marazia S, Zito A, Maiello M, Palmiero P. Echocardiographic diagnosis of the different phenotypes of hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc Ultrasound*. 2016;14(1):30. <https://doi.org/10.1186/s12947-016-0072-5>.
29. Rakowski H, Hoss S, Williams LK. Echocardiography in the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiol Clin*. 2019;37(1):11–26. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2018.09.001>.
30. Olivetto I, Maron MS, Autore C, Lesser JR, Rega L, Casolo G et al. Assessment and significance of left ventricular mass by cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(7):559–566. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.04.047>.
31. Hindieh W, Chan R, Rakowski H. Complementary role of echocardiography and cardiac magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(9):81. <https://doi.org/10.1007/s11886-017-0897-z>.
32. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzal J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1–39. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>.
33. Losi MA, Imbriaco M, Canciello G, Pacelli F, Di Nardo C, Lombardi R et al. Left ventricular mass in hypertrophic cardiomyopathy assessed by 2d-echocardiography: validation with magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Transl Res*. 2020;13(2):238–244. <https://doi.org/10.1007/s12265-019-09911-3>.
34. Losi MA, Nistri S, Galderisi M, Betocchi S, Cecchi F, Olivetto I et al. Echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: usefulness of old and new techniques in the diagnosis and pathophysiological assessment. *Cardiovasc Ultrasound*. 2010;8:7. <https://doi.org/10.1186/1476-7120-8-7>.
35. Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA, Ruddy TD, Fulop J, Rakowski H, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of hypertrophy. A review. *Prog Cardiovasc Dis*. 1985;28(1):1–83. [https://doi.org/10.1016/0033-0620\(85\)90024-6](https://doi.org/10.1016/0033-0620(85)90024-6).
36. Spirito P, Maron BJ, Chiarella F, Bellotti P, Tramarin R, Pozzoli M, Vecchio C. Diastolic abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy: relation to magnitude of left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 1985;72(2):310–316. <https://doi.org/10.1161/01.cir.72.2.310>.
37. Spirito P, Maron BJ. Relation between extent of left ventricular hypertrophy and diastolic filling abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(4):808–813. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(90\)90278-w](https://doi.org/10.1016/0735-1097(90)90278-w).
38. Spirito P, Bellone P, Harris KM, Bernabo P, Bruzzi P, Maron BJ. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342(24):1778–1785. <https://doi.org/10.1056/NEJM200006153422403>.
39. Elliott PM, Gimeno Blanes JR, Mahon NG, Poloniecki JD, McKenna WJ. Relation between severity of left-ventricular hypertrophy and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2001;357(9254):420–424. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04005-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04005-8).
40. Cardim N, Galderisi M, Edvardsen T, Plein S, Popescu BA, D'Andrea A et al. Role of multimodality cardiac imaging in the management of patients with hypertrophic cardiomyopathy: an expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging Endorsed by the Saudi Heart Association. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):280. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu291>.
41. Jain CC, Newman DB, Geske JB. Mitral valve disease in hypertrophic cardiomyopathy: evaluation and management. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(11):136. <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1231-8>.
42. Sherrid MV, Adams DH. The mitral valve in hypertrophic cardiomyopathy: other side of the outflow tract. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(19):2248–2251. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.09.580>.
43. Ro R, Halpern D, Sahn DJ, Homel P, Arabadjian M, Lopresto C, Sherrid MV. Vector flow mapping in obstructive hypertrophic cardiomyopathy to assess the relationship of early systolic left ventricular flow and the mitral valve. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(19):1984–1995. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.090>.
44. Maron MS, Olivetto I, Harrigan C, Appelbaum E, Gibson CM, Lesser JR et al. Mitral valve abnormalities identified by cardiovascular magnetic resonance represent a primary phenotypic expression of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2011;124(1):40–47. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.985812>.
45. Sakellariopoulos S, Svab S, Mohammed M, Dimitra L, Mitsis A. The role of mitral valve in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: an updated review. *Curr Probl Cardiol*. 2021;46(3):100641. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100641>.
46. Guigui SA, Torres C, Escobar E, Mihos CG. Systolic anterior motion of the mitral valve in hypertrophic cardiomyopathy: a narrative review. *J Thorac Dis*. 2022;14(6):2309–2325. <https://doi.org/10.21037/jtd-22-182>.
47. Nishimura RA, Seggewiss H, Schaff HV. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: surgical myectomy and septal ablation. *Circ Res*. 2017;121(7):771–783. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309348>.
48. Williams LK, Frenneaux MP, Steeds RP. Echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy diagnosis, prognosis, and role in management. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(8):iii9–14. <https://doi.org/10.1093/ejehocardi/jep157>.
49. Critoph CH, Pantazis A, Tome Esteban MT, Salazar-Mendiguchia J, Pagourelas ED, Moon JC, Elliott PM. The influence of aortoseptal angulation on provokable left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Open Heart*. 2014;1(1):e000176. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2014-000176>.
50. Rowin EJ, Maron BJ, Olivetto I, Maron MS. Role of exercise testing in hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(11):1374–1386. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.07.016>.
51. Игнатенко ГА, Тарадин ГГ, Ватулин НТ, Калуга АА, Костямин ЮД. Фибрилляция предсердий при гипертрофической кардиомиопатии. *Архив внутренней медицины*. 2021;11(3):173–185. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2021-11-3-173-185>.
52. Ignatenko GA, Taradin GG, Vatulyn NT, Kaluga AA, Kostyamin YuD. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Russian Archives of Internal Medicine*. 2021;11(3):173–185. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2021-11-3-173-185>.
53. Yang WI, Shim CY, Kim YJ, Kim SA, Rhee SJ, Choi EY et al. Left atrial volume index: a predictor of adverse outcome in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(12):1338–1343. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2009.09.016>.
54. Roşca M, Popescu BA, Beladan CC, Călin A, Muraru D, Popa EC et al. Left atrial dysfunction as a correlate of heart failure symptoms in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(10):1090–1098. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.07.016>.
55. Domínguez F, González-López E, Padron-Barthe L, Caverio MA, García-Pavia P. Role of echocardiography in the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2018;104(3):261–273. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310559>.
56. Guttman OP, Pavlou M, O'Mahony C, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C et al. Hypertrophic cardiomyopathy outcomes investigators. Prediction of thrombo-embolic risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-CVA). *Eur J Heart Fail*. 2015;17(8):837–845. <https://doi.org/10.1002/ehf.316>.
57. Alphonse P, Virk S, Collins J, Campbell T, Thomas SP, Semsarian C, Kumar S. Prognostic impact of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *Clin Res Cardiol*. 2021;110(4):544–554. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01730-w>.
58. Marstrand P, Han L, Day SM, Olivetto I, Ashley EA, Michels M et al. Hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular systolic dysfunction: Insights from the SHARe registry. *Circulation*. 2020;141(17):1371–1383. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044366>.
59. Qiao J, Zhao P, Lu J, Huang L, Ma X, Zhou X, Xia L. Diastolic dysfunction assessed by cardiac magnetic resonance imaging tissue tracking on normal-thickness wall segments in hypertrophic cardiomyopathy. *BMC Med Imaging*. 2023;23(1):7. <https://doi.org/10.1186/s12880-022-00955-7>.
60. Nampiaparampil RG, Swistel DG, Schlame M, Saric M, Sherrid MV. Intraoperative two- and three-dimensional transesophageal echocardiography in combined myectomy-mitral operations for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018;31(3):275–288. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.11.016>.
61. Venieri E, Aggeli C, Anastasakis A, Sambatakou H, Stefanadis C, Tousoulis D. Mitral valve in hypertrophic cardiomyopathy: a three-dimensional transesophageal study. *Hellenic J Cardiol*. 2021;62(1):29–34. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2019.04.004>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Г.А. Игнатенко

Написание текста – Г.Г. Тарадин, И.В. Ракитская

Обзор литературы – Г.Г. Тарадин, И.В. Ракитская

Перевод на английский язык – Г.Г. Тарадин

Анализ материала – Г.Г. Тарадин

Редактирование – Г.Г. Тарадин, Г.А. Игнатенко, И.В. Ракитская

Утверждение окончательного варианта статьи – Г.А. Игнатенко

Contribution of authors:

Concept of the article – Grigoriy A. Ignatenko

Text writing – Gennady G. Taradin, Irina V. Rakitskaya

Literature review – Gennady G. Taradin, Irina V. Rakitskaya

Translation into English – Gennady G. Taradin

Material analysis – Gennady G. Taradin

Editing – Gennadiy G. Taradin, Grigoriy A. Ignatenko, Irina V. Rakitskaya,

Approval of the final version of the article – Grigoriy A. Ignatenko

Информация об авторах:

Тарадин Геннадий Геннадьевич, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой терапии факультета интернатуры и последипломного образования им. профессора А.И. Дядыка, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького; 283003, Россия, Донецк, проспект Ильича, д. 16; taradin@inbox.ru

Игнатенко Григорий Анатольевич, д.м.н., профессор, ректор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького; 283003, Россия, Донецк, проспект Ильича, д. 16; gai-1959@mail.ru

Ракитская Ирина Валериевна, к.м.н., доцент кафедры терапии факультета интернатуры и последипломного образования им. профессора А.И. Дядыка, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького; 283003, Россия, Донецк, проспект Ильича, д. 16; rakyskaya@yandex.ru

Information about the authors:

Gennady G. Taradin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Therapy Faculty of Internship and Postgraduate Education named after Professor A.I. Dyadyk, Donetsk State Medical University named after M. Gorky; 16, Ilyich Ave., Donetsk, 283003, Russia; taradin@inbox.ru

Grigoriy A. Ignatenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department Propaedeutics of Internal Diseases, Rector, Donetsk State Medical University named after M. Gorky; 16, Ilyich Ave., Donetsk, 283003, Russia; gai-1959@mail.ru

Irina V. Rakitskaya, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Therapy Faculty of Internship and Postgraduate Education named after Professor A.I. Dyadyk, Donetsk State Medical University named after M. Gorky; 16, Ilyich Ave., Donetsk, 283003, Russia; rakyskaya@yandex.ru

Сердечно-сосудистые осложнения в контексте COVID-19: нарушения ритма сердца

А.С. Змитрукевич^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-6665-8601>, andrey1881889@gmail.com

А.Е. Мамедова³, <https://orcid.org/0000-0001-9183-3216>, kopats_93@mail.ru

Е.В. Резник^{2,4}, <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>, elenaresnik@gmail.com

¹ Городская поликлиника №11; 119331, Россия, Москва, ул. Кравченко, д. 14

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

³ Гродненский государственный медицинский университет; 230009, Беларусь, Гродно, ул. Горького, д. 81

⁴ Городская клиническая больница №31 имени академика Г.М. Савельевой; 119415, Россия, Москва, ул. Лобачевского, д. 42, стр. 1

Резюме

Пандемия COVID-19 стала глобальным кризисом беспрецедентного уровня для всего человечества. Весь процесс изучения заболевания (этиопатогенез, диагностика, лечение, профилактика, прогноз) был непростым, т. к. COVID-19 – это относительно новая нозология, с которой мир никогда не сталкивался. Сердечно-сосудистые осложнения при COVID-19 играют немаловажную роль в прогнозе заболеваемости и смертности. По мере распространения пандемии COVID-19 появляется все больше пациентов с нарушениями ритма сердца, артериальной гипертензией и прочими сердечно-сосудистыми осложнениями после перенесенной коронавирусной инфекции. Это может быть связано с воздействием коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) на дыхательную, сердечно-сосудистую и прочие системы, а также с развитием воспаления. Во время пандемии COVID-19 стало больше пациентов с аритмиями. По некоторым данным, риск развития аритмий при COVID-19 у госпитализированных пациентов варьирует от 7,57 до 17,97%. Основными причинами аритмии в контексте COVID-19 являются гипоксия (острый респираторный дистресс-синдром, тромбоэмболия легочной артерии, воздействие SARS-CoV-2 на хеморецепторы), миокардит (прямое и косвенное воздействие SARS-CoV-2 на миокард), электролитный дисбаланс, вегетативная дисфункция, используемые при COVID-19 кардиотоксичные препараты. Зачастую причин может быть несколько, и разобраться, какая именно стала основной для каждого пациента, достаточно трудно. В этом обзоре основное внимание уделяется потенциальным механизмам развития нарушений сердечного ритма у пациентов с COVID-19. Кардиологи, терапевты и врачи общей практики должны знать об особенностях сердечно-сосудистых осложнений при ведении пациентов с COVID-19, а также диспансеризации населения.

Ключевые слова: вегетативная дисфункция, гипоксия, миокардит, электролиты, постковидный синдром, тромбоэмболия

Для цитирования: Змитрукевич АС, Мамедова АЕ, Резник ЕВ. Сердечно-сосудистые осложнения в контексте COVID-19: нарушения ритма сердца. *Медицинский совет*. 2023;17(16):138–147. <https://doi.org/10.21518/ms2023-309>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cardiovascular complications in the context of COVID-19: arrhythmias

Andrei S. Zmitrukevich^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-6665-8601>, andrey1881889@gmail.com

Anastasiya E. Mamedova³, <https://orcid.org/0000-0001-9183-3216>, kopats_93@mail.ru

Elena V. Reznik^{2,4}, <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>, elenaresnik@gmail.com

¹ City Polyclinic No. 11; 14, Kravchenko St., Moscow, 119331, Russia

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

³ Grodno State Medical University; 81, Gorky St., Grodno, 230009, Belarus

⁴ City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva; 42, Bldg. 2, Lobachevsky St., Moscow, 119415, Russia

Abstract

The COVID-19 pandemic has become a global crisis of unprecedented level for all mankind. The whole process of studying the disease (etiopathogenesis, diagnosis, treatment, prevention, prognosis) was not easy, because COVID-19 is a relatively new nosology that the world has never encountered. Cardiovascular complications in COVID-19 play an important role in the prognosis of morbidity and mortality. As the COVID-19 pandemic spreads, more and more patients with cardiac arrhythmias, arterial hypertension and other cardiovascular complications appear. This may be due to the impact of the SARS-CoV-2 virus on the respiratory, cardiovascular and other systems, as well as the development of inflammation. During the COVID-19 pandemic, there were more patients with arrhythmias. According to some data, the risk of arrhythmias in COVID-19 in hospitalized patients varies from 7.57% to 17.97%. The main causes of arrhythmia in the context of COVID-19 are hypoxia (acute respiratory distress syndrome, pulmonary embolism, the effect of SARS-CoV-2 on chemoreceptors), myocarditis (direct and indirect effects of SARS-CoV-2 on the myocardium), electrolyte imbalance, autonomic dysfunction, cardiotoxic drugs used in COVID-19.

There can often be several reasons, and it is quite difficult to figure out which one has become the main one for each patient. This review focuses on the potential mechanisms for the development of cardiac arrhythmias in patients with COVID-19. Cardiologists, therapists and family medicine physicians should be aware of cardiovascular complications in the management of patients with COVID-19, and the prophylactic medical examination of the population.

Keywords: autonomic dysfunction, hypoxia, myocarditis, electrolytes, post-COVID syndrome, thromboembolism

For citation: Zmitrukevich AS, Mamedova AE, Reznik EV. Cardiovascular complications in the context of COVID-19: arrhythmias. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(16):138–147. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-309>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусы способны вызывать ряд острых и хронических заболеваний. Вызванная коронавирусом атипичная пневмония среди населения Китая в 2002 г. стала поводом для всемирной эпидемии с тяжелой заболеваемостью и высоким уровнем смертности, особенно среди пожилых людей [1]. Впервые человеческие коронавирусы (ЧКоВ, или HCoV) были описаны в 1960-х гг. при изучении методов лечения пациентов с обычной простудой. С тех пор описано множество HCoV, особенно те, которые вызывают тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС) (ТОРС-КоВ, или SARS-CoV), а также ближневосточный респираторный синдром (БВРС) (БВРС-КоВ, или MERS-CoV). Кроме того, межвидовая передача инфекции и появление новых побочных явлений при заражении могут привести к циклическому возникновению новых видов коронавирусов [2].

Пандемия COVID-19 вызвана новым коронавирусом SARS-CoV-2. Впервые вирус был выявлен путем секвенирования генома вирусной РНК 12 декабря 2019 г. в г. Ухане, Китай [3]. Учитывая быстрое распространение вируса по всему миру, а также последствия в международном масштабе, 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила COVID-19 пандемией. Количество инфицированных вирусом SARS-CoV-2 исчисляется миллионами.

Пациенты с COVID-19 могут иметь ряд симптомов. Наиболее распространенными в начале заболевания могут быть лихорадка, сухой кашель, миалгия и общая слабость. Менее распространенные симптомы: кашель с отхождением мокроты, головная боль, диарея, одышка. Анализ крови госпитализированных пациентов с COVID-19 чаще показывает лейкопению, лимфопению, повышение уровня С-реактивного белка, D-димера и протромбинового времени. Реже встречается увеличение уровня аспаратаминотрансферазы и высокочувствительного сердечного тропонина I. Концентрации ИЛ1В, ИЛ1РА, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, основного фактора роста фибробластов (ФРФ), ФНО-α, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), ИФН-γ, интерферон-гамма-индуцируемого белка 10 (IP-10), моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 (MCP-1), макрофагальных белков воспаления (MIP-1α и MIP-1β), фактора роста тромбоцитов (PDGF) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в плазме крови

были также выше нормы, что говорит о гипертрофической реакции организма. При госпитализации у подавляющего большинства пациентов обнаруживаются типичные изменения на снимках компьютерной томографии грудной клетки в виде зон уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» [4].

Существует большое количество данных, подтверждающих связь COVID-19 с патологией сердечно-сосудистой системы [5]. Большая часть исследований связывает новые сердечно-сосудистые события в контексте COVID-19 с диссеминированной эндотелиопатией. Прямыми и косвенными путями вирус SARS-CoV-2 вызывает дисфункцию эндотелия, в ответ на которую организм инфицированного запускает гипертрофическую реакцию и гиперкоагуляцию. Не исключается воздействие вируса на кардиомиоциты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск статей и прочей литературы производился в PubMed, Google Scholar, eLibrary. Ключевыми словами при поиске информации стали: «COVID-19»; «SARS-CoV-2»; «Аритмия»; «Вегетативная дисфункция»; «Гипоксия»; «Миокардит»; «Электролиты»; «Эндотелиопатия»; «Arrhythmia»; «Autonomic dysfunction»; «Hypoxia»; «Myocarditis»; «Electrolytes»; «Endotheliopathy». Подбор источников информации ограничен временным интервалом (с 28.12.2019 по 28.03.2023 г.). В отчет включены ретроспективные исследования, метаанализы, клинические рекомендации, систематические обзоры, описанные случаи заболеваний, ретроспективные исследования, базы данных, посвященных сердечно-сосудистым заболеваниям и COVID-19. Врачи, занимающиеся диагностикой и лечением пациентов с COVID-19, имеют опыт всесторонней и критической оценки литературы. Поэтому при поиске литературы оценивались исследования специалистов большого спектра профилей. Обзор литературы был ограничен опубликованными на русском и английском языках исследованиями. В общей сложности проанализировано более 300 источников информации, при этом отобрано 63.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

По мере распространения пандемии COVID-19 появляется все больше пациентов с нарушением ритма сердца, артериальной гипертензией [6] и прочими сердечно-сосудистыми осложнениями. Связано это с воздействием

вируса SARS-CoV-2 на дыхательную, сердечно-сосудистую и прочие системы, а также на воспалительный процесс.

В литературе описано много случаев аритмий в контексте COVID-19. Например, в результате наблюдения 138 госпитализированных пациентов в больнице Чжуннань Уханьского университета более 11,5% имели осложнения в виде нарушения ритма сердца [7]. Из 700 госпитализированных пациентов с COVID-19 было выявлено 53 (7,57%) случая нарушения ритма сердца (9 остановок сердца, 25 фибрилляций предсердий (ФП), 9 клинически значимых брадикардий и 10 желудочковых тахикардий), при этом ассоциаций между полом, расой, индексом массы тела, диабетом, гипертонией и хронической болезнью почек с какой-либо из категорий аритмии не было выявлено [8]. В другом исследовании, в котором приняли участие 132 госпитализированных пациента с COVID-19, эпизоды нарушения ритма сердца были выявлены у 12 пациентов (9%): 8 ФП (4 пароксизмальные и 4 постоянные формы, при этом только у 2 из 12 (17%) были новые эпизоды), 4 наджелудочковые тахикардии (из них только одна пароксизмальная); при этом авторы исследования отмечают низкий риск развития аритмии у клинически стабильных пациентов [9]. Более обширное исследование показало, что из 9 564 пациентов ФП в период с 1 марта по 27 апреля 2020 г. возникла у 1 687 (17,6%), к тому же авторы отметили более высокую госпитальную смертность у пациентов с впервые возникшей ФП по сравнению с пациентами с ФП в анамнезе [10]. В опубликованных метаанализах, оценивавших аритмии в контексте COVID-19, подтверждается высокий риск развития аритмии. В результате одного из них группой авторов установлено, что аритмия достоверно ассоциирована с тяжело-больными стационарными пациентами с пневмонией COVID-19 с общим отношением шансов 17,97% (105 случаев (30,09%) аритмии у тяжелобольных и 34 случая (2,82%) у нетяжелобольных), при этом было изучено 1 553 госпитализированных пациента с тяжелыми и нетяжелыми степенями тяжести COVID-19 [11]. Более обширный метаанализ, в который было включено 56 исследований из 11 стран, в которых было изучено 17 435 пациентов с COVID-19, показал, что общая частота аритмий у пациентов с COVID-19 составила 16,8% (12,0% – неклассифицированные аритмии, 8,2% – фибрилляция/трепетание предсердий, 10,8% – нарушения проводимости, 8,6% – преждевременное сокращение и 3,3% – фибрилляция желудочков/желудочковая тахикардия), при этом смертность среди пациентов с аритмией составила 20,3% [12].

Наиболее частыми причинами развития аритмии на фоне COVID-19 являются:

1. Гипоксия.
 - 1.1. Острый респираторный дистресс-синдром.
 - 1.2. Тромбоэмболия легочной артерии.
 - 1.3. Воздействие SARS-CoV-2 на хеморецепторы.
2. Кардиотоксичные лекарственные средства, используемые при лечении COVID-19.
3. Миокардит.
 - 3.1. Прямое воздействие SARS-CoV-2 на миокард.
 - 3.2. Косвенное воздействие SARS-CoV-2 на миокард.

3.2.1. Гипервоспалительный синдром.

3.2.2. Мультисистемный воспалительный синдром.

3.2.3. Присоединение бактериальной инфекции.

4. Электролитный дисбаланс.

5. Вегетативная дисфункция.

Зачастую причин может быть несколько, и разобраться, какая именно стала основной для каждого пациента, достаточно трудно, особенно во время пандемии COVID-19.

ГИПОКСИЯ

Гипоксия – это патологическое состояние, наступающее в организме при неадекватном снабжении органов и тканей кислородом. Недостаток кислорода в крови называется «гипоксемия». При гипоксии часто наблюдается ослабление симпатических и парасимпатических влияний на сердечно-сосудистую систему, что может способствовать нарушению ритма сердца [13]. Гипоксия играет определенную роль во многих заболеваниях, в частности оказывает широкий спектр воздействия на сердечный метаболизм. Гипоксическое воздействие может быть острым и хроническим. Метаболические эффекты острой гипоксии включают увеличение гликолитического потока и транзиторный лактатацидоз, а при хронической гипоксии сердце подавляет процессы потребления кислорода и усиливает гликолиз в попытке увеличить выработку аденозинтрифосфата (АТФ) [14]. Гипоксемия оказывает прямое неблагоприятное воздействие на электрическую стабильность сердца, а также активирует хеморефлексы, что приводит к симпатической вазоконстрикции и повышению артериального давления [15].

У пациентов с COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести отмечается снижение уровня насыщения крови кислородом (SpO₂). Гипоксемия напрямую связана с госпитальной летальностью пациентов с COVID-19 [16]. Среди причин гипоксии при COVID-19 можно выделить следующие: острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) и воздействие SARS-CoV-2 на хеморецепторы.

ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ

Острый респираторный дистресс-синдром представляет собой опасный для жизни некардиогенный отек. Обычно ОРДС связан с критическими заболеваниями, такими как сепсис (бактериальный, вирусный, грибковый, паразитарный), тяжелые травмы, а также аутоиммунные и коллагеновые сосудистые заболевания. Прогрессирующая легочная гипоксия и синдром полиорганной дисфункции с тяжелым воспалением являются основными причинами смерти на фоне ОРДС. В основе патогенеза ОРДС стоит эндотелиопатия. Активация комплемента является частью иммунного ответа против патогена. Однако если эндотелиальный белок CD59, регулирующий комплемент, недостаточно экспрессируется, то мембраноатакующий комплекс системы комплемента может вызвать повреждение легочных сосудов и спровоцировать эндотелиопатию. Эндотелиопатия активирует два независимых

молекулярных пути: воспалительный и микротромботический. Воспалительный путь инициирует высвобождение воспалительных цитокинов, а микротромботический путь приводит к образованию микротромбов, состоящих из комплексов тромбоцитов и необычно больших мультимеров фактора Виллебранда. Образовавшиеся микротромбы закрепляются на поврежденных эндотелиальных клетках и вызывают диссеминированный внутрисосудистый микротромбоз [17].

Септическое осложнение COVID-19 характеризуется ОРДС, т. к. для SARS-CoV-2 свойственен легочный тропизм, а эндотелий хозяина отличается гетерогенностью. Способность SARS-CoV-2 связываться с рецепторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ2) мембран эндотелиальных клеток хозяина дополняет процесс активации комплемента в ответ на вирусную септицемию [18].

ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Установлено, что COVID-19 является сложным заболеванием системы гемостаза, включающего сочетание различных фенотипов тромбоза. Распространенность коагулопатии и венозной тромбоемболии при COVID-19 поразительно высокая. Однако причины более высокого риска тромбообразования у пациентов с COVID-19 в сравнении с другими инфекционными заболеваниями пока не известны.

Зачастую в начальной фазе инфекционного процесса уровни D-димера и фибриногена повышены, при этом уровни активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового времени и количество тромбоцитов часто относительно нормальные. Превышающий верхнюю границу нормы в три раза повышенный уровень D-димера может быть предиктором венозной тромбоемболии. COVID-19 часто приводит к тромбозу крупных сосудов и тромбоемболическим осложнениям, включая ТЭЛА, вызывая гиперкоагуляцию с микроангиопатией и локальным тромбообразованием, а также системный дефект свертывания крови [19]. Состояние гиперкоагуляции может быть связано с прямой инвазией SARS-CoV-2 эндотелиальных клеток с разрушением клеточных мембран и последующей деструкцией эндотелия [20]. Усилению деструкции эндотелия способствует гипервоспалительная реакция организма [21]. Микротромботический молекулярный путь, активированный диссеминированной эндотелиопатией, инициирует эндотелиальный экзоцитоз необычно больших мультимеров фактора Виллебранда и фактора VIII из телец Вайбеля – Паладе. В активированном пути прикрепленные к поврежденным эндотелиальным клеткам мультимеры фактора Виллебранда рекрутируют циркулирующие тромбоциты, тем самым запуская микро- и макротромбогенез [22]. Причем сниженное количество тромбоцитов, а также низкий уровень фибриногена могут быть связаны с повышенным риском венозной тромбоемболии [23].

Рецепторы АПФ2 распространены по всему организму и широко экспрессируются в сердце, сосудах, легких (особенно в пневмоцитах и макрофагах 2-го типа), кишечнике, почках, головном мозге. Важнейшей функцией АПФ2

в каскаде механизмов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) является деградация ангиотензина II до ангиотензина (1–7) и, соответственно, ограничение связывания ангиотензина II с рецепторами ангиотензина I. Антитромботический эффект ангиотензина (1–7) включает Mas-опосредованное высвобождение оксида азота (NO) из тромбоцитов [24]. Это значит, что АПФ2 способствует предотвращению сужения сосудов, усиления воспаления и образования тромбов. Дефицит АПФ2 после вирусной нагрузки приводит к усилению воспалительных и тромботических процессов в организме [25].

Частота венозных тромбоемболических осложнений у пациентов с COVID-19, поступивших в отделения интенсивной терапии, колеблется от 20 до 35% [26]. Однако стоит отметить, что пациенты с тяжелой формой COVID-19 являются маломобильными и, соответственно, фактор иммобилизации может увеличивать риск ТЭЛА [27]. Антикоагулянтная терапия низкомолекулярным гепарином снизила смертность у пациентов с тяжелыми инфекциями COVID-19 [19].

ВОЗДЕЙСТВИЕ SARS-COV-2 НА ХЕМОРЕЦЕПТОРЫ

Множество пациентов с COVID-19 имеют гипоксию без одышки. Такое сочетание в литературе описывается как тихая гипоксия, однако в медицинских журналах этот термин встречается редко. Есть предположение, что SARS-CoV-2 оказывает своеобразное действие на систему контроля дыхания посредством воздействия на хеморецепторы к кислороду [28].

Дыхательные, сердечно-сосудистые и вегетативные реакции на гипоксию опосредуются возбуждением хеморефлекса артериальных хеморецепторов в теле сонной артерии, которые играют центральную роль в химическом контроле дыхания при хемотрансдукции физиологических стимулов в артериальной крови. Есть данные, свидетельствующие о том, что сигнальные молекулы, такие как ангиотензин II и провоспалительные цитокины, играют важную роль в модуляции активности хеморецепторов через рецепторы ангиотензина и цитокинов, экспрессируемых в хемочувствительных клетках аутокринно-паракринным образом. Таким образом, повышенная экспрессия рецепторов ангиотензина и цитокиновых путей приводит к усилению активности хеморецепторов в условиях гипоксии [29]. Известно, что при поражении легких SARS-CoV-2 повышается уровень ангиотензина II в плазме крови вследствие понижающей регуляции АПФ2 [30]. Рецепторы АПФ2 также экспрессируются в слизистой оболочке носа. Обонятельная дисфункция широко распространена при COVID-19. Ранее исследователи пришли к выводу, что вирус SARS-CoV проникает в мозг главным образом через обонятельную луковицу и приводит к транзиторному распространению в связанные области мозга [31].

Однако еще точно не известно, получает ли SARS-CoV-2 доступ к мозгу через обонятельную луковицу. Также стоит выяснить, играют ли рецепторы АПФ2 роль в подавлении реакции на одышку, а также существует ли связь между обонятельной дисфункцией и одышкой [28].

КАРДИОТОКСИЧНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

В качестве причин развития множества сердечно-сосудистых изменений при COVID-19 особую роль занимают кардиотоксичные препараты. Наиболее частым побочным эффектом кардиотоксичных препаратов, используемых при COVID-19, является изменение интервала QT. Опасные для жизни аритмии могут быть вызваны удлинением интервала QT [32]. Наиболее распространенные препараты для лечения COVID-19 и их кардиотоксичные эффекты представлены в *таблице*. Важно учитывать особенности некоторых лекарственных средств при лечении пациентов с COVID-19. Некоторые препараты уже запрещено использовать при COVID-19, однако с последствиями их приема до сих пор сталкиваются врачи [33].

ОСТРЫЙ МИОКАРДИТ

Острый миокардит очень сложный в диагностике ввиду большого разнообразия клинических проявлений и течения, а также сложности в организации верификации диагноза. Миокардиты являются этиопатогенетической основой 3–11% некоронарогенных (неишемических) аритмий согласно данным литературы [34].

Воздействие SARS-CoV-2 на миокард, эпикард и перикард может быть прямым и косвенным. Однако оба механизма воздействия зачастую взаимодополняемые.

ПРЯМОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ SARS-COV-2 НА МИОКАРД

Вирус может специфически быть локализован в кардиомиоцитах, при этом инициируя сильную цитотоксическую воспалительную реакцию Т-клеток. Есть доказательства, что SARS-CoV-2 попадает в клетку хозяина посредством связывания коронавируса S-белка с рецепторами АПФ2 мембран клеток [35]. АПФ2 является частью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Наличие рецепторов АПФ2 на кардиомиоцитах может быть механизмом, с помощью которого SARS-CoV-2 вызывает лимфоцитарный миокардит. Повышенная экспрессия АПФ2 в кардиомиоцитах может увеличивать риск развития острого миокардита у пациентов с сердечной недостаточностью [36]. Однако научное сообщество не располагает достаточным количеством данных, подтверждающих механизм развития миокардита связью SARS-CoV-2 с рецепторами АПФ2.

Известен тот факт, что *in vitro* SARS-CoV-2 может инфицировать кардиомиоциты (полученные из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека) и индуцировать апоптоз [37], а также способен вызывать повышенную регуляцию некоторых белков (ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-8, мозговой натрийуретический пептид) [38]. Также SARS-CoV-2 способствует индукции эндотелиита как прямое следствие вирусного поражения и воспалительной реакции хозяина. На результатах исследований показано присутствие вирусных элементов в эндотелиальных

● **Таблица.** Потенциальные кардиотоксичные препараты, используемые при лечении COVID-19

● **Table.** Potential cardiotoxic drugs used in the treatment of COVID-19

Лекарственный препарат	Механизм действия в отношении COVID-19	Потенциальный кардиотоксичный эффект
Гидроксихлорохин (хлорохин) + азитромицин	1. Противовирусное: повышение pH эндосом/лизосом с последующим ингибированием гликозилирования рецепторов АПФ2. 2. Иммуномодулирующее: модулирование функции Т-хелперов. 3. Противовоспалительное: снижение ИЛ-8, ИЛ-6, ФНО-α, уменьшение окислительного стресса	<ul style="list-style-type: none"> • Удлинение интервала QT. • Гипертрофия желудочков, гипокинезия, сердечная недостаточность, легочная артериальная гипертензия, клапанная дисфункция. • Блокада ветвей пучка, атриовентрикулярная (АВ) блокада
Фторхинолоны	1. Противовирусное: связь с основной протеазой COVID-19 (Mpro). 2. Противовоспалительное: снижение ИЛ-1 и ФНО-α. 3. Ингибирование активных форм кислорода и оксида азота (NO)	<ul style="list-style-type: none"> • Удлинение интервала QT
Ремдесвир	1. Противовирусное: нуклеотид-аналоговый ингибитор РНК-полимераз	<ul style="list-style-type: none"> • Брадикардия. • Гипотензия. • Остановка сердца. • Удлинение интервала QT
Фавипиравир	1. Противовирусное: ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы (мутагенез вирусной РНК)	<ul style="list-style-type: none"> • Удлинение интервала QT
Интерферон-α2b	1. Противовирусное: ингибирование транскрипции и репликации вирусов. 2. Иммуномодулирующее: разнообразное воздействие на иммунную систему	<ul style="list-style-type: none"> • АВ-блокада. • Желудочковые аритмии. • Дилатационная кардиомиопатия. • ишемическая болезнь сердца (ИБС), острый коронарный синдром (ОКС), острый инфаркт миокарда, внезапная смерть. • Перикардит
Глюкокортикоиды	1. Противовирусное: воздействие на белок Nsp15-вируса. 2. Иммуномодулирующее: подавление Т-клеток с блокированием замедленных реакций гиперчувствительности. 3. Противовоспалительное: синтез противовоспалительных медиаторов и ингибирование высвобождения провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α и ИФН-γ)	<ul style="list-style-type: none"> • Брадикардия. • Гипертензия. • Острый инфаркт миокарда. • Сердечная недостаточность

клетках и накопление воспалительных клеток. Причем эндотелиальные и воспалительные клетки имели признаки гибели [39]. В дополнение к основной легочной патологии фиксировались случаи лимфоцитарного миокардита, перикардита, мультифокального острого повреждения кардиомиоцитов без воспалительных клеточных инфильтратов [40]. Это тоже может способствовать развитию аритмий.

Описан случай 69-летнего мужчины с рефрактерным кардиогенным шоком без значительного поражения легких. После вскрытия было установлено, что коронарный атеросклероз был без осложнений, микроскопически зафиксирована интенсивная мультифокальная воспалительная инфильтрация в желудочках и перегородке, состоящей в большинстве из макрофагов и CD8+-цитотоксических Т-лимфоцитов, а также положительный иммуногистохимический результат на РНК SARS-CoV-2 в ткани сердца [41]. По данным реестра вскрытий, из 16 умерших от COVID-19 пациентов только в 2 случаях вирус был обнаружен в сердце [42]. Группа авторов исследовали сердечную ткань из 39 последовательных случаев вскрытия, в результате которых задокументировано наличие вирусной нагрузки у 41% случаев, а также увеличение провоспалительных компонентов (CD3+, CD45+ и CD68+-клетки в миокарде, экспрессия генов ФНО- α , ИФН- γ , хемокин (C-C-мотив) лиганд 5 (CCL5), ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18) [43]. Рассматривая прижизненный контроль за пациентами с COVID-19, стоит отметить два описанных случая. В первом случае речь идет о 53-летней женщине с положительным результатом на SARS-CoV-2 без признаков интерстициальной пневмонии, у которой на ЭКГ зафиксирован диффузный подъем ST, в крови повышены уровни высокочувствительного тропонина Т и мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP), на МРТ описано увеличение толщины стенки с диффузным бивентрикулярным гипокинезом, особенно в верхушечных отделах, и тяжелая дисфункция левого желудочка (фракция выброса левого желудочка 35%). Из-за наличия перикардального выпота, особенно вокруг правых камер сердца, клиническая картина соответствовала острому миоперикардиту [44]. Во втором случае после ряда исследований (МРТ сердца, эндомикардиальная биопсия) окончательный диагноз стал следующим: «острый вируснегативный лимфоцитарный миокардит, связанный с респираторной инфекцией SARS-CoV-2» [45].

КОСВЕННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ SARS-COV-2 НА МИОКАРД

Нередко SARS-CoV-2 вызывает миокардиодистрофию с временной задержкой между сердечными проявлениями и инфицированием SARS-CoV-2 организма хозяина, что наталкивает на гипотезу о косвенных механизмах повреждения миокарда. Следует понимать, что воспаление миокарда, вызванное только макрофагами и Т-клетками, можно наблюдать не только при COVID-19, но и при многих неинфекционных заболеваниях [42]. Косвенное воздействие SARS-CoV-2 на кардиомиоциты включает в себя осложнения COVID-19, такие как

гипервоспалительный, мультисистемный воспалительный синдромы, присоединение бактериальной инфекции. Это тоже может способствовать развитию аритмий.

ГИПЕРВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Воспаление и сердечная недостаточность тесно связаны и взаимно усиливают друг друга. Гипервоспалительный синдром характеризуется цитопенией, полиорганной недостаточностью и синдромом высвобождения цитокинов [46]. Гипервоспалительный синдром чаще вызывается тяжелыми вирусными инфекциями, в т. ч. SARS-CoV-2. В дополнение к повышенным сывороточным цитокинам для гипервоспалительного синдрома характерно повышение уровня ферритина в крови. В качестве источника ферритина вовлечены CD163-экспрессирующие макрофаги, которые играют важную роль в передаче сигналов ретикулоэндотелиального железа. Поэтому гипервоспалительный синдром альтернативно известен как синдром активации макрофагов [47].

Описана серия случаев молодых с COVID-19 мужчин без исходных факторов сердечно-сосудистого риска, у которых были выявлены гипервоспалительный синдром и полиорганная дисфункция, включая бивентрикулярную недостаточность и вазоплегию [48]. Рассматриваемые 11 молодых пациентов с COVID-19 без сопутствующих заболеваний имели острую неишемическую дисфункцию левого желудочка и повышение уровня тропонина. Девять пациентов имели синусовую тахикардию на ЭКГ, у одного была острая АВ-блокада с блокадой левой ножки пучка Гиса, у пяти пациентов были аномалии ST или Т, имитирующие острый коронарный синдром. От умеренной до тяжелой степени была снижена фракция выброса левого желудочка у всех пациентов. Диагноз «миокардит» был установлен в соответствии с критериями Лейк-Луиза у шести пациентов, которым удалось провести МРТ сердца. Вышеуказанные данные исключают повреждение миокарда стрессом, или инфаркт миокарда 2-го типа [49].

МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Во время пандемии COVID-19 клиницисты столкнулись с широким спектром состояний пациентов. Одним из менее изученных осложнений, связанных с SARS-CoV-2, является мультисистемный воспалительный синдром (MBC). MBC может быть как у детей, так и у взрослых [50, 51]. Клинические признаки включали повышенные маркеры воспаления, сердечную дисфункцию и пр. Описан случай смерти от молниеносного миокардита 26-летнего мужчины без исходных сопутствующих заболеваний. Гистологически выявлен некроз миокарда, окруженный цитотоксическими Т-клетками и макрофагами. Секвенирование Т-клеточного рецептора миокарда выявило гипердоминантные клоны с очень похожими последовательностями, которые специфичны для эпитопов SARS-CoV-2. В кишечнике была обнаружена РНК SARS-CoV-2, что подтверждает диагноз мультисистемного воспалительного синдрома [52]. Следовательно, MBC можно рассматривать как причину поражения сердца и развития аритмий.

ПРИСОЕДИНЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ

Еще одним косвенным механизмом повреждения миокарда является присоединение бактериальной инфекции. Острый эндокардит и COVID-19 могут проявляться одинаково, однако они требуют совершенно разных методов лечения. Тяжесть заболевания возрастает в определенных группах населения, особенно у пациентов с уже существующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Описано множество случаев инфекционного эндокардита в контексте COVID-19. Например, в Румынии описан случай с 73-летней женщиной, у которой диагностирован инфекционный эндокардит *Enterococcus faecium* с молниеносным течением после перенесенного COVID-19 [53]. Также группа исследователей заметила увеличение заболеваемости инфекционным эндокардитом во время пандемии COVID-19. Возбудителем являлись *Enterococcus faecalis* (два случая), золотистый стафилококк и *Candida albicans* (по одному случаю) [54]. Более подробно были описаны два случая эндокардита в Нью-Йорке. Первым был случай эндокардита митрального клапана *Klebsiella pneumoniae*, приведшего к разрыву сосочковой мышцы и тяжелой митральной регургитации, а вторым – случай эндокардита аортального клапана *Streptococcus mitis* с тяжелой аортальной регургитацией и сердечной недостаточностью [55]. Инфекционный эндокардит сложно диагностировать ввиду того, что воспалительный синдром и ОРДС могут маскировать симптомы.

АМИЛОИДОЗ СЕРДЦА

Показана связь миокардита с амилоидозом. Амилоидоз сердца может быть дополнительным фактором риска развития тяжелых кардиологических осложнений. Описаны случаи диагностики амилоидоза сердца после инфицирования SARS-CoV-2. По данным гистопатологического, иммуногистохимического, ультраструктурного и молекулярного анализа сердца, у 26,7% пациентов с COVID-19 был обнаружен амилоидоз сердца. Достаточно часто при вскрытии умерших от COVID-19 обнаруживались иммуногистохимические признаки транстиретинового амилоидоза, реже – отложение амилоида в легочной сосудистой сети [56]. Однако исследований касаясь выявления амилоидоза сердца при COVID-19 очень мало. Соответственно, данная теория требует более масштабных исследований.

НАРУШЕНИЕ ЭЛЕКТРОЛИТНОГО БАЛАНСА

Электролитный дисбаланс может возникать при множестве заболеваний и способен провоцировать нарушения ритма сердца. Деполяризация и реполяризация кардиомиоцитов зависят от внутри- и внеклеточных сдвигов в градиентах ионов. При изменении уровней калия, магния и кальция в крови изменяются градиенты мембранного потенциала кардиомиоцитов и потенциал действия. Электролитный дисбаланс может оказывать глубокое влияние на сердечную проводимость, что отображается на ЭКГ. При гипокалиемии на ЭКГ может отмечаться

уменьшение амплитуды, а также инверсия зубца Т, депрессия сегмента ST, повышение амплитуды зубца U, удлинение интервала QT-U. Гипомагниемия на ЭКГ часто напоминает ЭКГ-картину гипокалиемии с расширением комплекса QRS, а также может включать удлинение интервалов PR и QT, пик зубца Т и другие аномалии сегмента ST и зубца Т. Гипокалиемия и гипомагниемия predisposing к появлению желудочковой тахикардии и пируэтной тахикардии (torsade de pointes). Сообщается, что гипокальциемия в незначительной степени может приводить к удлинению интервала QT за счет увеличения потенциала действия и времени реполяризации. Удлинение интервала QT является распространенным следствием гипокалиемии, гипомагниемии и гипокальциемии [57].

Ввиду доказанной связи SARS-CoV-2 ПААС особое внимание стоит уделять обмену калия в организме при COVID-19. Гипокалиемия зачастую преобладает у пациентов с COVID-19. При исследовании 175 пациентов с гипокалиемией разных степеней тяжести основной причиной гипокалиемии была потеря калия с мочой. Однако коррекция уровня калия в крови на фоне COVID-19 достаточно сложная из-за деградации АПФ2 [58]. При воздействии SARS-CoV-2 на АПФ2 повышается активность ПААС, что ведет к повышенному уровню альдостерона. Повышенная активность ПААС усиливает дистальную доставку натрия и воды в собирательные каналы почки и выведение калия. Причем гипокалиемия может длиться более 5 мес. после перенесенного COVID-19 [59]. Также гипокалиемия является независимым предиктором потребности пациентов в инвазивной искусственной вентиляции легких, а также чувствительным биомаркером тяжелого прогрессирования COVID-19. Объединенный анализ с общим объемом выборки 1 415 пациентов с COVID-19 подтверждает, что тяжесть COVID-19 связана с низким уровнем электролитов в крови [60].

ВЕГЕТАТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Выделяют 3 симптоматические фазы COVID-19. «Острый COVID-19» включает признаки и симптомы в течение 4 нед. после начала заболевания, «продолжающийся симптоматический COVID-19» – от 4 до 12 нед., «синдром после COVID-19» – более 12 нед., при этом признаки и симптомы не объясняются альтернативным диагнозом. Продолжающийся симптоматический COVID-19 и синдром после COVID-19 можно объединить в одно понятие «длительный COVID-19» [61]. У выздоровевших пациентов после перенесенного COVID-19 может измениться один компонент или более вегетативной нервной системы. Вегетативная дисфункция может стать причиной синдрома постуральной ортостатической тахикардии, которая характеризуется устойчивым увеличением ЧСС на 30 или более ударов в минуту (40 уд/мин у пациентов в возрасте 12–19 лет) в течение 10 мин стояния или наклона головы вверх в течение 3 мес., при отсутствии ортостатической гипотензии [62]. Причем вегетативная дисфункция может быть ранним проявлением даже легкой формы COVID-19 [63].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

COVID-19 зачастую ассоциируется с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности аритмиями, обусловленными тем, что SARS-CoV-2 способен инициировать множество процессов в организме человека. Вышеуказанные данные показывают надежность доказательств для дальнейших фундаментальных и клинических

исследований нарушений ритма сердца у пациентов с COVID-19. Кардиологи, терапевты и врачи общей практики должны знать о сердечно-сосудистых осложнениях при ведении пациентов с COVID-19, а также диспансеризации населения.



Поступила / Received 29.03.2023

Поступила после рецензирования / Revised 19.04.2023

Принята в печать / Accepted 15.05.2023

Источник финансирования. При написании данной статьи авторы не использовали никаких грантов и прочих источников финансирования. Авторы заявляют, что у них нет конкурирующих интересов. Обзор составлен для публичного ознакомления.

Source of funding. The authors received no grant or other support from any funding agency to write this article. The authors declare that they have no competing interests. The review has been prepared to be available to the public.

Ограничения. Рассматриваемая литература, оценивающая последствия перенесенного заболевания COVID-19 в виде нарушения ритма сердца, а также прочих сердечно-сосудистых изменений, не дает достаточно убедительных данных связи COVID-19 и аритмии. В связи со снижением опасности доминирующих штаммов COVID-19 по всему миру, а также более организованной медицинской помощью населению количество исследований становится меньше. Необходимо больше исследований, особенно независимых.

Restrictions. The reviewed literature evaluating the effects of COVID-19 in the form of heart rhythm disorders, as well as other cardiovascular changes does not provide sufficiently convincing evidence about the association between COVID-19 and arrhythmia. Due to the fact that the threat level of dominant strains of COVID-19 has abated across the globe and the population is provided with higher value medical care, the number of studies is declining. More studies are needed, especially independent ones.

Список литературы / References

- Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. *Adv Virus Res.* 2011;81:85–164. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385885-6.00009-2>.
- Wong G, Liu W, Liu Y, Zhou B, Bi Y, Gao GF. MERS, SARS, and Ebola: the role of super-spreaders in infectious disease. *Cell Host Microbe.* 2015;18(4):398–401. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.09.013>.
- Ji W, Wang W, Zhao X, Zai J, Li X. Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. *J Med Virol.* 2020;92(4):433–440. <https://doi.org/10.1002/jmv.25682>.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet.* 2020;395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- Zmitrukevich AS. Cardiovascular Changes in COVID19. *Acta Scie Medic.* 2022;6(Special Issue 2):32–39. <https://doi.org/10.31080/ASMS.2022.S02.0007>.
- Змитрукевич АС, Мамедова АЕ. Артериальная гипертензия при COVID-19. *Клиническая медицина.* 2023;101(1):26–31. <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-1-26-31>.
Zmitrukevich AS, Mamedova AE. Arterial hypertension in COVID-19. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2023;101(1):26–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-1-26-31>.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama.* 2020;323(11):1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
- Bhatla A, Mayer MM, Adusumalli S, Hyman MC, Oh E, Tierney A et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm.* 2020;17(9):1439–1444. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.06.016>.
- Sala S, Peretto G, De Luca G, Farina N, Campochiaro C, Tresoldi M et al. Low prevalence of arrhythmias in clinically stable COVID-19 patients. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2020;43(8):891–893. <https://doi.org/10.1111/pace.13987>.
- Mountantonakis SE, Saleh M, Fishbein J, Gandomi A, Lesser M, Chelico J et al. Atrial fibrillation is an independent predictor for in-hospital mortality in patients admitted with SARS-CoV-2 infection. *Heart Rhythm.* 2021;18(4):501–507. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.01.018>.
- Wen W, Zhang H, Zhou M, Cheng Y, Chen J, Wang M, Feng Z. Arrhythmia in patients with severe coronavirus disease (COVID-19): a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(21):11395–11401. https://doi.org/10.26355/eurrev_202011_23632.
- Liao SC, Shao SC, Cheng CW, Chen YC, Hung MJ. Incidence rate and clinical impacts of arrhythmia following COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 17,435 patients. *Crit Care.* 2020;24(1):690. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03368-6>.
- Лобанов СА, Шишкин ЕВ, Кузнецова НО, Малагина АА, Хисматуллина ЗР, Насырова ЕВ и др. Влияние гипоксии на организм. *Вестник Башкирского государственного педагогического университета им. М. Акмуллы.* 2017;(2):12–27. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29896278&ysclid=lmomvkg038689167109>.
- Lobanov SA, Shishkin EV, Kuznetsova NO, Malagina AA, Hismatullina ZP, Nasyrova EV et al. The effect of hypoxia on the body. *Bulletin of the Akmuulla Bashkir State Pedagogical University.* 2017;(2):12–27. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29896278&ysclid=lmomvkg038689167109>.
- Le Page LM, Rider OJ, Lewis AJ, Noden V, Kerr M, Giles L et al. Assessing the effect of hypoxia on cardiac metabolism using hyperpolarized ¹³C magnetic resonance spectroscopy. *NMR Biomed.* 2019;32(7):e4099. <https://doi.org/10.1002/nbm.4099>.
- Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM. Influence of ventilation and hypocapnia on sympathetic nerve responses to hypoxia in normal humans. *J Appl Physiol (1985).* 1989;67(5):2095–2100. <https://doi.org/10.1152/jappl.1989.67.5.2095>.
- Xie J, Covassin N, Fan Z, Singh P, Gao W, Li G et al. Association between hypoxemia and mortality in patients with COVID-19. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(6):1138–1147. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.04.006>.
- Chang JC. Acute respiratory distress syndrome as an organ phenotype of vascular microthrombotic disease: based on hemostatic theory and endothelial molecular pathogenesis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019;25:1076029619887437. <https://doi.org/10.1177/1076029619887437>.
- Chang JC. COVID-19 Sepsis: Pathogenesis and Endothelial Molecular Mechanisms Based on "Two-Path Unifying Theory" of Hemostasis and Endotheliopathy-Associated Vascular Microthrombotic Disease, and Proposed Therapeutic Approach with Antimicrothrombotic Therapy. *Vasc Health Risk Manag.* 2021;17:273–298. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S299357>.
- Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of coronavirus disease 2019. *Crit Care Med.* 2020;48(9):1358–1364. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004458>.
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120–128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>.
- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846–848. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>.
- Cooke JP, Connor JH, Jain A. Acute and chronic cardiovascular manifestations of COVID-19: role for endotheliopathy. *Methodist Debaque Cardiovasc J.* 2021;17(5):53. <https://doi.org/10.14797/mdcvj.1044>.

23. Marvi TK, Stubblefield WB, Tillman BF, Tenforde MW, Patel MM, Lindsell CJ et al. Serial Thromboelastography and the Development of Venous Thromboembolism in Critically Ill Patients With COVID-19. *Crit Care Explor.* 2022;4(1):e0618. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000618>.
24. Fraga-Silva RA, Pinheiro SVB, Gonçalves ACC, Alenina N, Bader M, Santos RAS. The antithrombotic effect of angiotensin-(1-7) involves mas-mediated NO release from platelets. *Mol Med.* 2008;14(1):28–35. <https://doi.org/10.2119/2007-00073.Fraga-Silva>.
25. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med.* 2020;76:14–20. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.037>.
26. Klok FA, Kruijff MJ, Van der Meer NJ, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145–147. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>.
27. Grimnes G, Isaksen T, Tichelaar YIGV, Brækkan SK, Hansen JB. Acute infection as a trigger for incident venous thromboembolism: results from a population-based case-crossover study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;2(1):85–92. <https://doi.org/10.1002/rth2.12065>.
28. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 silent hypoxemia is baffling to physicians. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(3):356–360. <https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2157CP>.
29. Fung ML. Expressions of angiotensin and cytokine receptors in the paracrine signaling of the carotid body in hypoxia and sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol.* 2015;209:6–12. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2014.09.014>.
30. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020;63(3):364–374. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1643-8>.
31. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol.* 2008;82(15):7264–7775. <https://doi.org/10.1128/JVI.00737-08>.
32. Elming H, Brendorp B, Køber L, Sahebzadah N, Torp-Petersen C. QTC interval in the assessment of cardiac risk. *Card Electrophysiol Rev.* 2002;6(3):289–294. <https://doi.org/10.1023/A:1016345412555>.
33. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18):2352–2371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>.
34. Гетман СИ, Чепель АИ, Тегза ВЮ. Диагностика миокардита в условиях пандемии COVID-19. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2021;9–2(111):18–23. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.9.111.037>.
35. Getman SI, Chelpe AI, Tegza VYU. Diagnosis of myocarditis in the context of the COVID-19 PANDEMIC. *International Research Journal.* 2021;9–2(111):18–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.9.111.037>.
36. Luan J, Lu Y, Jin X, Zhang L. Spike protein recognition of mammalian ACE2 predicts the host range and an optimized ACE2 for SARS-CoV-2 infection. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;526(1):165–169. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.03.047>.
37. Vukusic K, Thorsell A, Muslimovic A, Jonsson M, Dellgren G, Lindahl A et al. Overexpression of the SARS-CoV-2 receptor angiotensin converting enzyme 2 in cardiomyocytes of failing hearts. *Sci Rep.* 2022;12(1):1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-04956-y>.
38. Sharma A, Garcia Jr G, Wang Y, Plummer JT, Morizono K, Arumugaswami V, Svendsen CN. Human iPSC-derived cardiomyocytes are susceptible to SARS-CoV-2 infection. *bioRxiv [Preprint].* 2020;1(4):100052. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100052>.
39. Wong CK, Luk HK, Lai WH, Lau YM, Zhang RR, Wong ACP et al. Human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes platform to study SARS-CoV-2 related myocardial injury. *Circ J.* 2020;84(11):2027–2031. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-20-0881>.
40. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet.* 2020;395(10234):1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
41. Basso C, Leone O, Rizzo S, Gaspari MD, van der Wal AC, Aubry MC et al. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. *Eur Heart J.* 2020;41(39):3827–3835. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa664>.
42. Gauchotte G, Venard V, Segondy M, Cadoz C, Esposito-Fava A, Barraud D, Louis G. SARS-Cov-2 fulminant myocarditis: an autopsy and histopathological case study. *Int J Legal Med.* 2021;135(2):577–581. <https://doi.org/10.1007/s00414-020-02500-z>.
43. Kawakami R, Sakamoto A, Kawai K, Gianatti A, Pellegrini D, Nasr A et al. Pathological evidence for SARS-CoV-2 as a cause of myocarditis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(3):314–325. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.031>.
44. Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, Aleshcheva G, Edler C, Meissner K et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1281–1285. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3551>.
45. Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, Italia L, Roffo M, Tomasoni D et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):819–824. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096>.
46. Sala S, Peretto G, Gramegna M, Palmisano A, Villatore A, Vignale D et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *Eur Heart J.* 2020;41(19):1861–1862. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa286>.
47. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, Cron RQ. The immunology of macrophage activation syndrome. *Front Immunol.* 2019;10:119. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00119>.
48. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science.* 2020;368(6490):473–474. <https://doi.org/10.1126/science.abb8925>.
49. Chau VQ, Giustino G, Mahmood K, Oliveros E, Neibart E, Olloomi M et al. Cardiogenic shock and hyperinflammatory syndrome in young males with COVID-19. *Circ Heart Fail.* 2020;13(10):e007485. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007485>.
50. Hékimian G, Kerneis M, Zeitouni M, Cohen-Aubart F, Chommeloux J, Bréchet N et al. Coronavirus disease 2019 acute myocarditis and multi-system inflammatory syndrome in adult intensive and cardiac care units. *Chest.* 2021;159(2):657–662. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.2099>.
51. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Konkin L, Abrams J et al. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children – United States, March–July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(32):1074. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6932e2>.
52. Morris SB, Schwartz NG, Patel P, Abbo L, Beauchamps L, Balan S et al. Case series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection – United Kingdom and United States, March–August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(40):1450. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6940e1>.
53. Vannella KM, Oguz C, Stein SR, Pittaluga S, Dikoglu E, Kanwal A et al. Evidence of SARS-CoV-2-Specific T-Cell-Mediated Myocarditis in a MIS-A Case. *Front Immunol.* 2021;12:779026. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.779026>.
54. Bajdechi M, Vlad ND, Dumitrascu M, Mocanu E, Dumitru IM, Cernat RC, Rugină S. Bacterial endocarditis masked by COVID-19: A case report. *Exp Ther Med.* 2022;23(2):1–4. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.11109>.
55. Ramos-Martínez A, Fernández-Cruz A, Domínguez F, Forteza A, Cobo M, Sánchez-Romero I, Asensio A. Hospital-acquired infective endocarditis during COVID-19 pandemic. *Infect Prev Pract.* 2020;2(3):100080. <https://doi.org/10.1016/j.infpip.2020.100080>.
56. Hayes DE, Rhee DW, Hisamoto K, Smith D, Ro R, Vainrib AF et al. Two cases of acute endocarditis misdiagnosed as COVID-19 infection. *Echocardiography.* 2021;38(5):798–804. <https://doi.org/10.1111/echo.15021>.
57. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopper H, Deigendesch N et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology.* 2020;77(2):198–209. <https://doi.org/10.1111/his.14134>.
58. Diercks DB, Shumaik GM, Harrigan RA, Brady WJ, Chan TC. Electrocardiographic manifestations: electrolyte abnormalities. *J Emerg Med.* 2004;27(2):153–160. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2004.04.006>.
59. Chen D, Li X, Song Q, Hu C, Su F, Dai J et al. Hypokalemia and clinical implications in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *MedRxiv.* 2020.02.27.20028530. <https://doi.org/10.1101/2020.02.27.20028530>.
60. Alnafey MO, Alangari AM, Alarifi AM, Abushara A. Persistent Hypokalemia post SARS-cov-2 infection, is it a life-long complication? Case report. *Ann Med Surg (Lond).* 2021;62:358–361. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.01.049>.
61. Lippi G, South AM, Henry BM. Electrolyte imbalances in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ann Clin Biochem.* 2020;57(3):262–265. <https://doi.org/10.1177/0004563220922255>.
62. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ.* 2021;372:n136. <https://doi.org/10.1136/bmj.n136>.
63. Goldstein DS. The possible association between COVID-19 and postural tachycardia syndrome. *Heart Rhythm.* 2021;18(4):508–509. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.12.007>.
64. Scala I, Bellavia S, Luigetti M, Brunetti V, Broccolini A, Gabrielli M et al. Autonomic dysfunction in non-critically ill COVID-19 patients during the acute phase of disease: an observational, cross-sectional study. *Neural Sci.* 2022;43:4635–4643. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06136-2>.

Вклад авторов:*Концепция статьи – А.С. Змитрукевич**Концепция и дизайн исследования – А.С. Змитрукевич**Написание текста – А.С. Змитрукевич**Сбор и обработка материала – А.С. Змитрукевич**Обзор литературы – А.С. Змитрукевич, А.Е. Мамедова**Перевод на английский язык – А.С. Змитрукевич**Анализ материала – А.С. Змитрукевич, Е.В. Резник**Статистическая обработка – А.С. Змитрукевич**Редактирование – А.С. Змитрукевич, Е.В. Резник**Утверждение окончательного варианта статьи – А.С. Змитрукевич, Е.В. Резник, А.Е. Мамедова***Contribution of authors:***Concept of the article – Andrei S. Zmitrukevich**Study concept and design – Andrei S. Zmitrukevich**Text development – Andrei S. Zmitrukevich**Collection and processing of material – Andrei S. Zmitrukevich**Literature review – Andrei S. Zmitrukevich, Anastasiya E. Mamedova**Translation into English – Andrei S. Zmitrukevich**Material analysis – Andrei S. Zmitrukevich, Elena V. Reznik**Statistical processing – Andrei S. Zmitrukevich**Editing – Andrei S. Zmitrukevich, Elena V. Reznik**Approval of the final version of the article – Andrei S. Zmitrukevich, Elena V. Reznik, Anastasiya E. Mamedova***Информация об авторах:**

Змитрукевич Андрей Станиславович, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ЛФ, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач общей практики (семейный врач), Городская поликлиника №11 Департамента здравоохранения города Москвы; 119331, Россия, Москва, ул. Кравченко, д. 14; SPIN-код: 9865-1760; andrey1881889@gmail.com

Мамедова Анастасия Евгеньевна, ассистент кафедры биологической химии, Гродненский государственный медицинский университет; 230009, Беларусь, Гродно, ул. Горького, д. 81; SPIN-код: 7525-6743; kopats_93@mail.ru

Резник Елена Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней ЛФ, ведущий научный сотрудник НИЛ ревматических заболеваний, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач-терапевт, кардиолог, врач функциональной диагностики, врач УЗИ, Городская клиническая больница №31 имени академика Г.М. Савельевой; 119415, Россия, Москва, ул. Лобачевского, д. 42, стр. 1; SPIN-код: 3494-9080; Researcher ID: N-6856-2016; elenaresnik@gmail.com

Information about the authors:

Andrei S. Zmitrukevich, Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Family Medicine Physician, City Polyclinic No. 11; 14 Kravchenko St., Moscow, 119331, Russia; andrey1881889@gmail.com

Anastasiya E. Mamedova, Assistant of the Department of Biochemistry, Grodno State Medical University; 81, Gorky St., Grodno, 230009, Belarus; kopats_93@mail.ru

Elena V. Reznik, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Faculty of General Medicine, Leading Researcher at the Rheumatic Diseases Research Laboratory; Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; General Practitioner, Cardiologist, Functional Diagnostics Doctor, Ultrasound Diagnostics Doctor, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva; 42, Bldg. 2, Lobachevsky St., Moscow, 119415, Russia; Researcher ID: N-6856-2016; elenaresnik@gmail.com

Особенности лечения транстиретиновой амилоидной кардиомиопатии: клинический случай

С.Н. Насонова[✉], dr.nasonova@mail.ru, О.Я. Чайковская, А.А. Шошина, Ю.Ф. Осмоловская, И.В. Жиров, С.Н. Терещенко

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а

Резюме

В течение нескольких лет наблюдается значительный рост числа пациентов с диагнозом «амилоидная кардиомиопатия», или «амилоидоз сердца». Это связано с растущей настороженностью врачей и точностью применяемых инструментальных методов обследования пациентов кардиологического профиля. На сегодняшний день известно более 30 типов амилоидоза, однако два основных типа наиболее часто протекают с поражением сердца: амилоидоз легких цепей (AL) и транстиретиновый амилоидоз (ATTR). Независимо от основного патогенеза продукции амилоида именно поражение сердца является основной причиной смертности при системном амилоидозе. Кроме трудностей в ранней диагностике, существуют проблемы с дальнейшим лечением заболевания. С появлением специфического лечения, различного в зависимости от типа амилоидоза, остро встает проблема симптоматического лечения амилоидной кардиомиопатии (АК). Из кардиальных проявлений признаки сердечной недостаточности (СН) обычно являются преобладающими. Кроме того, у пациентов с АК регистрируются различные нарушения ритма и проводимости сердца. Однако подбор терапии, направленной на лечение СН у пациентов с АК, осложняется развитием рестриктивного фенотипа гемодинамики и сопутствующей вегетативной дисфункции, что делает невозможным назначение стандартной терапии СН. В статье представлен клинический случай пациента с наследственным типом транстиретинового амилоидоза с преимущественным поражением сердца, основными проявлениями которого являлись сердечная недостаточность, нарушения ритма и проводимости сердца. Этот случай демонстрирует важность комплексного и персонализированного подхода в лечении ATTR-АК, особенности патофизиологии которого требуют специальных подходов даже к назначению симптоматической терапии.

Ключевые слова: амилоидоз сердца, транстиретиновый амилоидоз, хроническая сердечная недостаточность, ресинхронизирующее устройство, симптоматическая терапия

Для цитирования: Насонова СН, Чайковская ОЯ, Шошина АА, Осмоловская ЮФ, Жиров ИВ, Терещенко СН. Особенности лечения транстиретиновой амилоидной кардиомиопатии: клинический случай. *Медицинский совет.* 2023;17(16):148–153. <https://doi.org/10.21518/ms2023-305>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of treatment of transthyretin amyloid cardiomyopathy: clinical case

Svetlana N. Nasonova[✉], dr.nasonova@mail.ru, Olga Ya. Chaikovskaia, Anastasia A. Shoshina, Yulia F. Osmolovskaya, Igor V. Zhiron, Sergey N. Tereshchenko

National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

For several years, there has been a significant increase in the number of patients diagnosed with cardiac amyloidosis or amyloid cardiomyopathy (AC). The reason is the growing concern of specialists about amyloidosis and the increased accuracy of the instrumental methods of examination of patients of cardiological profile. Nowadays, more than 30 types of amyloidosis are known, however, the two main types are most commonly associated with cardiac involvement: amyloidosis of light chains (AL) and transthyretin amyloidosis (ATTR). Regardless of the underlying pathogenesis of amyloid production, cardiac involvement is the main cause of mortality in systemic amyloidosis. In addition to difficulties in early diagnosis, there are difficulties with further management of the disease. With the appearance of specific treatment, different depending on the type of amyloidosis, the problem of symptomatic therapy in these patients has become acute. Heart failure (HF) signs are usually prevalent in cardiac signs. Besides, patients with AC often have various arrhythmias and heart conduction disorders. However, the selection of heart failure therapy in patients with AC is complicated by the development of restrictive hemodynamic phenotype and concomitant autonomic dysfunction, making it impossible to manage standard heart failure therapy. The article presents a clinical case of a patient with a hereditary type of transthyretin amyloidosis with the cardiac involvement, whose main clinical manifestations were heart failure, cardiac rhythm and conduction disorders. This case demonstrates the importance of comprehensive and personalized approach in the management of ATTR-AC, the features of pathophysiology which require special approaches even to management of symptomatic therapy.

Keywords: cardiac amyloidosis, transthyretin amyloidosis, chronic heart failure, cardiac resynchronization therapy, symptomatic therapy

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

ВВЕДЕНИЕ

Амилоидоз является системным заболеванием, поражающим сердце, почки, нервную систему, желудочно-кишечный тракт. На сегодняшний день известно более 30 типов амилоидоза, однако два основных типа – AL и ATTR наиболее часто протекают с поражением сердца. Транстиретиновая амилоидная кардиомиопатия (ATTR-АК) – инфильтративное заболевание, характеризующееся внеклеточным отложением амилоидных фибрилл в миокарде, состоящих из белка транстиретина (TTR), в наследственной (ATTRv) или приобретенной (ATTRwt) форме. ATTR-АК остается недооцененной причиной хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ), в особенности среди населения пожилого возраста. Примерно у 10% пациентов с ХСНсФВ в возрасте 75 лет и старше выявляется ATTR, количество случаев, выявленных в ходе аутопсийного исследования, остается неизвестным [1]. Поражение сердца является основной причиной смертности при системном амилоидозе независимо от типа амилоида [2]. В большинстве случаев манифестация амилоидной кардиомиопатии клинически проявляется быстро прогрессирующими явлениями сердечной недостаточности. Несмотря на то что исторически амилоидную кардиомиопатию относили к рестриктивной кардиомиопатии (РКМП), заболевание может быть ассоциировано и с другими фенотипами кардиомиопатии: гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП), смешанным фенотипом (ГКМП + РКМП), а в случае прогрессирования заболевания отмечается прогрессирующее снижение фракции выброса левого желудочка [3].

Длительное время единственной опцией для пациентов с ATTR была симптоматическая терапия, в то время как патогенетическая терапия ограничивалась трансплантацией сердца или печени. В последние годы появилось специфическое патогенетическое лечение ATTR амилоидоза. Первым препаратом, одобренным в качестве специфической терапии ATTR, стал селективный стабилизатор транстиретина – тафамидис [4]. Исследование ATTR-АСТ продемонстрировало значимое снижение летальности от всех причин (29,5% и 42,9%, ОР = 0,70, 95% ДИ: 0,51–0,96), а также уменьшение числа госпитализаций, связанных с сердечно-сосудистыми проявлениями заболевания (0,48 и 0,70 в течение года, ОР = 0,68, 95% ДИ: 0,56–0,81) в течение 30 месяцев при приеме 80 мг (P = 0,0030) и 20 мг (P = 0,0048) тафамидиса в сравнении с плацебо [5]. Долгосрочное расширенное исследование в рамках ATTR-АСТ в течение 51 мес., в свою очередь, показало более значимое снижение летальности при приеме тафамидиса в дозе 80 мг, чем в дозе 20 мг (0,700, 95% ДИ: 0,501–0,979) у пациентов с ATTR-АК [6].

Тем не менее назначение тафамидиса, к сожалению, не решает проблем симптоматического сопровождения

пациентов с уже имеющимися клиническими проявлениями заболевания (одышка, отеки, перебои в работе сердца, слабость, предобморочные/обморочные состояния). Следует отметить, что, кроме явлений сердечной недостаточности, АК характеризуется поражением проводящей системы сердца, часто встречаются предсердные аритмии (фибрилляция/трепетание предсердий, значительно увеличивающие риск тромбоэмболических осложнений), желудочковые аритмии [2].

Назначение стандартной схемы «квадротерапии», рекомендованной для лечения ХСН, зачастую невозможно у пациентов с амилоидозом сердца. У части пациентов имеет место ХСНсФВ. Но даже при снижении ФВ ЛЖ применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА), ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитора (АРНИ), бета-блокаторов нежелательно ввиду особенностей внутрисердечной гемодинамики и склонности к артериальной гипотонии. Спектр антиаритмических препаратов крайне ограничен, а вопрос об имплантации электрокардиостимулятора или кардиовертера-дефибриллятора до сих пор остается спорным среди экспертов [7]. Таким образом, подбор терапии, направленной на лечение ХСН у пациентов с АК, осложняется развитием рестриктивного фенотипа гемодинамики, а также сопутствующей вегетативной дисфункцией, что делает невозможным назначение стандартной терапии ХСН.

В связи с этим нам представляется интересным описать клинический случай пациента с ATTR с поражением сердца, почек, печени, нервной системы, особенности анамнеза и диагностики которого докладывались нами ранее [8]. Представленный клинический случай системного ATTRv амилоидоза с развитием ХСН с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ), на наш взгляд, демонстрирует важность комплексного и персонифицированного подхода в лечении ATTR-АК.

Пациент П. 48 лет поступил повторно в отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. академика Е.И. Чазова» МЗ РФ в июне 2022 г. с жалобами на одышку при физической нагрузке, отеки нижних конечностей до нижней трети голени, усталость в ногах, слабость, снижение толерантности к физической нагрузке, головокружение. На момент поступления получал торасемид 20 мг утром, спиронолактон 50 мг утром, аписабан 5 мг х 2 раза в день. Следует отметить, что после имплантации ЭКС в марте 2022 г. по показанию АВ-блокады 3-й ст. состояние пациента ухудшилось: выросла общая слабость, значительно снизилась толерантность к физической нагрузке, вновь появились эпизоды потемнения в глазах, головокружение.

При повторном поступлении состояние пациента средней тяжести. Отеки нижних конечностей до уровня нижней трети голени. Перкуторный звук над легочными

полями ясный легочный, дыхание везикулярное, единичные мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах легких. Тоны сердца ясные и ритмичные с ЧСС 60 уд/мин, акцент II тона над легочной артерией, систолический шум в точке аускультации митрального клапана. Артериальное давление на правой и левой руках 102/70 мм рт. ст.

По данным рентгенографии ОГК выявлены признаки венозного застоя 1-й степени.

Выполнена эхокардиография (ЭхоКГ), по данным которой выявлено выраженное концентрическое утолщение всех стенок ЛЖ с преимущественным поражением МЖП (2,9–3,2 см в базальный сегменте), утолщение первичной части МПП. Уменьшение объема ЛЖ (КДО 94 мл, КСО 59 мл), дилатация полостей предсердий (объем ЛП 110 мл, индекс объема ЛП 52,9 мл/м²). Рестриктивный тип нарушения диастолической функции ЛЖ с повышением давления его наполнения (3-й ст.). Глобальная сократимость ЛЖ снижена диффузно (ФВ 37%). Створки клапанного аппарата сердца утолщены. Регургитация МК 2-й ст., ТК 2-й ст.; увеличение полости ПЖ. Легочная гипертензия 2-й ст. (посткапиллярная) (СДЛА 52 мм рт. ст.). Выраженная дилатация НПВ со значительным снижением коллабирования на вдохе – признаки повышения ЦВД (расширена 3,8/3,2, коллабирует < 50%). В правых камерах визуализируется электрод ЭКС, расположен типично. По данным метода спекл-трекинг ЭхоКГ (AFI) отмечается выраженное снижение деформации миокарда базальных и средних сегментов ЛЖ с сохраненной деформацией миокарда в области верхушки, что соответствует картине амилоидоза сердца. Индекс GLS = - 8,0%.

По данным суточного мониторирования ЭКГ регистрировался искусственный ритм со стимуляцией желудочков (98%).

В связи с этим обращал на себя внимание тот факт, что пациент с ХСНнФВ и синусовым ритмом находился на постоянной правожелудочковой стимуляции, что приводило к развитию предсердно-желудочковой диссинхронии и усугублению межжелудочковой диссинхронии (исходно у пациента регистрировалась БЛНПГ с QRS 144 мсек; на фоне правожелудочковой стимуляции QRS составил 170 мсек). С клинической точки зрения у пациента отмечалось ухудшение течения ХСН, появились симптомы, характерные как для амилоидоза с поражением сердца и нервной системы, так и для пейсмекерного синдрома (предобморочные эпизоды, головокружение, приступы потемнения в глазах). Таким образом, прогрессирование предсердно-желудочковой и межжелудочковой диссинхронии вследствие однокammerной правожелудочковой стимуляции осложнило течение АК, что привело к развитию декомпенсации ХСН у нашего пациента.

Кроме того, во время госпитализации проводилась терапия, направленная на достижение компенсации явлений отеочного синдрома. Проводилась терапия петлевым диуретиком (внутривенное введение фуросемида 40–80 мг, спиронолактона 150–50 мг, однако динамика диуреза и веса была недостаточной. Увеличение дозы петлевого диуретика/присоединение второго диуретика/изменение режима дозирования приводило к клинически значимому снижению артериального давления, что характерно для пациентов с рестриктивным типом нарушения внутривентрикулярной гемодинамики. С учетом того факта, что ингибиторы SGLT-2 характеризуются отсутствием значительного влияния на гемодинамику и имеют также дополнительный натрийуретический и диуретический эффекты, была инициирована терапия дапаглифлозином 10 мг. На фоне скорректированной терапии

● **Рисунок 1.** Анамнез пациента П.

● **Figure 1.** Patient P's anamnesis



Примечание: ATTR-AK – транстиретиновая амилоидная кардиомиопатия; АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада; БАБ – бета-блокатор; БЛНПГ – полная блокада левой ножки пучка Гиса; иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; ОДСН – острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности; ФП – фибрилляция предсердий; ЭКГ-ХМ – 24-часовой суточный монитор электрокардиограммы; ЭКС – электрокардиостимулятор; ЭхоКГ – эхокардиография; ХСН – хроническая сердечная недостаточность

- **Рисунок 2.** ЭКГ пациента П. от 01.06.2022 г.: искусственный ритм со стимуляцией желудочков, 60 уд/мин
 ● **Figure 2.** Patient P's ECG (June 1, 2022) shows artificial rhythm with ventricular stimulation, 60 bpm



состояние пациента улучшилось: уменьшилась выраженность одышки, повысилась толерантность к физической нагрузке, отеки регрессировали, аускультативно хрипы не выслушивались, однако сохранялись жалобы пациента на головокружение, эпизодическое потемнение в глазах.

Для устранения симптомов пейсмекерного синдрома было бы достаточно реимплантировать однокамерный ЭКС на двухкамерный, однако, принимая во внимание наличие у пациента ХСН, сниженную ФВ ЛЖ, высокий процент желудочковой стимуляции, с целью снижения общей смертности, сокращения числа госпитализаций, улучшения симптомов и качества жизни, было принято решение о реимплантации однокамерного ЭКС на кардиоресинхронизирующее устройство с функцией дефибриллятора (CRT-D). Хирургическое вмешательство прошло без осложнений. Однако в раннем послеоперационном периоде у пациента регистрировался пароксизм ФП, была инициирована антиаритмическая терапия амиодароном под контролем ЭКГ с положительным эффектом – восстановлен синусовый ритм. Стоит отметить, что при установке базовой частоты 60 имп/мин в первые часы после процедуры пациент отмечал резкое ухудшение состояния в виде нарастания одышки и появления эпизода пресинкопального состояния, ввиду чего базовая частота была увеличена до 70 уд/мин. На фоне проводимого оперативного медикаментозного лечения, адаптации параметров CRT-D пациент отметил улучшение состояния: полностью регрессировали явления отека, головокружение, потемнение в глазах, предобморочные состояния.

Тем не менее основным заболеванием пациента являлся системный транстретиновый амилоидоз с поражением сердца, почек, печени и нервной системы. До момента крайнего обращения пациента за медицинской помощью возможности назначения специфической терапии в РФ не было. Во время данной госпитализации с целью задержки прогрессирования заболевания, улучшения качества жизни, снижения частоты госпитализаций и риска сердечно-сосудистых событий пациенту по жизненным показаниям назначен тафамидис в капсулах по 61 мг.

ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение ATTR-AK включает в себя несколько направлений: болезнь-модифицирующую терапию и терапию, направленную на устранение симптомов ХСН. Единственным лекарственным средством, одобренным для патогенетического лечения ATTR-AK, является тафамидис – стабилизатор TTR, который, по данным исследования ATTR-AST, продемонстрировал снижение смертности от всех причин и госпитализаций, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [4].

Особенности ведения пациентов с АК представлены на рис. 3.

Симптоматическое лечение ХСН сопряжено с рядом сложностей из-за особенностей гемодинамики, характеризующихся повышением давления наполнения ЛЖ и сниженным ударным объемом (УО) [10]. Первоначальной целью симптоматической терапии является устранение

- **Рисунок 3.** Схема особенностей лечения основных кардиологических проявлений АК [9]
 ● **Figure 3.** Treatment features scheme for the major cardiac manifestations in AC [9]

Аортальный стеноз (АС) <ul style="list-style-type: none"> Тяжелый АС ухудшает прогноз Вариантный тип АТТР-АС повышает риск ТИАК улучшает исходы у пациентов с АКМП 	Тромбоэмболия <ul style="list-style-type: none"> Высокий риск развития АК при ФП, оценить необходимость АК при синусовом ритме АК назначаются независимо от балла CHADS-VASC 	Нарушения проводимости <ul style="list-style-type: none"> Имплантация КС по показаниям CPT по показаниям
Сердечная недостаточность (СН) <ul style="list-style-type: none"> Контролировать потребление/выделение жидкости Диуретики Отменить бета-блокаторы Избегать применения иАПФ/АРА Вспомогательные ЛЖ-устройства не применимы для многих пациентов Трансплантация сердца в отдельных случаях 	Фибрилляция предсердий (ФП) <ul style="list-style-type: none"> Из антиаритмических препаратов предпочтительно применение амиодарона С осторожностью использовать дигоксин Электрическая КВ несет высокий риск осложнений и рецидива ФП Исключить тромбообразование перед выполнением электрической КВ Данных по эффективности абляции недостаточно 	Желудочковые аритмии <ul style="list-style-type: none"> ИКД для вторичной профилактики Не рекомендуется ИКД для первичной профилактики Трансвенозный ИКД более предпочтителен, чем подкожный ИКД

застойных явлений. Следует избегать форсированного диуреза, поскольку даже умеренная гиповолемия может привести к снижению УО и сердечного выброса (СВ) [11], именно с этой проблемой мы столкнулись при оказании помощи нашему пациенту. Поддержание СВ происходит за счет увеличения частоты сердечных сокращений, что делает невозможным использование бета-адреноблокаторов по причине отрицательного хронотропного действия [12], причем именно этот механизм лежал в основе временного ухудшения состояния нашего пациента при установке базовой ЧСС ЭКС в 60 имп/мин и быстрого купирования симптомов после увеличения базовой ЧСС до 70 имп/мин. Необходимо избегать даже относительной брадикардии у пациентов с АК, поскольку только таким образом может поддерживаться минутный объем. Препараты, обладающие вазодилатирующим действием, плохо переносятся пациентами с АК как ввиду особенностей гемодинамики, так и вследствие сопутствующей вегетативной ортостатической гипотензии [12]. В анамнезе у пациента до постановки диагноза АК была попытка назначения иАПФ, что приводило к клинически значимой симптомной гипотонии. Несмотря на клиническую пользу в отношении лечения пациентов с ХСН, применение ингибиторов SGLT-2 именно при АТТР-АК в настоящий момент не изучено. Однако в нашем случае добавление дапаглифлозина в дозе 10 мг позволило достичь улучшения состояния.

Также распространенным осложнением АТТР-АК является развитие фибрилляции предсердий [13], что приводит к утрате предсердного вклада в наполнение желудочков, поэтому, по возможности, контроль ритма является более предпочтительной тактикой в введении таких пациентов [11]. В случае с нашим пациентом удалось эффективно

удерживать синусовый ритм назначением амиодарона. Кроме того, следует помнить, что АК является заболеванием с частыми тромбоэмболическими осложнениями (ТЭО) [14]. В данном случае риск ТЭО был определен как у пациента с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий по шкале CHA2DS2VASc и составил 1 балл. Однако, принимая во внимание этиологию основного заболевания, пациенту проводилась терапия НОАК.

Отдельное внимание заслуживает наличие нарушений проводимости сердца у данного больного. При манифесте заболевания были выявлены нарушения проводимости в виде АВ-блокады I ст. и БЛНПГ, что по мере прогрессирования заболевания привело к развитию полной АВ-блокады. Имплантация по экстренным показаниям однокамерного ЭКС привела к развитию пейсмекерного синдрома и прогрессированию явлений ХСН. Апгрейд до трехкамерного стимулятора привел к улучшению клинических симптомов у нашего пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Таким образом, из-за неспецифических симптомов и быстрого прогрессирования заболевания упускается возможность своевременного назначения специфической терапии, что еще более актуализирует проблему междисциплинарного взаимодействия и осторожности врачей первичного звена с целью более ранней постановки диагноза. При появлении клинических проявлений АК необходим персонифицированный подход к назначению медикаментозной и немедикаментозной терапии.

Поступила / Received 21.08.2023
 Поступила после рецензирования / Revised 07.09.2023
 Принята в печать / Accepted 11.09.2023

Список литературы / References

- Oerlemans MIFJ, Rutten KHG, Minnema MC, Raymakers RAP, Asselbergs FW, de Jonge N. Cardiac amyloidosis: the need for early diagnosis. *Neth Heart J*. 2019;27(11):525–536. <https://doi.org/10.1007/s12471-019-1299-1>.
- Martinez-Naharro A, Hawkins PN, Fontana M. Cardiac amyloidosis. *Clin Med (Lond)*. 2018;18(Suppl 2):s30–s35. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.18-2-s30>.
- Терещенко СН, Жиров ИВ, Моисеева ОМ, Адашева ТВ, Аншелес АА, Барбараш ОЛ и др. Практические рекомендации по диагностике транстретиновой амилоидной кардиомиопатии (АТТР-КМП, или транстретинового амилоидоза сердца). *Терапевтический архив*. 2022;94(4):584–595. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.04.201465>.

- Tereshchenko SN, Zhirov IV, Moiseeva OM, Adasheva TV, Ansheles AA, Barbarash OL et al. Practical guidelines for the diagnosis and treatment of transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM or transthyretin cardiac amyloidosis). *Terapevticheskie Arkhiv*. 2022;94(4):584–595. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.04.201465>.
4. Park J, Egolom U, Parker S, Andrews E, Ombengi D, Ling H. Tafamidis: A First-in-Class Transthyretin Stabilizer for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Ann Pharmacother*. 2020;54(5):470–477. <https://doi.org/10.1177/1060028019888489>.
 5. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, Judge DP, Merlini G, Gundapaneni B et al. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(2):277–285. <https://doi.org/10.1002/ehfj.2027>.
 6. Elliott P, Drachman BM, Gottlieb SS, Hoffman JE, Hummel SL, Lenihan DJ et al. Long-Term Survival With Tafamidis in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2022;15(1):e008193. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008193>.
 7. Giancaterino S, Urey MA, Darden D, Hsu JC. Management of Arrhythmias in Cardiac Amyloidosis. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6(4):351–361. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.01.004>.
 8. Шошина АА, Насонова СН, Жиров ИВ, Саидова МА, Аншелес АА, Мешков АН, Терещенко СН. Редкий вариант р.У89F в гене TTR у пациента с транстретинной амилоидной кардиомиопатией. *Consilium Medicum*. 2023;25(1):69–73. <https://doi.org/10.26442/20751753.2023.1.202172>.
 9. Shoshina AA, Nasonova SN, Zhirov IV, Saidova MA, Ansheles AA, Meshkov AN, Tereshchenko SN. A clinical case of hereditary transthyretin amyloidosis. Case report. *Consilium Medicum*. 2023;25(1):69–73. <https://doi.org/10.26442/20751753.2023.1.202172>.
 10. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(4):512–526. <https://doi.org/10.1002/ehfj.2140>.
 11. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eisen HJ et al. Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142:e7–e22. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000792>.
 12. Rapezzi C, Aimo A, Barison A, Emdin M, Porcari A, Linhart A et al. Restrictive cardiomyopathy: definition and diagnosis. *Eur Heart J*. 2022;43(45):4679–4693. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac543>.
 13. Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, Brannagan TH, Cheng RK, Clarke JO et al. ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(11):1076–1126. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.11.022>.
 14. Giancaterino S, Urey MA, Darden D, Hsu JC. Management of Arrhythmias in Cardiac Amyloidosis. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6(4):351–361. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.01.004>.
 15. Cariou E, Sanchis K, Rquez K, Blanchard V, Cazalbou S, Fournier P et al. New Oral Anticoagulants vs. Vitamin K Antagonists Among Patients With Cardiac Amyloidosis: Prognostic Impact. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:742428. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.742428>.

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:

Насонова Светлана Николаевна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; <https://orcid.org/0000-0002-0920-7417>; dr.nasonova@mail.ru

Чайковская Ольга Ярославна, врач функциональной диагностики отделения ультразвуковой диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; <https://orcid.org/0000-0002-2251-1675>; O.Chaykovskaya@gmail.com

Шошина Анастасия Александровна, врач-ординатор отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; <https://orcid.org/0000-0002-9519-7373>; nastiatriff@mail.ru

Осмоловская Юлия Файльевна, к.м.н., научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; <https://orcid.org/0000-0002-7827-2618>; yuliaosm@mail.ru

Жиров Игорь Витальевич, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; <https://orcid.org/0000-0002-4066-2661>; izhirov@mail.ru

Терещенко Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; <https://orcid.org/0000-0001-9234-6129>; stereschchenko@yandex.ru

Information about the authors:

Svetlana N. Nasonova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Myocardial Diseases and Heart Failure, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0920-7417>; dr.nasonova@mail.ru

Olga Ya. Chaikovskaya, Doctor of Functional Diagnostics of the Ultrasound Diagnostics Department, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2251-1675>; O.Chaykovskaya@gmail.com

Anastasia A. Shoshina, Resident Doctor of the Department of Myocardial Diseases and Heart Failure, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9519-7373>; nastiatriff@mail.ru

Yulia F. Osmolovskaya, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Myocardial Diseases and Heart Failure, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7827-2618>; yuliaosm@mail.ru

Igor V. Zhirov, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Myocardial Diseases and Heart Failure, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4066-2661>; izhirov@mail.ru

Sergey N. Tereshchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Myocardial Diseases and Heart Failure, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9234-6129>; stereschchenko@yandex.ru

Гипертрофия и деформация миокарда левого желудочка у детей с гипертрофической кардиомиопатией

Н.Ю. Черных^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2014-4012>, chernykh-nauka@mail.ru

А.А. Тарасова², <https://orcid.org/0000-0002-8033-665X>, tarasova-aa@yandex.ru

О.С. Грознова¹, <https://orcid.org/0000-0002-7511-3240>, ogroznova@gmail.com

¹ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

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

Резюме

Введение. Изучение зависимости между выраженностью гипертрофии миокарда и изменением деформации, при которой обнаруживается нарушение систолической функции, у детей с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) однозначно имеет важное значение.

Цель. Оценить взаимосвязь показателей гипертрофии и деформации миокарда левого желудочка у детей с ГКМП.

Материалы и методы. Обследован 61 пациент с первичной формой ГКМП в возрасте от 7 до 17 лет. Проведено ультразвуковое исследование сердца по стандартной методике. Оценку деформации миокарда левого желудочка производили офлайн в режиме 2D-спекл-трекинг. Определяли сегментарную продольную, циркулярную и радиальную деформацию миокарда. Анализ гипертрофии сегментов миокарда проводился с учетом абсолютных значений толщины миокарда левого желудочка в систолу и диастолу в зависимости от возраста в перерасчете на единицы стандартного отклонения в популяции (Z-score factor).

Результаты. При увеличении толщины миокарда левого желудочка более 2,48Z отмечалось снижение продольной деформации ниже релевантных значений, нарастание радиальной и отсутствие изменений циркулярной деформации. Дальнейшее снижение радиальной деформации наблюдалось при толщине миокарда более 4,24Z, циркулярной деформации – более 3,16Z. Взаимосвязь гипертрофии миокарда и продольной деформации имела обратную линейную зависимость: чем меньше показатели деформации, тем больше толщина миокарда. Радиальная деформация при увеличении толщины миокарда сначала имела тенденцию к компенсаторному нарастанию, затем, при увеличении толщины миокарда более 4,24Z, снижалась. Циркулярная деформация, также как и продольная, имеет обратную линейную зависимость, но с более длительным сохранением нормальных значений при нарастании гипертрофии миокарда.

Заключение. У детей с ГКМП отмечаются различные виды взаимосвязи гипертрофии и деформации миокарда, определение которых является важным в оценке систолической функции левого желудочка для улучшения прогноза и тактики терапии заболевания. Комплексный подход к оценке деформации миокарда у детей с ГКМП должен включать не только общепринятое определение глобальной деформации, но и оценку сегментарной деформации для обнаружения ранних признаков нарушения функции миокарда. Важное диагностическое значение имеет сопоставление показателей различных видов деформаций и толщины миокарда левого желудочка для понимания степени изменения его кинетики.

Ключевые слова: дети, гипертрофическая кардиомиопатия, эхокардиография, 2D-спекл-трекинг, деформация миокарда, ранняя диагностика, лечение

Для цитирования: Черных НЮ, Тарасова АА, Грознова ОС. Гипертрофия и деформация миокарда левого желудочка у детей с гипертрофической кардиомиопатией. *Медицинский совет.* 2023;17(16):154–161. <https://doi.org/10.21518/ms2023-348>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Left ventricular myocardial hypertrophy and strain changes in children with hypertrophic cardiomyopathy

Nadezhda Yu. Chernykh^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2014-4012>, chernykh-nauka@mail.ru

Alla A. Tarasova², <https://orcid.org/0000-0002-8033-665X>, tarasova-aa@yandex.ru

Olga S. Groznova¹, <https://orcid.org/0000-0002-7511-3240>, ogroznova@gmail.com

¹ Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltishev; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

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

Abstract

Introduction. An assessment of the relationship between the severity of hypertrophy and changes in the myocardial strain at which systolic dysfunction is detected in children with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is clearly essential.

Aim. To assess the relationship between hypertrophy and the myocardial strain in children with hypertrophic cardiomyopathy (HCM).

Materials and methods. 61 patients aged between 7 and 17 years with a primary form of HCM underwent an ultrasound examination of the heart using standard techniques. An assessment of the left ventricular systolic function performed using of-line the two-dimensional (2D) speckle-tracking mode with analysis parameters that included global and segmental longitudinal, circumferential, and radial myocardial strains. The analysis of hypertrophy of myocardial segments carried out taking into account the absolute values of the thickness of the left ventricular myocardium in systole and diastole, depending on age, in terms of standard deviation units in the population (Z-score factor).

Results. A decrease in longitudinal strain below the relevant values, an increase in radial strain, and no changes in circular strain were observed when the thickness of the left ventricular myocardium increased over 2.48Z. A further decrease in radial strain was observed when myocardial thickness was over 4.24Z, and circular strain was over 3.16Z. The relationship between myocardial hypertrophy and longitudinal strain had an inverse linear relationship: the lower the strain values, the greater the thickness of the myocardium. With increasing thickness of the myocardium, the radial strain first tended to increase in a compensatory manner, but it decreased when myocardial thickness increased over 4.24Z. The circular strain, as well as longitudinal one, has an inverse linear relationship, but with longer preservation of normal values when myocardial hypertrophy increases.

Conclusion. Children with HCM demonstrate various types of relationships between hypertrophy and myocardial strain, which detection is important for the assessment of the left ventricular systolic function to improve the prognosis and therapeutic approach to the disease. A comprehensive approach to the assessment of myocardial strain in children with HCM should include not only a routine identification of global strain, but also assessment of the segmental strain to detect early signs of myocardial dysfunction. Comparison of measures of various types of strain and the thickness of the left ventricular myocardium has a very important diagnostic value for understanding the degree of changes in its kinetics.

Keywords: children, hypertrophic cardiomyopathy, echocardiography, 2D speckle tracking, myocardial strain, early diagnosis, treatment

For citation: Chernykh NYu, Tarasova AA, Groznova OS. Left ventricular myocardial hypertrophy and strain changes in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(16):154–161. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-348>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Деформация миокарда является важным показателем при оценке систолической функции левого желудочка у детей с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП). В основе данного заболевания лежат мутации в генах, кодирующих сократительные белки кардиомиоцитов, с возрастной пенетрантностью, оно характеризуется массивной гипертрофией миокарда левого желудочка и (или) реже – правого желудочка с одновременным уменьшением его полости и обязательным вовлечением в гипертрофический процесс межжелудочковой перегородки [1, с. 203–257; 2; 3]. Деформация миокарда представляет собой физиологический процесс увеличения толщины с уменьшением длины миокарда в систолу и уменьшения толщины с увеличением длины в диастолу. Деформация измеряется в трех направлениях: продольном, радиальном и циркулярном. Продольная деформация – укорочение волокон во время систолы, толщина которых измеряется по длине сегмента миокарда. Радиальная деформация – поперечное утолщение волокон во время систолы – измеряется по оси толщины сегмента миокарда. Циркулярная деформация – укорочение волокон во время систолы, толщина которых измеряется по ширине сегмента миокарда. При удлинении объекта деформация выражается положительной величиной, при укорочении – отрицательной [4–6].

Необходимо отметить, что прежде чем стать глобальными, т. е. отразиться на снижении фракции выброса левого желудочка, нарушения систолической функции

при ГКМП первоначально возникают в отдельных сегментах левого желудочка. Причиной возникновения нарушений сегментарной систолической функции является такая толщина миокарда в конкретном сегменте, при которой уже не хватает резерва емкости ветвей коронарных артерий для обеспечения адекватного кровотока, вследствие чего возникают очаги локальной ишемии, снижающие его функциональные возможности [7, 8]. И только когда в патологический процесс вовлекается большинство сегментов левого желудочка с функционально значимой толщиной миокарда, диагностируется изменение глобальной систолической функции миокарда (снижение фракции выброса и укорочения) [9–11].

Изучение зависимости между выраженностью гипертрофии миокарда и изменением деформации, а также определение толщины сегмента миокарда, при которой обнаруживается нарушение систолической функции, у детей с ГКМП однозначно имеет важное значение. Наибольший диагностический интерес представляет толщина миокарда, при которой происходит наиболее быстрое критическое снижение значений деформации. В зарубежной литературе были проведены работы по изучению продольной деформации с поправкой на региональную толщину у взрослых с ГКМП. Определено, что значения продольной деформации в каждом конкретном гипертрофированном сегменте достоверно были ниже, чем показатели глобальной продольной деформации, особенно в базальном нижне-перегородочном ($p = 0,0002$), срединном нижне-перегородочном ($p < 0,001$)

и срединном передне-перегородочном сегменте ($p = 0,02$). Значения деформации с поправкой на толщину были статистически ниже в более гипертрофированных сегментах с толщиной ≥ 20 мм: в базальном нижне-перегородочном сегменте – $-3,7\%$ против $-5,9\%$, $p = 0,049$, в срединном нижне-перегородочном сегменте – $-5,7\%$ против $-8,3\%$, $p = 0,0007$. В сегментах со значительным миокардиальным фиброзом продольная деформация с поправкой на толщину была значительно ниже относительно глобальной деформации: $-8,3\%$ против $-11,4\%$, $p = 0,002$. Продольная деформация, адаптированная к региональной толщине (сегментам), позволяет лучше оценить деформацию миокарда, особенно в наиболее гипертрофированных сегментах левого желудочка [12]. В предыдущих работах нами был проведен анализ взаимосвязи показателей радиальной деформации и толщины сегмента миокарда и выявление критической толщины, при которой происходит снижение показателей деформации ниже релевантных значений, определенных нами у детей с ГКМП. Выявлено, что на начальных этапах гипертрофии увеличение толщины миокарда приводит к увеличению радиальной деформации, дальнейшее увеличение толщины ведет к снижению деформации. Установлено, что при значении толщины сегмента 17 мм и более (4,24Z) отмечается снижение радиальной деформации ниже релевантных значений (20%) [13].

Диагностический интерес также представляет изучение взаимосвязи гипертрофии и других видов деформаций (продольная и циркулярная) у детей с ГКМП.

Цель исследования – оценить взаимосвязь показателей гипертрофии и деформации миокарда левого желудочка у детей с ГКМП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе кардиоревматологического отделения Научно-исследовательского института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева (Москва) был обследован 61 пациент с первичной формой ГКМП в возрасте от 7 до 17 лет (медиана – 9 лет): 47 (77%) мальчиков и 14 (23%) девочек. Среди обследованных были 45 (74%) детей с неструктурной формой (НФ) ГКМП и 16 (26%) – с обструктивной (ОФ). Обструкция определялась на уровне выходного тракта левого желудочка с максимальным градиентом давления 30–50 мм рт. ст. как в покое, так и при нагрузочном тесте. Латентных форм выявлено не было.

Для решения поставленной цели было проведено проспективное открытое нерандомизированное контролируемое исследование, одобренное этическим комитетом Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева. Исследование проводили после подписания законными представителями ребенка информированного согласия.

Проведенное комплексное обследование включало клинико-лабораторное и ультразвуковое исследование сердца. Оценка степени сердечной недостаточности (по классификации Нью-Йоркской кардиологической

ассоциации) и степени нарушения кровообращения (по классификации В.Х. Василенко, Н.Д. Стражеско, Г.Ф. Ланга) показала, что функциональный класс (ФК) I, недостаточность кровообращения (НК) 0 наблюдались у 40 (89%) детей с НФ ГКМП; ФК II, НК I отмечались у всех детей с ОФ и у 5 (11%) пациентов – с НФ, что имело статистически значимое отличие ($p = 0,006$) (табл. 1). Полученные результаты показали более выраженную степень сердечной недостаточности и нарушения кровообращения у детей с ОФ ГКМП.

Ультразвуковое исследование сердца выполняли на аппарате Artida фирмы Canon (Япония) по стандартной методике с использованием матричного датчика с диапазоном частот 4–6 МГц. Оценка деформации миокарда левого желудочка проводили офлайн в режиме 2D-спекл-трекинг [6, 14]. Определяли сегментарную продольную, циркулярную и радиальную деформацию миокарда в 12 сегментах базального и срединного отдела левого желудочка. Для измерения продольной деформации использовали апикальные двух- и четырехкамерные позиции, позицию по длинной оси левого желудочка. Для оценки радиальной и циркулярной деформации применяли парастернальные позиции по короткой оси левого желудочка на уровне створок и папиллярных мышц митрального клапана. Параллельно осуществляли запись электрокардиограммы [5]. Все дети имели частоту сердечных сокращений и частоту дыхания в пределах релевантных значений. Анализ интегральных кривых деформации миокарда в момент систолы проводили с помощью программного обеспечения COR в автоматическом и полуавтоматическом режиме от зубца R на электрокардиограмме в трех сердечных циклах с получением среднего результата.

Значения показателей различных видов сегментарной деформации у детей с ГКМП сопоставляли с релевантными показателями, представленными нами ранее у здоровых детей и подростков [15].

Толщина каждого сегмента миокарда оценивалась в трех местах (с краев сегмента и посередине) в миллиметрах. За толщину сегмента принималось среднее арифметическое этих трех измерений. Анализ гипертрофии сегментов миокарда проводился с учетом абсолютных значений толщины миокарда левого желудочка в систолу

● **Таблица 1.** Степень сердечной недостаточности и нарушения кровообращения у детей с гипертрофической кардиомиопатией

● **Table 1.** Classes of heart failure and circulatory disorders in children with hypertrophic cardiomyopathy

Показатель	НФ ГКМП (n = 45)		ОФ ГКМП (n = 16)		Значимость различий (p)
	n	%	n	%	
ФК I, НК 0	40*	89	–	–	–
ФК II, НК I	5	11	16*	100	0,006

Примечание. ФК – функциональный класс; НК – недостаточность кровообращения; ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; НФ – неструктурная форма; ОФ – обструктивная форма.

* Статистически значимые различия при $p \leq 0,05$.

и диастолу в зависимости от возраста, а также в перерасчете на единицы стандартного отклонения в популяции (Z-score factor) [16].

Статистический анализ выполняли в программной среде статистического модуля R версии 3.6.3 (University of Auckland, Новая Зеландия) в интеграции IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM, США). Размер выборки предварительно не рассчитывали. Результаты номинальных данных выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Сравнение номинальных данных в группах проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона. В случае анализа четырехпольных таблиц при ожидаемом явлении хотя бы в одной ячейке менее 10 рассчитывали точный критерий Фишера.

Гипотеза о гауссовском распределении по критериям Колмогорова – Смирнова в форме Лиллиефорса (Lilliefors) и Шапиро – Уилка (Shapiro – Wilk) была отвергнута, поэтому был выполнен тест Манна – Уитни (Mann – Whitney U test). Результаты представлены в виде медианы Me и нижнего и верхнего квартилей, минимального и максимального значений (min – max) [17].

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе показателей толщины сегментов миокарда левого желудочка в систолу и диастолу в зависимости от возраста были получены статистически значимые

отличия у детей с ОФ ГМКП по сравнению с НФ ГМКП. Это свидетельствовало о преобладании степени гипертрофии при ОФ по сравнению с НФ (табл. 2, 3). При этом наибольшие значения показателей толщины миокарда колебались в пределах 46–53 мм в систолу и 45–50 мм – в диастолу (6,02–6,13 Z-score factor) у детей с ОФ ГМКП (табл. 4).

У 40 (66%) детей с ГМКП отмечалась гипертрофия 2–3-го сегментов миокарда левого желудочка (Z-score > 2–4,24), у 21 (34%) ребенка – гипертрофия 4–7-го сегментов (Z-score = 4,53–6,13). Гипертрофия миокарда в 100% случаев у пациентов обеих групп наблюдалась в передних, передне- и нижне-перегородочных базальных и срединных сегментах левого желудочка. Гипертрофия нижних, нижне-боковых базальных и срединных сегментов при НФ встречалась в меньшей степени по сравнению с ОФ, при которой отмечалось статистически значимое отличие (табл. 5).

При оценке сегментарной деформации миокарда были выявлены статистически значимые отличия показателей продольной деформации во всех исследуемых сегментах в группе с НФ ГМКП по сравнению с ОФ ГМКП (табл. 6). Были снижены значения продольной деформации ниже релевантных в передне- и нижне-перегородочных, передних, передне-боковых сегментах у детей с НФ ГМКП при компенсаторном увеличении значений деформации в контралатеральных

● **Таблица 2.** Показатели толщины сегментов миокарда левого желудочка в диастолу у детей с гипертрофической кардиомиопатией (n = 61)

● **Table 2.** Measurements of end-diastolic LVMT in children with hypertrophic cardiomyopathy (n = 61)

Сегмент		НФ ГМКП (n = 45) 7–11 лет (n = 21) / 12–17 лет (n = 24)			ОФ ГМКП (n = 16) 7–11 лет (n = 7) / 12–17 лет (n = 9)			Значимость различий (p)
		Me	[Q ₂₅ ; Q ₇₅]	Min – max	Me	[Q ₂₅ ; Q ₇₅]	Min – max	
Передне-перегородочный	Базальный	14/17	[13; 16]/[15; 18]	12–18/14–21	27*/30*	[23; 29]/[24; 32]	20–35/22–46	0,049/0,046
	Срединный	14/17	[13; 15]/[16; 18]	11–19/14–22	26*/30*	[22–28]/[23; 32]	19–33/21–45	0,039/0,046
Нижне-перегородочный	Базальный	13/17	[12; 16]/[14; 17]	11–18/13–20	26*/30*	[22; 27]/[23; 31]	19–33/20–44	0,047/0,044
	Срединный	12/16	[11; 15]/[16; 18]	11–17/13–19	25*/28*	[21; 26]/[23; 30]	17–31/20–42	0,036/0,042
Нижний	Базальный	8/11	[7; 10]/[9; 13]	6–9/8–12	11/13	[10; 13]/[12; 17]	9–14/11–19	0,068/0,069
	Срединный	8/12	[7; 10]/[9; 14]	6–12/8–14	11/14	[9; 11]/[13; 17]	8–13/12–18	0,065/0,059
Нижне-боковой	Базальный	10/13	[9; 11]/[10; 14]	8–14/9–16	13*/15	[11; 15]/[13; 16]	8–16/11–19	0,05/0,06
	Срединный	10/13	[8; 10]/[11; 14]	8–14/9–16	13*/15	[11; 16]/[13; 17]	10–17/12–19	0,05/0,06
Передне-боковой	Базальный	14/17	[13; 15]/[15; 18]	12–17/13–21	22*/28*	[19; 25]/[23; 31]	16–29/22–43	0,035/0,04
	Срединный	14/17	[13; 16]/[15; 18]	12–18/13–22	23*/29*	[20; 25]/[24; 32]	17–31/21–43	0,037/0,045
Передний	Базальный	15/18	[14; 17]/[16; 19]	13–19/15–23	28*/34*	[23; 28]/[31; 37]	21–31/28–50	0,045/0,039
	Срединный	15/18	[14; 18]/[16; 19]	13–20/14–23	28*/36*	[24; 30]/[32; 39]	22–32/27–48	0,045/0,036

Примечание. Me – медиана; [Q₂₅; Q₇₅] – нижний и верхний квартили; Min – max – минимальное и максимальные значения; ГМКП – гипертрофическая кардиомиопатия; НФ – неструктурная форма; ОФ – обструктивная форма.

* Статистически значимые различия между группами при p ≤ 0,05.

● **Таблица 3.** Показатели толщины сегментов миокарда левого желудочка в систолу у детей с гипертрофической кардиомиопатией (n = 61)

● **Table 3.** Measurements of end-systolic LVMT in children with hypertrophic cardiomyopathy (n = 61)

Сегмент		НФ ГКМП (n = 45) 7–11 лет (n = 21) / 12–17 лет (n = 24)			ОФ ГКМП (n = 16) 7–11 лет (n = 7) / 12–17 лет (n = 9)			Значимость различий (p)
		Me	[Q ₂₅ ; Q ₇₅]	Min – max	Me	[Q ₂₅ ; Q ₇₅]	Min – max	
Передне-перегородочный	Базальный	16/19	[15; 18]/[19; 22]	14–21/16–25	30*/33*	[27; 32]/[26; 35]	24–38/24–49	0,023/0,028
	Срединный	16/19	[15; 18]/[18; 21]	13–21/16–24	28*/33*	[26; 33]/[25; 35]	22–34/23–48	0,045/0,037
Нижне-перегородочный	Базальный	15/18	[14; 19]/[17; 21]	13–20/15–24	28*/31*	[25; 30]/[24; 34]	23–36/23–45	0,021/0,026
	Срединный	14/17	[12; 18]/[16; 20]	11–19/14–23	26*/30*	[24; 30]/[23; 33]	21–32/21–43	0,043/0,034
Нижний	Базальный	10/14	[10; 13]/[12; 16]	9–13/10–17	13*/15	[12; 15]/[15; 18]	11–17/14–19	0,05/0,0943
	Срединный	10/15	[10–13]/[12; 17]	9–15/11–17	13*/17	[11; 14]/[16; 19]	10–16/14–22	0,05/0,0989
Нижне-боковой	Базальный	12/16	[11; 14]/[13; 16]	10–16/12–19	15*/17	[11; 15]/[15; 19]	10–17/13–21	0,05/0,0681
	Срединный	12/16	[10; 13]/[13; 17]	10–16/12–18	15*/17	[13; 18]/[16; 20]	11–19/14–21	0,05/0,0681
Передне-боковой	Базальный	16/19	[15; 17]/[17; 19]	14–19/15–24	24*/31*	[21; 27]/[25; 33]	19–30/25–46	0,042/0,0345
	Срединный	17/21	[15; 18]/[17; 20]	14–20/15–25	25*/32*	[23; 28]/[26; 35]	20–34/24–47	0,047/0,0234
Передний	Базальный	17/21	[16; 20]/[18; 22]	15–21/17–26	30*/37*	[25; 32]/[34; 39]	22–35/30–53	0,039/0,0456
	Срединный	17/22	[14; 18]/[18; 21]	15–22/17–26	31*/39*	[26; 32]/[35; 42]	22–37/29–52	0,029/0,077

Примечание. Me – медиана; [Q₂₅; Q₇₅] – нижний и верхний квартили; Min – max – минимальное и максимальное значения; ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия;

НФ – неструктурная форма; ОФ – обструктивная форма.

* Статистически значимые различия между группами при p ≤ 0,05.

● **Таблица 4.** Показатели Z-score factor толщины миокарда левого желудочка у детей с гипертрофической кардиомиопатией (n = 61), min – max

● **Table 4.** Z-score factor values of the LVMT in children with hypertrophic cardiomyopathy (n = 61), min – max

Сегмент		НФ ГКМП (n = 45)	ОФ ГКМП (n = 16)
Передне-перегородочный	Базальный	2,2–5,49	4,69–6,02
	Срединный	2,1–5,24	4,64–5,98
Нижне-перегородочный	Базальный	2,1–5,34	4,62–5,97
	Срединный	2,07–5,04	4,54–5,73
Нижний	Базальный	1,54–2	1,98–4,29
	Срединный	1,59–2	1,96–4,26
Нижне-боковой	Базальный	1,74–3,16	2,02–4,29
	Срединный	1,79–3,15	2,04–4,31
Передне-боковой	Базальный	2,2–5,21	4,16–5,79
	Срединный	2,1–5,23	4,24–5,84
Передний	Базальный	2,99–5,75	4,73–6,13
	Срединный	3,18–5,78	4,78–6,08

Примечание. ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; НФ – неструктурная форма; ОФ – обструктивная форма.

● **Таблица 5.** Частота гипертрофии сегментов миокарда левого желудочка у детей с гипертрофической кардиомиопатией (n = 61)

● **Table 5.** Frequency of left ventricular myocardial segment hypertrophy in children with hypertrophic cardiomyopathy (n = 61)

Сегмент		НФ ГКМП (n = 45)		ОФ ГКМП (n = 16)		Значимость различий (p)
		n	%	n	%	
Передне-перегородочный	Базальный	45	100	16	100	–
	Срединный	45	100	16	100	–
Нижне-перегородочный	Базальный	45	100	16	100	–
	Срединный	45	100	16	100	–
Нижний	Базальный	2	4	10*	63	0,042
	Срединный	2	4	14*	88	0,0496
Нижне-боковой	Базальный	3	7	16*	100	0,0294
	Срединный	5	11	16*	100	0,0248
Передне-боковой	Базальный	45	100	16	100	–
	Срединный	45	100	16	100	–
Передний	Базальный	45	100	16	100	–
	Срединный	45	100	16	100	–

Примечание. ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; НФ – неструктурная форма; ОФ – обструктивная форма.

* Статистически значимые различия между группами при p ≤ 0,05.

● **Таблица 6.** Показатели сегментарной продольной, радиальной, циркулярной деформации у детей с гипертрофической кардиомиопатией (n = 61)

● **Table 6.** Measurements of segmental longitudinal, radial, and circular strain in children with hypertrophic cardiomyopathy (n = 61)

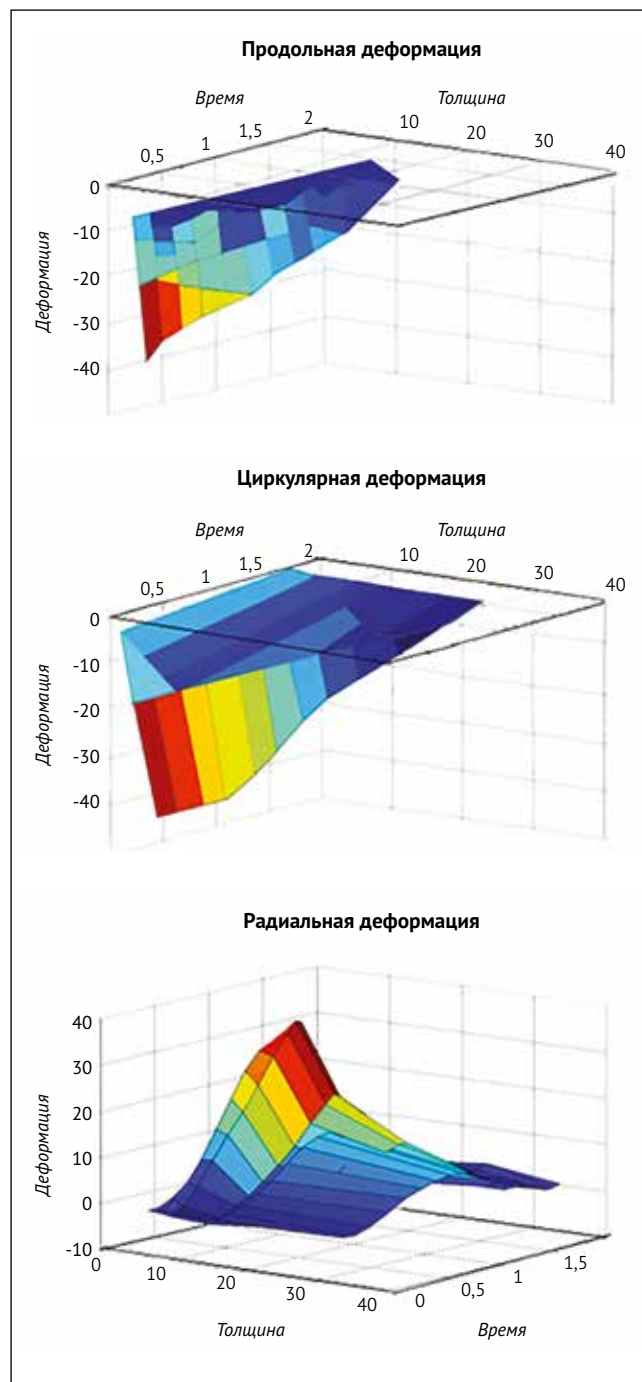
Сегмент		НФ ГКМП (n = 45)				ОФ ГКМП (n = 16)				Значимость различий (p)
		M ± σ	Me	[Q ₂₅ ; Q ₇₅]	Min – max	M ± σ	Me	[Q ₂₅ ; Q ₇₅]	Min – max	
Продольная деформация (strain), %										
Передне-перегородочный	Базальный	-12,3 ± 5,4	-12*	[-9; -13]	-7,12...15,3	-12,3 ± 5,4	-9	[-5; -10]	-0,30...12,14	0,0018
	Срединный	-11,8 ± 5,6	-11*	[-9; -14]	-7,16...15,9	-11,8 ± 5,6	-9	[-6; -10]	-0,60...12,42	0,0024
Нижне-перегородочный	Базальный	-12,6 ± 5,2	-12*	[-10; -13]	-7,15...15,4	-12,9 ± 5,6	-9	[-5; -11]	-0,33...12,18	0,0018
	Срединный	-12,01 ± 5,6	-11*	[-10; -14]	-7,18...15,07	-11,6 ± 5,4	-9	[-6; -10]	-0,89...12,44	0,0024
Нижний	Базальный	-37,1 ± 6,7	-37*	[-34; -37]	-32,6...39,8	-37,1 ± 6,7	-29	[-23; -30]	-18,64...33,90	0,0011
	Срединный	-37,6 ± 4,2	-38*	[-32; -37]	-30,7...40,3	-37,6 ± 4,2	-30	[-24; -31]	-18,22...33,10	0,0012
Нижне-боковой	Базальный	-33,5 ± 4,3	-32*	[-31; -35]	-31,9...36,1	-33,5 ± 4,3	-29	[-25; -30]	-19,30...30,40	0,015
	Срединный	-33,9 ± 4,1	-33*	[-32; -34]	-32,3...35,9	-33,9 ± 4,1	-28	[-23; -29]	-19,63...30,10	0,018
Передне-боковой	Базальный	-13,8 ± 6,4	-14*	[-11; -14]	-9,7...14,9	-13,8 ± 6,4	-10	[-8; -11]	-0,88...12,77	0,0011
	Срединный	-13,4 ± 6,3	-13*	[-10; -14]	-9,1...14,8	-13,4 ± 6,3	-10	[-7; -11]	-0,84...12,91	0,0014
Передний	Базальный	-11,8 ± 6,4	-12*	[-9; -13]	-6,93...14,1	-11,8 ± 6,4	-8	[-6; -10]	-0,79...11,33	0,0026
	Срединный	-11,3 ± 5,8	-12*	[-8; -13]	-6,6...13,7	-11,3 ± 5,8	-9	[-6; -10]	-0,66...10,91	0,0028
Радиальная деформация (strain), %										
Передне-перегородочный	Базальный	16,5 ± 13,4	15*	[13; 17]	9,4–18,9	13,9 ± 10,9	12	[6; 18]	1,10–19,33	0,0014
	Срединный	15,8 ± 13,6	15*	[13; 17]	9,1–18,6	14,1 ± 10,4	13	[6; 18]	0,93–19,12	0,0016
Нижне-перегородочный	Базальный	16,5 ± 12,6	16*	[14; 18]	9,2–19,1	14,4 ± 9,9	13	[6; 17]	1,24–19,48	0,0013
	Срединный	15,8 ± 13,6	18*	[15; 19]	9,1–19,3	14,9 ± 9,4	14	[6; 15]	1,03–19,64	0,0018
Нижний	Базальный	40,1 ± 14,6	39*	[37; 41]	30,1–47,5	32,4 ± 10,6	32	[27; 34]	20,91–35,31	0,0110
	Срединный	40,3 ± 14,3	39*	[37; 41]	29,8–46,9	32,9 ± 11,0	32	[27; 34]	21,10–35,92	0,0123
Нижне-боковой	Базальный	38,1 ± 12,4	37*	[35; 39]	31,4–43,2	30,8 ± 11,9	31	[25; 32]	20,60–34,42	0,0013
	Срединный	38,4 ± 12,6	37*	[35; 39]	31,6–44,1	31,2 ± 11,4	30	[23; 32]	20,80–34,93	0,00136
Передне-боковой	Базальный	15,8 ± 14,3	14	[12; 17]	8,9–18,8	13,6 ± 11,7	13	[7; 16]	0,80–20,91	0,0600
	Срединный	15,0 ± 14,6	14	[12; 17]	8,4–18,1	13,1 ± 11,4	12	[7; 16]	0,78–20,70	0,0640
Передний	Базальный	13,9 ± 14,8	15*	[13; 16]	7,6–17,4	12,9 ± 11,7	13	[6; 15]	0,69–17,12	0,0011
	Срединный	13,6 ± 14,5	15*	[13; 16]	7,3–17,6	12,4 ± 11,3	12	[6; 14]	0,71–16,94	0,0012
Циркулярная деформация (strain), %										
Передне-перегородочный	Базальный	-14,8 ± 10,1	-14*	[-10; -16]	-8,7...17,5	-12,6 ± 7,6	-10	[-7; -12]	-0,90...16,10	0,0023
	Срединный	-14,2 ± 9,8	-13*	[-10; -16]	-8,5...17,7	-12,9 ± 7,4	-11	[-7; -13]	-0,82...15,90	0,0028
Нижне-перегородочный	Базальный	-15,04 ± 9,1	-15*	[-11; -16]	-9,7...18,5	-13,6 ± 6,5	-11	[-8; -14]	-1,40...17,10	0,0021
	Срединный	-15,9 ± 9,4	-16*	[-12; -17]	-10,5...19,1	-14,1 ± 6,4	-12	[-9; -16]	-1,60...16,90	0,0027
Нижний	Базальный	-39,0 ± 14,1	-38*	[-34; -40]	-31,8...43,9	-31,8 ± 10,3	-31	[-24; -32]	-20,20...34,60	0,02
	Срединный	-39,4 ± 14,3	-38*	[-34; -40]	-30,7...44,1	-32,0 ± 10,6	-31	[-23; -31]	-19,80...34,80	0,018
Нижне-боковой	Базальный	-36,2 ± 12,4	-35*	[-33; -38]	-32,0...40,0	-29,5 ± 8,3	-29	[-23; -31]	-19,90...32,90	0,024
	Срединный	-36,5 ± 12,9	-35*	[-33; -37]	-32,4...39,8	-30,1 ± 8,7	-28	[-24; -31]	-20,10...32,60	0,022
Передне-боковой	Базальный	-14,7 ± 9,4	-14	[-11; -16]	-9,51...17,20	-13,2 ± 7,9	-13	[-7; -14]	-0,95...17,10	0,063
	Срединный	-14,4 ± 9,6	-14	[-11; -16]	-9,33...16,90	-12,9 ± 8,2	-12	[-7; -14]	-0,93...16,90	0,061
Передний	Базальный	-12,4 ± 9,8	-13*	[-10; -14]	-7,51...16,10	-11,1 ± 9,4	-11	[-6; -13]	-0,84...14,40	0,0022
	Срединный	-12,9 ± 10,2	-14*	[-11; -15]	-7,39...15,80	-10,9 ± 9,6	-10	[-6; -13]	-0,88...14,10	0,002

Примечание. Me – медиана; [Q₂₅; Q₇₅] – нижний и верхний квартили; Min – max – минимальное и максимальное значения; ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; НФ – неструктурная форма; ОФ – обструктивная форма; p – U-критерий Манна – Уитни.

* Статистически значимые различия при p ≤ 0,05.

● **Рисунок.** Зависимость продольной, радиальной, циркулярной деформации от толщины миокарда на протяжении одного сердечного цикла

● **Figure.** Relationship between longitudinal, radial, circular strain measurements and myocardial thickness during one cardiac cycle



сегментах (ниже-боковых и нижних). В аналогичных сегментах у детей с ОФ ГКМП отмечалось статистически значимое снижение деформации, при этом в контралатеральных сегментах отмечалось менее выраженное компенсаторное увеличение деформации, а также снижение минимальных значений показателей деформации, что, по-видимому, свидетельствует об ухудшении кинетики сердца у данной когорты пациентов.

При анализе сегментарной радиальной и циркулярной деформации определялось статистически значимое преобладание показателей во всех сегментах, кроме передне-боковых, в группе с НФ по сравнению с ОФ (табл. 6). Было выявлено снижение деформации в передне- и ниже-перегородочных, передних, передне-боковых сегментах, но менее выраженное по сравнению с показателями продольной деформации, а также компенсаторное увеличение значений деформации в контралатеральных сегментах (ниже-боковых и нижних). В целом полученные результаты могут свидетельствовать о более чувствительном характере изменений сегментарной продольной деформации у детей с ГКМП по сравнению с радиальной и циркулярной деформацией.

По результатам анализа взаимосвязи толщины миокарда и показателей деформации миокарда был построен трехмерный график зависимости деформации миокарда (ось ординат) от толщины миокарда (ось абсцисс) на протяжении одного сердечного цикла (ось Т) (рисунок).

Установлено, что у детей с ГКМП при увеличении толщины миокарда левого желудочка более 2,48Z отмечается снижение продольной деформации ниже релевантных значений, нарастание радиальной и отсутствие изменений циркулярной деформации. Дальнейшее снижение радиальной деформации наблюдается при толщине миокарда более 4,24Z, циркулярной деформации – более 3,16Z. Взаимосвязь гипертрофии миокарда и продольной деформации имеет обратную линейную зависимость: чем меньше показатели деформации, тем больше толщина миокарда. Радиальная деформация при увеличении толщины миокарда сначала имеет тенденцию к компенсаторному нарастанию, затем, при увеличении толщины миокарда более 4,24Z, снижается ниже нормативных значений. Циркулярная деформация, также как и продольная, имеет обратную линейную зависимость, но с более длительным сохранением нормальных значений при нарастании гипертрофии миокарда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей с ГКМП отмечаются различные виды взаимосвязи гипертрофии и деформации миокарда, определение которых является важным в оценке систолической функции левого желудочка для улучшения прогноза и тактики терапии заболевания. Комплексный подход к оценке деформации миокарда у детей с ГКМП должен включать не только общепринятое определение глобальной деформации, но и оценку сегментарной деформации для обнаружения ранних признаков нарушения функции миокарда. Важное диагностическое значение имеет сопоставление показателей различных видов деформации и толщины миокарда левого желудочка для понимания степени изменения его кинетики.

Поступила / Received 01.02.2023
Поступила после рецензирования / Revised 18.09.2023
Принята в печать / Accepted 18.09.2023

Список литературы / References

1. Леонтьева ИВ. Лекции по кардиологии детского возраста. М.: Медпрактика; 2005. 536 с.
2. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(25):2761–2796. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e230>.
3. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733–2779. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu284>.
4. Алехин МН. Клиническое использование показателей продольной систолической деформации левого желудочка сердца. *Кремлевская медицина*. 2017;(4):101–111. Режим доступа: <https://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/1085>.
Alekhin MN. Clinical application of longitudinal systolic deformation indicators in the heart left ventricle. *Kremlin Medicine Journal*. 2017;(4):101–111. (In Russ.) Available at: <https://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/1085>.
5. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(1):1–11. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu184>.
6. Отто КМ. Клиническая эхокардиография: практическое руководство. М.: Логосфера; 2019. 1294 с.
7. Olivetto I, Gistri R, Petrone P, Pedemonte E, Vargiu D, Cecchi F. Maximum left ventricular thickness and risk of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(2):315–321. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)02713-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02713-4).
8. Maron MS, Olivetto I, Maron BJ, Prasad SK, Cecchi F, Udelson JE, Camici PG. The case for myocardial ischemia in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(9):866–875. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.072>.
9. Haland TF, Edvardsen T. The role of echocardiography in management of hypertrophic cardiomyopathy. *J Echocardiogr*. 2020;18(2):77–85. <https://doi.org/10.1007/s12574-019-00454-9>.
10. Afonso LC, Bernal J, Bax JJ, Abraham TP. Echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy: the role of conventional and emerging technologies. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1(6):787–800. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2008.09.002>.
11. Klaeboe LG, Edvardsen T. Echocardiographic assessment of left ventricular systolic function. *J Echocardiogr*. 2019;17(1):10–16. <https://doi.org/10.1007/s12574-018-0405-5>.
12. Urtado S, Hergault H, Binsse S, Aidan V, Ouadahi M, Szymanski C et al. Usefulness of Longitudinal Strain Adjusted to Regional Thickness in Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Clin Med*. 2022;11(8):2089. <https://doi.org/10.3390/jcm11082089>.
13. Черных НЮ, Грознова ОС, Довгань МИ, Подольский ВА. Изменение деформации миокарда как ранний маркер миокардиальной дисфункции при гипертрофической кардиомиопатии у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(5):70–74. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-5-70-74>.
Chernykh NYu, Groznova OS, Dovgan MI, Podolsky VA. A change in myocardial deformity as an early marker for myocardial dysfunction in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(5):70–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-5-70-74>.
14. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(1):1–64. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2018.06.004>.
15. Черных НЮ, Тарасова АА, Грознова ОС. Оценка деформации миокарда левого желудочка в режиме 2D-speckle-tracking у здоровых детей и подростков. *Медицинский совет*. 2020;(18):152–161. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-18-152-161>.
Chernykh NYu, Tarasova AA, Groznova OS. 2D speckle-tracking assessment of left ventricular myocardial strain in healthy children and adolescents. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(18):152–161. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-18-152-161>.
16. Шарыкин АС, Рушайло-Арно АА, Субботин ПА. ZscoresCalculator v.12. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ RU 2016610878, 21.01.2016. Режим доступа: <https://www.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=14a6637627516a0af5e137b471516fa3>.
17. Леонов ВП (ред.). Как описывать статистику в медицине. М.: Практическая медицина; 2016. 480 с.

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:

Черных Надежда Юрьевна, врач-консультант консультативно-диагностического отделения, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; chernykh-nauka@mail.ru

Тарасова Алла Алексеевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры лучевой диагностики детского возраста, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; tarasova-aa@yandex.ru

Грознова Ольга Сергеевна, д.м.н., главный научный сотрудник отдела детской кардиологии и аритмологии, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; ogroznova@gmail.com

Information about the authors:

Nadezhda Yu. Chernykh, Consultant Physician of the Consultative and Diagnostic Department, Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltischev; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; chernykh-nauka@mail.ru

Alla A. Tarasova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Radiation Diagnostics of Children, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; tarasova-aa@yandex.ru

Olga S. Groznova, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher of the Department of Pediatric Cardiology and Arrhythmology, Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltischev; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; ogroznova@gmail.com

Характеристика острого повреждения почек у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности

В.В. Давыдов^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7667-910X>, 6davv@mail.ru

Е.Л. Арехина², <https://orcid.org/0000-0002-7049-5585>, arehina_katerina@mail.ru

¹ Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, проспект Ленина, д. 40

² Городская больница № 8; 656010, Россия, Барнаул, ул. Петра Сухова, д. 13

Резюме

Введение. Острая декомпенсация сердечной недостаточности (ОДСН) нередко сопровождается острым повреждением почек (ОПП), гипонатриемией, эпизодами олигурии и полиурии в ответ на применение фуросемида в комплексной терапии заболевания. Эти осложнения удлиняют время госпитализации, увеличивают экономические затраты на лечение и ухудшают прогноз. В настоящее время не изучалась взаимосвязь этих проявлений у больных с ОДСН.

Цель. Оценить влияние ОПП на темп диуреза и уровень натрия в плазме в ходе комплексной терапии ОДСН.

Материалы и методы. Проведена оценка функции почек у 125 больных, получавших комплексную терапию ОДСН. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определяли двумя способами: по уровню креатинина и цистатина С сыворотки крови. Изучалась частота ОПП, гипонатриемии, эпизодов олигурии и полиурии. Проведен анализ взаимосвязи этих событий.

Результаты. На этапе поступления в стационар изучение СКФ по уровню цистатина С позволило выявить в 2,6 раза больше ОПП, чем по уровню креатинина. Всего у пациентов с ОДСН установлено ОПП в 22,4% случаев, гипонатриемия в 24,8%, эпизоды олигурии в 18,4%, эпизоды полиурии в 24,8%. Анализ показал, что существует связь нарушений темпа диуреза и гипонатриемии с ОПП.

Выводы. ОПП по сравнению со стабильной функцией почек приводило к увеличению числа пациентов с эпизодами олигурии и полиурии в 2,9 раза и числа пациентов с гипонатриемией на завершающем этапе лечения ОДСН в 4,2 раза.

Ключевые слова: острое повреждение почек, скорость клубочковой фильтрации, гипонатриемия, цистатин С, фуросемид, олигурия, полиурия

Для цитирования: Давыдов ВВ, Арехина ЕА. Характеристика острого повреждения почек у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. *Медицинский совет.* 2023;17(16):162–170. <https://doi.org/10.21518/ms2023-319>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Characteristics of acute kidney injury in patients with acute decompensation of heart failure

Vladimir V. Davydov^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7667-910X>, 6davv@mail.ru

Ekaterina L. Arehina², <https://orcid.org/0000-0002-7049-5585>, arehina_katerina@mail.ru

¹ Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia

² City Clinical Hospital No 8; 13, Petr Sukhov St., Barnaul, 656010, Russia

Abstract

Introduction. Acute decompensation of heart failure (AHF) can cause acute kidney injury (AKI), hyponatremia, episodes of oliguria and polyuria in the treatment of furosemide. These complications lengthen the time of hospitalization, increase the economic costs of treatment and worsen the prognosis. Currently, the relationship of these manifestations in patients with CHF has not been studied.

Objective. To evaluate the effect of AKI on the rate of diuresis and the level of plasma sodium during the complex therapy of AHF.

Materials and methods. Kidney function was assessed in 125 patients receiving complex therapy for AHF. The glomerular filtration rate (GFR) was determined in two ways: by the level of creatinine and cystatin C in blood serum. The number of AKI, hyponatremia, episodes of oliguria and polyuria were studied. An analysis of the relationship between these events was carried out.

Results. At the time of admission to the hospital, the study of GFR by the level of cystatin C showed 2.6 times more AKI than by the level of creatinine. In total, AKI was found in 22.4% of cases, hyponatremia in 24.8%, episodes of oliguria in 18.4%, episodes of polyuria in 24.8%. The analysis showed that there is a connection of violations of the rate of diuresis and hyponatremia with AKI.

Conclusions. Cases of impaired urinary excretion and hyponatremia during AHF therapy are more common in patients with AKI.

Keywords: acute kidney injury, glomerular filtration rate, hyponatremia, cystatin C, furosemide, oliguria, polyuria

For citation: Davydov VV, Arehina EL. Characteristics of acute kidney injury in patients with acute decompensation of heart failure. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(16):162–170. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-319>.

Conflict of interest: the authors declare that there are no conflicts of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Острое повреждение почек (ОПП) развивается у 20–60% больных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности (ОДСН) [1–3]. Это осложнение диагностируют на фоне хронической болезни почек (ХБП), которая сопровождается хронической сердечной недостаточностью более чем в 50% случаев [4, 5]. Причиной ОПП при ОДСН являются такие патофизиологические сдвиги, как нарастающая венозная гипертензия и венозный застой [6–8], обусловленные задержкой жидкости на фоне заболевания [9], повышение внутрибрюшного давления [9–11] и последующая нейрогуморальная активация [12–15]. Нарушение функции почек ухудшает течение ОДСН и его исходы, а также может влиять на эффективность проводимой терапии [15–17]. Это относится к реакции на введение фуросемида, который используют в качестве основного препарата, для купирования объемной перегрузки [18–20]. Клиницисты нередко наблюдают резистентность к препарату при ОДСН и для достижения необходимого результата вынуждены использовать высокие дозы [21]. Такая тактика часто являлась причиной развития электролитных нарушений, в том числе гипонатриемии [22, 23]. Установлено, что уровень натрия сыворотки крови снижался в 17% случаев на фоне течения заболевания и применения активной мочегонной терапии [24]. Гипонатриемия сочеталась с более длительными сроками госпитализации, увеличением экономических затрат на лечение пациентов и дальнейшим ухудшением прогноза [25]. Данная статья посвящена изучению влияния ОПП на эффективность терапии фуросемидом и нарушение баланса натрия у больных с ОДСН.

Цель – оценить влияние ОПП на темп диуреза и уровень натрия плазмы в ходе комплексной терапии ОДСН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 125 пациентов, поступивших в терапевтическое отделение с диагнозом ОДСН. Характеристика больных при поступлении представлена в *табл. 1*.

Критерий включения в исследование: диагноз ОДСН, установленный в соответствии с клиническими рекомендациями РКО «Хроническая сердечная недостаточность» 2020 г. Критерии не включения больных в исследование: заболевания почек, сопровождавшиеся выраженной структурной перестройкой; нарушения гемодинамики со снижением систолического АД на 30 мм рт. ст. и более от достигнутого уровня при наличии признаков гипоперфузии и необходимостью внутривенного применения инотропных средств; острый коронарный синдром или инсульт, перенесенные в последние 6 мес.; острые инфекционные или воспалительные заболевания на момент исследования. Медиана тяжести состояния пациентов при поступлении составила 8 (7; 9) баллов по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) при ХСН в модификации В.Ю. Мареева. Это соответствовало III–IV функциональным классам ХСН согласно критериям Нью-Йоркской

ассоциации кардиологов (NYHA). Всем больным проводились клиническое обследование и терапия ОДСН в соответствии с клиническими рекомендациями РКО «Хроническая сердечная недостаточность» 2020 г. Терапия включала: ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II, β -блокаторы, петлевые диуретики, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, при необходимости сердечные гликозиды и препараты калия. На старте терапии ОДСН фуросемид вводился парентерально. Медиана разовой дозы препарата составила 0,50 (0,44; 0,53) мг/кг, суточной дозы – 0,72 (0,44; 1,0) мг/кг. Парентеральное применение диуретиков продолжалось 5 (3; 6) дней. Общая доза фуросемида, введенного внутривенно одному пациенту за курс терапии, составила 3,77 (2,55; 4,80) мг/кг. Твердые лекарственные формы петлевых диуретиков при стабилизации состояния пациентов дополняли, а затем полностью заменяли парентеральное введение. После отмены парентерального введения исследуемые получали таблетированный фуросемид в дозе 40–80 мг/сут в утренние часы.

Изучение динамики функции почек проводилось двумя методами: по уровню креатинина (sCr)

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности

● **Table 1.** Characteristics of patients with acute decompensated heart failure

Показатели	Пациенты с ОДСН (n = 125)
Возраст (лет) Me (Q25; Q75)	76 (73; 79)
Мужчины (n / %)	56 / 44,8%
Женщины (n / %)	69 / 55,2%
Фибрилляция предсердий (n / %)	39 / 31,2%
Сахарный диабет (n / %)	43 / 34,4%
Ожирение (ИМТ 35 и более кг/м ²)	41 / 32,8%
ХОБЛ (n / %)	31 / 24,8%
II стадия ХБП (n / %)	39 / 31,2%
IIIa стадия ХБП (n / %)	32 / 25,6%
IIIb стадия ХБП (n / %)	33 / 26,4%
IV стадия ХБП (n / %)	21 / 16,8%
sCr (мкмоль/л) Me (Q25; Q75)	119 (96; 156)
СКФ _{кр} (мл/мин/1,73 м ²) Me (Q25; Q75)	47 (34; 58)
Показатель ШОКС (баллы) Me (Q25; Q75)	8 (6; 8)
ХСН с низкой ФВ ЛЖ (менее 40%) (n / %)	32 / 25,6%
ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ (40–49%) (n / %)	43 / 34,4%
ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$) (n / %)	50 / 40,0%
Сист. АД (мм рт. ст.) Me (Q25; Q75)	160 (115; 190)
Диаст. АД (мм рт. ст.) Me (Q25; Q75)	90 (80; 110)
ЧСС (в мин) Me (Q25; Q75)	102 (96; 130)
SpO ₂ (%) Me (Q25; Q75)	93 (91; 98)

и по уровню цистатина С сыворотки пациента. Изучение динамики функции почек по sCr сыворотки. Использовали кинетический колориметрический метод (некомпенсированный метод Яффе) без депротеинизации (реактив – auto-CREATININE liquidcolor) на автоматическом биохимическом анализаторе «AU-480 BECKMAN-COULTER» и выражали в мкмоль/л. Исходным («базальным») уровнем sCr считали показатель, полученный из медицинской документации пациента, который был определен у него на амбулаторном этапе наблюдения в период стабильного состояния по основному и сопутствующим заболеваниям, а также в отсутствии острых заболеваний. Величину СКФ рассчитывали по формуле CKD-EPI (2011 г.) с применением калькулятора, размещенного на сайте «Евразийская Ассоциация Терапевтов» и выражали в мл/мин/1,73 м². Полученную величину обозначали СКФ_{кр}. Она соответствовала стадии ХБП, установленной ранее у каждого пациента. В исследование включали базальные показатели sCr и СКФ_{кр}, а также показатели, установленные при поступлении больного в стационар (1-й этап) и на 10-е сут. терапии (2-й этап). Изучение цистатина С сыворотки проводили на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Clima MC-15 (Испания), иммунотурбидиметрическим методом диагностическим реагентом фирмы Dialab (Австрия), уровень выражали в мг/л. Базальный уровень цистатина С у пациентов, вошедших в исследование, был неизвестен. В стационаре величину показателя определяли при поступлении больного (1-й этап) и на 10-е сут. терапии (2-й этап). СКФ по уровню цистатина С рассчитывали по формуле F.J.Ноек et al., обозначали СКФ_{цист} и выражали в мл/мин/1,73 м². Проводили сравнительный анализ величин СКФ_{кр} и СКФ_{цист} на одинаковых этапах исследования.

Критерии определения ОПП у пациентов с ОДСН

ОПП определяли по критериям KDIGO 2012 г. и RIFLE (2002/2004). К ним относились: увеличение показателя sCr на 26,4 мкмоль/л в течение 48 ч или в 1,5 раза по сравнению с базальным уровнем на протяжении 7 дней; снижение СКФ на 25% и более относительно базальных значений. В связи с тем что на разных этапах исследования в некоторых случаях у одного и того же пациента мы получали разные значения СКФ при расчете по разным показателям были выделены следующие категории этого нарушения:

■ ОПП по СКФ_{цист}. К этой категории относили исследуемых со снижением показателя СКФ_{цист} относительно базальной СКФ_{кр}, в том числе на фоне стабильной СКФ_{кр} на этом же этапе исследования;

■ ОПП по 2 показателям. К этой категории относили пациентов с одновременным снижением СКФ_{цист} и СКФ_{кр} относительно базальной СКФ_{кр} или относительно показателя предыдущего этапа исследования;

■ общее количество ОПП объединило случаи ОПП по 2 показателям + ОПП по СКФ_{цист}.

Поскольку среди исследуемых не выявлено изолированного нарушения СКФ_{кр} без снижения СКФ_{цист}, то категория больных с ОПП по СКФ_{кр} не выделялась.

В случае если у пациента с ОПП, установленном на 1-м этапе исследования по какому-либо из показателей, в последующем (на 2-м этапе исследования) было установлено восстановление функции почек до базального уровня, то выделяли следующие категории исследуемых:

■ восстановление функции почек по СКФ_{цист}. Пациенты с восстановлением СКФ по показателю цистатина С, но без изменения СКФ по sCr (ранее неизмененного или измененного);

■ восстановление функции почек по 2 показателям. В случае параллельного восстановления СКФ_{цист} и СКФ_{кр}.

Пациентами со стабильной функцией почек (СФП) считали тех, у кого не установлено отклонений по любому из показателей на этапах исследования от базального показателя СКФ.

Для определения ОПП по СКФ_{цист} использовали критерий классификации RIFLE (2002/2004): снижение СКФ на >25%. Это связано с тем, что базальный уровень цистатина С у пациентов был неизвестен и установить его динамику на этапе поступления в стационар было невозможно. Поэтому оценивали динамику СКФ_{цист}, рассчитанную по уровню цистатина С на этапах исследования с базальной СКФ_{кр}. Для подтверждения сопоставимости показателей СКФ_{кр} и СКФ_{цист} была определена контрольная группа пациентов. Она состояла из 16 человек в возрасте 68–79 лет (6 мужчин, 10 женщин) с разными стадиями ХБП, которые поступили на плановое хирургическое лечение послеоперационной грыжи в стабильном состоянии по хроническим заболеваниям. Показатели СКФ_{цист} и СКФ_{кр} контрольной группы представлены в табл. 2. Результаты, полученные в контрольной группе, продемонстрировали, что СКФ, рассчитанная по разным показателям, была одинаковой. Подобные результаты описаны в научной литературе [26–28].

У больных ежедневно проводили контроль темпа диуреза, массы тела (МТ) и положительный баланс выделенной жидкости по сравнению с поступившей в организм. Перед введением препарата пациенту предлагалось опорожнить мочевой пузырь. В дальнейшем эффект терапии оценивался как удовлетворительный при снижении МТ в течение суток на 1,0–2,0 кг. Средний суточный темп диуреза при этом составлял 129 (108; 131) мл/ч, суточный диурез – 3100 (2592; 3144) мл/сут. Эпизод олигурии констатировали при снижении МТ менее чем на 1,0 кг/сут. Средний суточный темп диуреза при этом составлял 82 (74; 87) мл/ч, суточный диурез – 1968 (1776; 2088) мл/сут. Эпизод полиурии определяли, если МТ снижалась более чем на 2,0 кг/сут. Средний суточный темп диуреза

● Таблица 2. Показатели функции почек контрольной группы
● Table 2. Kidney function tests of the control group

Показатель	Цистатин С (мг/л)	sCr (мкмоль/л)	СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	СКФ (мл/мин/1,73 м ²)
Уровень	1,65 (1,30; 2,17)	93,8 (92,0; 140,5)	47,5 (34,0; 61,3)	47,0 (36,3; 62,8)
p				0,885

Примечание. p – достоверность различия между показателями СКФ_{цист} и СКФ_{кр} контрольной группы.

при этом составлял 206 (174; 234) мл/ч, суточный диурез – 4945 (4170; 5616) мл/сут. Изменение кратности введения и/или дозы происходило в сторону увеличения при олигурии, при полиурии – в сторону уменьшения. При олигурии доза фуросемида удваивалась и препарат вводился до достижения скорости диуреза 100 и более мл/мин. При полиурии уменьшали кратность введения (пропускали одно плановое введение). Оценивалось количество пациентов с эпизодами удовлетворительного и неудовлетворительного диуретического эффекта (олигурией, полиурией) в течение всех дней парентерального введения фуросемида. Больных относили к категории полиурии или олигурии по первоначальному неблагоприятному эффекту.

Изучение уровня натриемии выполняли на автоматическом биохимическом анализаторе «AU-480» (Beckman Coulter, Япония). Концентрацию электролита выражали в ммоль/л. Исследование натриемии проводилось при поступлении больного в стационар (1-е сут.), после прекращения парентерального введения фуросемида (5-е сут.) и перед выпиской из стационара (10-е сут.). Такой режим позволял выявить догоспитальные нарушения электролитного обмена, влияние на них периода парентерального введения препарата и всего комплекса терапии в целом. В соответствии с общепринятыми рекомендациями диагноз гипонатриемии устанавливался при уровне натриемии ниже 135 ммоль/л [29]. Если низкий уровень натриемии выявляли при поступлении в стационар, такое нарушение относили к догоспитальному (догоспитальная гипонатриемия). Нарушение, установленное во время стационарного этапа медицинской помощи, определяли как госпитальную гипонатриемию. В ходе терапии мы наблюдали прогрессирование и восстановление догоспитальных и госпитальных натриемий. Прогрессирование определялось при снижении показателя натрия плазмы на 3 ммоль/л и более, по сравнению с предыдущим значением. Восстановлением нарушения уровня натрия считалось достижение его показателя 135 ммоль/л и выше.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica, версия 10.0, Excel 2013, ONLYOFFICE Desktop Editors 2016. Правильность распределения выборки проверяли с помощью теста Колмогорова – Смирнова. Учитывая, что распределение большинства изученных признаков было отличным от нормального, применяли методы непараметрической статистики. Данные представлены в виде медиан и интерквартильных интервалов Me (Q25; Q75), где Me – медиана, Q25 – 25-й квартиль, Q75 – 75-й квартиль, n – объем выборки. Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака и частота проявления признака в процентах (%). Достоверность различий между признаками определяли с помощью критерия Манна – Уитни (U-test). Для оценки силы связи между эффектами

терапии диуретиками (в том числе развитием гипонатриемии с ее вариантами течения и ОПП) и методом введения фуросемида рассчитывался χ^2 критерий Пирсона (для больших выборок) и точный критерий Фишера (если математическое ожидание значений было менее 10). Достоверность различий частоты проявления количества случаев (доли) ОПП, олигурии, полиурии, удовлетворительного диуреза, гипонатриемии, ее прогрессирования и восстановления, клинических исходов, выраженных в процентах (%), между группами определялась по t-критерию Стьюдента. Результаты считали статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка состояния функции почек у больных ОДСН показала, что на 1-м этапе исследования общее количество ОПП составило 37 (29,6%) случаев. В том числе у 23 (18,4%) больных только по показателю СКФ_{цист} на фоне стабильного уровня СКФ_{кр}. Это проявлялось снижением СКФ_{цист}, по сравнению с базальным показателем СКФ_{кр} в среднем на 33,9% ($p < 0,001$). Такие явления мы связывали с развитием ОДСН. Функция почек по указанной характеристике не изменялась на этом этапе исследования у 88 пациентов (70,4%), а по уровню СКФ_{кр} у 111 (88,8%). Показатель СКФ_{цист} при ОПП был ниже на 34,1% по сравнению с аналогичным значением пациентов с СФП ($p < 0,001$). Эти данные приведены в *табл. 3*.

Также было установлено 14 (11,2%) ОПП по 2 показателям (СКФ_{цист} и СКФ_{кр}). В *табл. 4* показано, как у этих пациентов на фоне характерного изменения уровня цистатина С и СКФ_{цист} наблюдалось снижение СКФ_{кр}, по сравнению с исходным показателем в среднем на 37,2% ($p < 0,001$). Уровень sCr при этом повышался на 53,1%. Значение СКФ_{кр} больных с ОПП было ниже на 36,5%, а sCr выше на 48,9% по сравнению с аналогичными характеристиками пациентов с СФП ($p < 0,001$). Показатели СКФ_{кр} и СКФ_{цист} у больных с ОПП не отличались ($p = 0,214$). Изолированного снижения СКФ_{кр} у пациентов с ОДСН не выявлено.

На 2-м этапе исследования было выявлено 10 (8,0%) случаев восстановления функции почек до базального уровня у больных с ОПП. У 6 (4,8%) восстановились оба ранее измененных показателя и у 4 (3,2%) только СКФ_{цист}, которая была снижена на 1-м этапе без параллельного отклонения СКФ_{кр}. Отдельного восстановления СКФ_{кр} не было. ОПП по 2 показателям сохранялось у 8 (6,4%) пациентов, по СКФ_{цист} у 17 (13,6%). Общее количество ОПП сохранялось с 1-го этапа у 25 (20,0%) исследуемых (*табл. 5*). В это же время зарегистрированы новые случаи отклонения показателей функции почек. В том числе у 15 из 17 исследуемых с ОПП по СКФ_{цист} повысился уровень sCr, они перешли в категорию больных с ОПП по 2 показателям, и всего их стало 23 (18,4%). Снижение СКФ_{кр} при этом, по сравнению с исходным значением, составило 32,9% ($p < 0,001$).

Уровень sCr был выше на 51,7%, чем исходный ($p < 0,001$), и на 46,9%, чем у пациентов

● **Таблица 3.** Сравнительный анализ базальной СКФ_{кр} и СКФ_{цист} на 1-м этапе исследования

● **Table 3.** Comparative analysis of basal GFR_{cr} and GFR_{cyst} levels at the first stage of the study

Показатель	Базальная СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	СКФ _{цист} на 1-м этапе (мл/мин/1,73 м ²)	Цистатин С на 1-м этапе (мг/л)
Пациенты с ХБП С2			
ОПП по СКФ _{цист}	73,0 (67,0; 78,5)	48,5 (46,5; 52,0) p < 0,001	1,75 (1,60; 1,80)
СФП		74,0 (67,5; 78,0) p = 0,749	1,04 (0,97; 1,12)
Пациенты с ХБП С3а			
ОПП по СКФ _{цист}	53,0 (47,5; 55,0)	37,0 (36,5; 40,0) p < 0,001	2,06 (1,87; 2,29)
СФП		53,0 (51,5; 55,0) p = 0,896	1,39 (1,35; 1,44)
Пациенты с ХБП С3б			
ОПП по СКФ _{цист}	39,0 (36,0; 42,0)	25,0 (21,0; 27,0) p < 0,001	2,95 (2,87; 3,21)
СФП		38,5 (35,0; 42,0) p = 0,674	1,94 (1,81; 2,09)
Пациенты с ХБП С4			
ОПП по СКФ _{цист}	27,0 (24,0; 29,0)	17,0 (16,0; 17,0) p < 0,001	3,63 (3,42; 3,81)
СФП		26,5 (23,0; 27,0) p = 0,701	2,63 (2,31; 2,80)

Примечание. p – достоверность различия между исходной СКФ_{кр} и СКФ_{цист} на 1-м этапе исследования.

● **Таблица 5.** Случаи острого повреждения и восстановления функции почек на этапах исследования

● **Table 5.** Cases of acute kidney injury and kidney function recovery during the study stages

ОПП / восстановления на этапе исследования	1-й этап (n / %)	2-й этап (n / %)
ОПП по СКФ _{цист}	23 / 18,4%	5 / 4,0%
ОПП по 2 показателям (СКФ _{цист} + СКФ _{кр})	14 / 11,2%	23 / 18,4%
Общее количество ОПП	37 / 29,6%	28 / 22,4%
Восстановление СКФ _{цист} на 2-м этапе		4 / 3,2%
Восстановление 2 показателей на 2-м этапе (СКФ _{цист} + СКФ _{кр})		6 / 4,8%
Пациенты с СФП	88 / 70,4%	97 / 77,6%

с СФП (p < 0,001). Динамика показателей sCr и СКФ_{кр} на 2-м этапе представлена в табл. 6. Ухудшения СКФ_{кр} на 2-м этапе без параллельного низкого СКФ_{цист} не наблюдалось. Больных с ОПП по СКФ_{цист} осталось 2 (1,6%),

● **Таблица 4.** Сравнительный анализ исходной СКФ_{кр} и СКФ_{кр} на 1-м этапе исследования у пациентов с острым повреждением почек по двум показателям

● **Table 4.** Comparative analysis of baseline GFR_{cr} and GFR_{cr} levels at the first stage of the study in patients with acute kidney injury based on two indicators

Показатель	Базальная СКФ _{кр} (мл/мин/1,73 м ²)	СКФ _{кр} на 1-м этапе (мл/мин/1,73 м ²)	sCr на 1-м этапе (мкмоль/л)
Пациенты с ХБП С2			
ОПП по 2 показателям	73,0 (67,0; 78,5)	40,0 (40,0; 46,0) p < 0,001	126,0 (120,0; 127,0)
СФП		74,0 (72,0; 84,0) p = 0,561	84,5 (78,0; 96,0)
Пациенты с ХБП С3а			
ОПП по 2 показателям	53,0 (47,5; 55,0)	36,0 (35,5; 38,0) p < 0,001	168,0 (145,0; 176,8)
СФП		52,0 (49,0; 53,0) p = 0,679	108,0 (94,5; 114,0)
Пациенты с ХБП С3б			
ОПП по 2 показателям	39,0 (37,0; 42,0)	24,0 (24,0; 28,0) p < 0,001	214,0 (199,0; 232,0)
СФП		40,0 (38,0; 42,0) p = 0,587	139,0 (131,0; 149,0)
Пациенты с ХБП С4			
ОПП по 2 показателям	27,0 (24,0; 29,0)	18,0 (16,0; 18,0) p < 0,001	292,0 (261,0; 299,0)
СФП		26,0 (24,0; 28,0) p = 0,426	188,0 (180,0; 199,0)

Примечание. p – достоверность различия между базальной СКФ_{кр} и СКФ_{кр} на 1-м этапе исследования.

но на 2-м этапе установлены 3 (2,4%) новых случая, и всего их стало 5 (4,0%).

СКФ_{цист} у них, по сравнению с исходным показателем СКФ_{кр}, была снижена на 34,6% (p < 0,001), и на 34,3% по сравнению с аналогичным показателем пациентов с СФП (p < 0,001). Таким образом, общее количество ОПП на 2-м этапе было 28 (22,4%). Пациентов с СФП – 97 (77,6%).

Оценка темпа диуреза показала следующие результаты. Удовлетворительный эффект от проводимой терапии фуросемидом был установлен у 71 (56,8%) пациента с ОДСН. При этом среднее снижение массы тела за период лечения составляло 1,4 (1,2; 1,8) кг/сут. Олигурия зарегистрирована у 23 (18,4 %). В том числе у 16 (12,8%) установлен 1 подобный эпизод, у 4 (3,2%) – 2, у 3 (2,4%) – 3. Это проявлялось низким темпом снижения массы тела, медиана которого в эти дни составляла 0,5 (0,3; 0,6) кг/сут. Полиурия в процессе терапии ОДСН установлена у 31 (24,8%) больного. Полиурия в течение 1 сут.

● **Таблица 6.** Динамика sCr у пациентов с острым повреждением почек по двум показателям, установленным на 2-м этапе исследования

● **Table 6.** Changes in sCr levels in patients with acute kidney injury based on two indicators identified at the second stage of the study

Показатель	Базальный	1-й этап	2-й этап
Пациенты с ХБП С2			
sCr (мкмоль/л)	82,0 (72,0; 90,0)	84,5 (78,0; 96,0) p = 0,297	121,5 (119,0; 129,0) p < 0,001
СКФ ^{кр} (мл/мин/1,73 м²)	73,0 (67,0; 78,5)	74,0 (72,0; 84,0) P = 0,537	47,5 (47,0; 50,0) p < 0,001
СКФ ^{цист} (мл/мин/1,73 м²)		48,5 (46,5; 52,0) p < 0,001	50,0 (47,0; 56,0) p < 0,001
Пациенты с ХБП С3а			
sCr (мкмоль/л)	110,0 (96,0; 116,5)	108,0 (94,5; 114,0) p = 0,624	165,8 (138,0; 170,0) p < 0,001
СКФ ^{кр} (мл/мин/1,73 м²)	53,0 (47,5; 55,0)	52,0 (49,0; 53,0) p = 0,428	34,0 (33,0; 41,0) p < 0,001
СКФ ^{цист} (мл/мин/1,73 м²)		37,0 (36,5; 40,0) p < 0,001	36,5 (35,0; 39,5) p < 0,001
Пациенты с ХБП С3б			
sCr (мкмоль/л)	138,0 (129,0; 145,0)	139,0 (131,0; 149,0) p = 0,335	212,0 (191,0; 217,0) p < 0,001
СКФ ^{кр} (мл/мин/1,73 м²)	39,0 (36,0; 42,0)	40,0 (38,0; 42,0) p = 0,674	25,0 (25,0; 28,0) p < 0,001
СКФ ^{цист} (мл/мин/1,73 м²)		25,0 (21,0; 27,0) p < 0,001	24,0 (23,5; 28,0) p < 0,001
Пациенты с ХБП С4			
sCr (мкмоль/л)	191,0 (179,0; 228,0)	188,0 (180,0; 199,0) p = 0,511	297,0 (275,0; 300,0) p < 0,001
СКФ ^{кр} (мл/мин/1,73 м²)	27,0 (24,0; 29,0)	26,0 (24,0; 28,0) p = 0,803	19,0 (17,0; 19,0) p < 0,001
СКФ ^{цист} (мл/мин/1,73 м²)		18,0 (16,0; 18,0) p = 0,003	19,0 (17,0; 19,0) p < 0,001

Примечание. p – достоверность различия между показателем на этапах исследования и исходным показателем.

наблюдалась у 18 (14,4%) пациентов, в течение 2 сут. у 11 (8,8%), в течение 3 сут. у 2 (1,6%). Медиана снижения массы тела при этом составляла 3,9 (3,5; 4,1) кг/сут. Таким образом, установлено, что у 43,2% больных в ходе терапии наблюдались эпизоды неудовлетворительного темпа диуреза.

Изучение уровня натрия плазмы показало следующие результаты. Догоспитальная гипонатриемия с показателем натрия плазмы $130,6 \pm 1,9$ ммоль/л была установлена у 22 (17,6%) пациентов при поступлении в стационар. В 16 (12,8%) случаях – легкой степени тяжести и в 6 (4,8%) – умеренной. На 5-е сут. госпитализации гипонатриемия выявлена у 25 (20,0%) больных ($131,3 \pm 2,4$ ммоль/л).

Среди них новых случаев (госпитальная гипонатриемия) выявлено – 11 (8,8%), гипонатриемии, сохранившейся с догоспитального этапа, – 14 (11,2%). Догоспитальные нарушения электролитного баланса на 5-е сут. имели следующую динамику: у 8 пациентов (6,4%) наблюдалось восстановление уровня натриемии. Прогрессирование догоспитальной гипонатриемии с показателей легкой степени тяжести до умеренной степени установлено у 4 (3,2 %) больных. У 9 (7,2 %) из этой категории пациентов – изменений не выявлено. У них зарегистрирована легкая степень тяжести гипонатриемии с показателем натрия плазмы – $131,6 \pm 0,8$ ммоль/л. Положительная динамика без восстановления нормального уровня натриемии определена у 1 (1,7 %) пациента, в этом случае умеренная гипонатриемия перешла в легкую. Всего случаев догоспитального нарушения уровня электролита в плазме умеренной степени тяжести, с показателем $127,4 \pm 0,9$ ммоль/л, на 5-е сут. определено – 5 (8,4%). На 10-е сут. низкий уровень натриемии установлен у 31 (31,7%) пациента. Новых госпитальных нарушений баланса этого электролита выявлено – 11 (8,8%), с предыдущего этапа госпитальная гипонатриемия сохранилась у 9 больных. Уровень натриемии при этом составил $131,9 \pm 1,6$ ммоль/л. Догоспитальные нарушения уровня натрия имели следующую динамику: число снизилось до 11 (8,8%), т. к. у 3 (2,4%) пациентов произошло восстановление до нормального уровня натрия. Догоспитальная гипонатриемия была зарегистрирована на уровне легкой степени тяжести, с показателем $132,1 \pm 1,1$ ммоль/л, поскольку у всех пациентов с ранее выявленной умеренной степенью тяжести наблюдалась положительная динамика. Таким образом, у 31 пациента на 10-е сут. установлена гипонатриемия (общее число гипонатриемии). Нарушения баланса натрия в это время не было у 94 (75,2%) пациентов. Уровень электролита в плазме составил $141,7 \pm 3,8$ ммоль/л.

Таким образом, на завершающей стадии терапии ОДСН у 22,4% исследуемых определялось ОПП либо по динамике уровня цистатина С сыворотки при неизменном уровне sCr (4,0% больных), либо по динамике 2 показателей sCr и цистатина С (18,4% больных). В это же время у 24,8% пациентов выявлен пониженный уровень натрия плазмы. Догоспитальные нарушения сохранялись у 8,8%, госпитальные развивались у 16,0%. Также было установлено 43,2% больных, у которых за весь период терапии наблюдались эпизоды неудовлетворительного темпа диуреза на фоне его стимуляции. В том числе у 18,4% – эпизоды олигурии, у 24,8% – полиурии.

Анализ связи эффекта диуретической терапии с состоянием функции почек показал следующие результаты (табл. 7). Было установлено, что у 69,1% пациентов с СФП и у 14,3% с ОПП (по 2 показателям + СКФ_{цист}) скорость снижения массы тела за 1-е сут. укладывалась в целевые показатели. Количество удовлетворительных эффектов терапии фуросемидом в зависимости от состояния почек имело статистически значимые различия (p < 0,001). Такие же различия выявлены по числу олигурий и по общему количеству неудовлетворительных

эффектов. Случаев олигурии при ОПП определено в 2,9 раза больше, чем при СФП ($p = 0,047$). Общее количество неудовлетворительных эффектов развивалось у пациентов с ОПП в 2,8 раза чаще, чем при СФП ($p = 0,014$). Статистически значимых отличий по числу полиурий у больных с ОПП и СФП не выявлено. Установлены относительный риск развития неудовлетворительных эффектов терапии диуретиками у больных с ОПП ($RR = 2,77$; ДИ 1,99–3,87), сильная связь между этими явлениями (нормированное значение коэффициента Пирсона 0,52) и значимость ОПП в этих явлениях (хи-квадрат равен 24,39 с уровнем значимости $< 0,001$).

Оценка связи гипонатриемии с ОПП на этапе завершения терапии ОДСН показала следующие результаты. У пациентов с ОПП нарушение баланса натрия встречается в 4,2 раза чаще, чем при СФП ($p < 0,003$). Эти данные приведены в *табл. 8*. Установлены относительный риск сохранения гипонатриемии на этапе завершения терапии ОДСН у больных с ОПП ($RR = 4,21$; ДИ 2,38–7,41), сильная связь между этими явлениями (нормированное значение коэффициента Пирсона 0,59) и значимость ОПП в сохранении гипонатриемии (хи-квадрат равен 29,87 с уровнем значимости $< 0,001$).

Проведен анализ зависимости сохранения гипонатриемии на этапе завершения терапии ОДСН от наличия эпизодов неудовлетворительного темпа диуреза. Гипонатриемия регистрировалась у пациентов с наличием таких эпизодов в 44,4% случаев, а при их отсутствии – в 9,9% случаев. Установлены относительный риск сохранения гипонатриемии на этапе завершения терапии ОДСН у больных с эпизодами неудовлетворительного

темпа диуреза ($RR = 4,95$; ДИ 2,30–10,67), сильная связь между этими явлениями (нормированное значение коэффициента Пирсона 0,52) и значимость таких эпизодов в сохранении гипонатриемии (хи-квадрат равен 19,67 с уровнем значимости $< 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка состояния функции почек у больных ОДСН 2 способами позволила диагностировать большее число ОПП. Это произошло благодаря исследованию цистатина С сыворотки, уровень которого повышается параллельно с развитием осложнения, в отличие от традиционного показателя sCr. Последний реагировал на развитие ОПП у большинства пациентов с задержкой на несколько суток. Учитывая, что динамику уровня цистатина С невозможно оценить при поступлении в стационар в связи с отсутствием данных о его базальном уровне, расчет показателя СКФ_{цист} и сравнение его с базальной СКФ_{кр}, полученной из медицинской документации больного, позволили решить эту проблему. Было обнаружено снижение СКФ_{цист} у 18,4% при наличии неизменной СКФ_{кр} (ОПП по СКФ_{цист}) и у 11,2% на фоне пониженной СКФ_{кр} (ОПП по 2 показателям). Таким образом, при использовании 2 способов диагностики было установлено в 2,6 раза больше случаев ОПП, чем при изучении традиционного sCr. На 2-м этапе исследования соотношение ОПП по СКФ_{цист} / ОПП по 2 показателям изменилось и стало соответственно 4,0 / 18,4%. Это произошло за счет повышения уровня sCr и снижения СКФ_{кр} у большинства пациентов с ранее сниженной СКФ_{цист}, что привело

● **Таблица 7.** Взаимосвязь эффектов терапии диуретиками с состоянием функции почек у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности

● **Table 7.** The relationship between the effects of diuretic therapy and the renal function status in patients with acute decompensated heart failure

Состояние функции почек	Эффект терапии			
	Пациенты с олигурией (n / %)	Пациенты с полиурией (n / %)	Общее число неудовлетвор. эффектов (n / %)	Пациенты с удовл. эффектом (n / %)
Общее количество ОПП (n = 28)	12 / 33,6%	12 / 42,9%	24 / 85,7%	4 / 14,3%
СФП (n = 97)	11 / 11,3%	19 / 19,6%	30 / 30,9%	67 / 69,1%
p	0,047	0,073	0,014	<0,001

Примечание. p – достоверность различий эффектов терапии диуретиками в зависимости от состояния функции почек.

● **Таблица 8.** Взаимосвязь гипонатриемии с состоянием функции почек у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности на 10-е сут.

● **Table 8.** The relationship between hyponatremia and the renal function status in patients with acute decompensated heart failure on day 10

Состояние функции почек	Эффект терапии		
	Пациенты с догоспитальной гипонатриемией (n / %)	Пациенты с госпитальной гипонатриемией (n / %)	Общее число гипонатриемии (n / %)
Общее количество ОПП (n = 28)	8 / 28,6%	9 / 32,1%	17 / 60,7%
СФП (n = 97)	3 / 3,1%	11 / 11,3%	14 / 14,4%
p	0,013	0,061	0,003

к увеличению числа ОПП по 2 показателям. Новые случаи ОПП (4,0%) проявлялись только снижением СКФ_{цист}. Диагностика большего числа ОПП позволила установить достоверную связь этого осложнения с гипонатриемией. Особенно ярко это проявлялось на этапе поступления в стационар, когда у 28,6% больных с ОПП установлена госпитальная гипонатриемия. В это же время на фоне неосложненной гипонатриемии функции почек такие случаи наблюдались только у 3,1% больных. В случае госпитальной гипонатриемии, которая диагностировалась с 5-х сут. терапии (период когда пациенты получали фуросемид парентерально) доли пациентов с ОПП и СФП составили 32,1 и 11,3% соответственно. Поскольку, по нашему мнению, основная причина госпитальной гипонатриемии в ходе терапии ОДСН связана с механизмом действия петлевых диуретиков (нарушение реабсорбции натрия), которые активно использовались для ликвидации перегрузки жидкостью, это осложнение развилось и у определенного числа больных с СФП. Тем не менее пациентов с госпитальной гипонатриемией на фоне ОПП было в 2,8 раза больше. Это продемонстрировало большую вероятность повышенной потери натрия при использовании фуросемида у данной категории больных. Такие результаты указывают на необходимость дополнительного контроля уровня натриемии в случае выявления ОПП у пациентов с ОДСН в ходе активной терапии петлевыми диуретиками и своевременной коррекции выявленных нарушений электролитного баланса.

Возможность контроля темпа диуреза на фоне парентерального применения фуросемида была выше при СФП. Это проявилось статистически значимо меньшим числом эпизодов олигурии и полиурии у этой категории пациентов (30,9%). При развитии ОПП эпизоды олигурии и полиурии в ходе терапии фуросемидом отмечались

у 85,7% пациентов. Неудовлетворительные эффекты терапии требовали коррекции дозы фуросемида, которая не всегда сразу давала положительный результат. В некоторых случаях увеличение дозы и кратности введения препарата больному с эпизодом олигурии приводило к полиурии и наоборот.

Результаты исследования показали необходимость контроля функции почек у больных ОДСН не только традиционным способом по уровню sCr, но и биомаркерами, позволяющими диагностировать большее число ОПП на ранней стадии. В случае раннего выявления ОПП необходимо дополнительно контролировать темп диуреза и уровень натриемии во время применения петлевых диуретиков в комплексе терапии ОДСН для своевременной коррекции ожидаемых нарушений.

ВЫВОДЫ:

1. Острое повреждение почек установлено у 22,4% больных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности.
2. У больных с ОПП при ОДСН эпизоды неудовлетворительного эффекта терапии диуретиками развиваются в 2,9 раза чаще, чем у пациентов со стабильной функцией почек.
3. У больных с ОПП при ОДСН гипонатриемия на этапе завершения терапии сохраняется в 4,2 раза чаще, чем у пациентов со стабильной функцией почек.
4. Больные с ОПП требуют дополнительного контроля темпа диуреза и уровня натриемии во время применения петлевых диуретиков в комплексе терапии ОДСН для своевременного выявления и коррекции нарушений.

Поступила / Received 05.07.2023

Поступила после рецензирования / Revised 08.08.2023

Принята в печать / Accepted 25.08.2023

Список литературы / References

1. Palazzuoli A, Ruocco G. Heart-Kidney Interactions in Cardiorenal Syndrome Type1. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;25(5):408–417. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2018.08.013>.
2. Насонова СН, Жиров ИВ, Леяхова МВ, Шарф ТВ, Босых ЕГ, Масенко ВП, Терещенко СН. Ранняя диагностика острого почечного повреждения у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. *Терапевтический архив.* 2019;91(4):67–73. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.04.000168>.
Nasonova SN, Zhiron IV, Ledyakhova MV, Sharf TV, Bosykh EG, Masenko VP, Tereshchenko SN. Early diagnosis of acute renal injury in patients with acute decompensation of chronic heart failure. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2019;91(4):67–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.04.000168>.
3. Fan Z, Li Y, Ji H, Jian X. Nomogram Model to Predict Cardiorenal Syndrome Type 1 in Patients with Acute Heart Failure. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43(6):1832–1841. <https://doi.org/10.1159/000495815>.
4. Herzog CA. Congestive Heart Failure and Chronic Kidney Disease: The CardioRenal/NephroCardiology Connection. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(21):2701–2704. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.474>.
5. House AA, Wanner C, Sarnak MJ, Piña IL, McIntyre CW, Komenda P et al. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Disease Participants. *Kidney Int.* 2019;95(6):1304–1317. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.02.022>.
6. Медведева ЕА, Шилыева НВ, Исхаков ЭН, Шукин ЮВ. Кардиоренальный синдром при хронической сердечной недостаточности: патогенез, диагностика, прогноз и возможности терапии. *Российский кардиологический журнал.* 2017;141(1):136–141. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-1-136-141>.
Medvedeva EA, Shilyaeva NV, Iskhakov EN, Schukin YuV. Cardiorenal syndrome in chronic heart failure: pathogenesis, diagnostics, prognosis and opportunities for treatment. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;(1):136–141. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-1-136-141>.
7. Nunez J, Minana G, Santas E, Bertomeu-González V. Cardiorenal Syndrome in Acute Heart Failure: Revisiting Paradigms. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2015;68(5):426–435. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2014.10.016>.
8. Agrawal A, Naranjo M, Kanjanahattakij N, Rangaswami J, Gupta S. Cardiorenal syndrome in heart failure with preserved ejection fraction—an under-recognized clinical entity. *Heart Fail Rev.* 2019;24(4):421–437. <https://doi.org/10.1007/s10741-018-09768-9>.
9. Ostrega M, Gierlotka MJ, Slonka G, Nadziakiewicz P, Gąsior M. Clinical characteristics, treatment, and prognosis of patients with ischemic and nonischemic acute severe heart failure: analysis of data from the COMMIT-AHF registry. *Pol Arch Intern Med.* 2017;127(5):328–335. <https://doi.org/10.20452/pamw.3996>.
10. Nguyen VO, Gadiraju TV, Patel H, Park M, Le Jemtel TH, Jaiswal A. Intra-abdominal hypertension: «an important consideration for diuretic resistance in acute decompensated heart failure». *Clin Cardiol.* 2016;39(1):37–40. <https://doi.org/10.1002/clc.22489>.
11. Jujo K, Saito K, Ishida I, Furuki Y, Kim A, Suzuki Y. Randomized pilot trial comparing tolvaptan with furosemide on renal and neurohumoral effects in acute heart failure. *ESC Heart Fail.* 2016;3(3):177–188. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12088>.
12. Zymlinski R, Biegus J, Sokolski EA, Jankowska W, Banasiak P, Ponikowski P. Validation of transurethral intra-abdominal pressure measurement in acute heart failure. *Pol Arch Intern Med.* 2018;128(6):403–405. <https://doi.org/10.20452/pamw.4290>.
13. Резник ЕВ, Никитин ИГ. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (Часть 1): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы). *Архивъ внутренней медицины.* 2019;(1):5–22. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22>.

- Reznik EV, Nikitin IG. Cardiorenal syndrome in patients with heart failure as a stage of the cardiorenal continuum (Part I): definition, classification, pathogenesis, diagnosis, epidemiology. *Russian Archive of Internal Medicine*. 2019;9(1):5–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22>.
14. Darmon M, Schetz M. What's new in cardiorenal syndrome? *Intensive Care Med*. 2018;44(6):908–910. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5190-0>.
 15. Мареев ЮВ, Мареев ВЮ. Характеристики и лечение пациентов с ХСН, госпитализированных в стационар. *Кардиология*. 2017;57(4S):19–30. Режим доступа: <https://lib.ossn.ru/jour/article/view/299/300>. Mareev YuV, Mareev VYu. Characteristics and treatment of hospitalized patients with CHF. *Kardiologiya*. 2017;57(4S):19–30. (In Russ.) Available at: <https://lib.ossn.ru/jour/article/view/299/300>.
 16. Шляхто ЕВ, Арутюнов ГП, Беленков ЮН, Бойцов СА, Ардашев АВ, Абдуллаев АА и др. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. М.: Медпрактика-М; 2018. 247 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=39219500>.
 17. Romero-González G, Ravassa S, González O, Lorenzo I, Rojas MA, García-Trigo I et al. Burden and challenges of heart failure in patients with chronic kidney disease. A call to action. *Nefrologia*. 2020;40(3):223–236. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2019.10.005>.
 18. Мареев ВЮ, Фомин ИВ, Агеев ФТ, Беграмбекова ЮЛ, Васюк ЮА, Гарганеева АА и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8–158. <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, Begrambekova YuL, Vasyuk YuA, Garganeeva AA 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>.
 19. Hsu S, Bansal N. Updates in the management of heart failure for the chronic kidney disease patient. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019;28(3):262–266. <https://doi.org/10.1097/mnh.0000000000000497>.
 20. Sallick D, John S. Cardiorenal syndrome. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2019;114(5):439–445. <https://doi.org/10.1007/s00063-017-0346-1>.
 21. Chan JSK, Kot TKM, Ng M, Harky A. Continuous Infusion Versus Intermittent Boluses of Furosemide in Acute Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Card Fail*. 2020;26(9):786–793. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2019.11.015>.
 22. Курлыкина НВ, Середина ЕМ, Орлова ЯА. Современные аспекты применения петлевых диуретиков при сердечной недостаточности. *Терапевтический архив*. 2017;89(9):115–119. <https://doi.org/10.17116/terarkh2017899115-119>. Kurlykina NV, Seredenina EM, Orlova YA. Use of loop diuretics in heart failure: Current aspects. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;89(9):115–119. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2017899115-119>.
 23. Costanzo MR. The Cardiorenal Syndrome in Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2020;16(1):81–97. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2019.08.010>.
 24. Hsu S, Bansal N. Updates in the management of heart failure for the chronic kidney disease patient. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019;28(3):262–266. <https://doi.org/10.1097/mnh.0000000000000497>.
 25. Chitturi C, Novak JE. Diuretics in the Management of Cardiorenal Syndrome. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018;25(5):425–433. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2018.08.008>.
 26. Zonoozi S, Ramsay SE, Papacosta O, Lennon LT, Ellins EA, Halcox JPI et al. Chronic kidney disease, cardiovascular risk markers and total mortality in older men: cystatin C versus creatinine. *J Epidemiol Community Health*. 2019;73(7):645–651. <https://doi.org/10.1136/jech-2018-211719>.
 27. Hu J, Xu X, Zhang K, Li Y, Zheng J, Chen W et al. Comparison of estimated glomerular filtration rates in Chinese patients with chronic kidney disease among serum creatinine, cystatin-C and creatinine-cystatin-C-based equations: A retrospective cross-sectional study. *Clin Chim Acta*. 2020;505(6):34–42. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.01.033>.
 28. Luis-Lima S, Escamilla-Cabrera B, Negrín-Mena N, Estupiñán S, Delgado-Mallén P, Marrero-Miranda D et al. Chronic kidney disease staging with cystatin C or creatinine-based formulas: flipping the coin. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(2):287–294. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy086>.
 29. Ватулин НТ, Шевелёв АН, Загоруйко АН. Клиническая и прогностическая значимость гипонатриемии у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. *Архивъ внутренней медицины*. 2018;8(5):372–381. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-5-372-381>. Vatuin NT, Shevelov AN, Zagoruiiko AN. Clinical and prognostic value of hyponatremia in patient with chronic heart failure. *Russian Archive of Internal Medicine*. 2018;8(5):372–381. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-5-372-381>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Давыдов

Написание текста – Е.Л. Арехина

Сбор и обработка материала – Е.Л. Арехина

Редактирование – В.В. Давыдов

Contribution of authors:

Concept of the article – Vladimir V. Davydov

Text development – Ekaterina L. Arechina

Collection and processing of material – Ekaterina L. Arechina

Editing – Vladimir V. Davydov

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Обмен исследовательскими данными: данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Research data sharing: derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval.

Информация об авторах:

Давыдов Владимир Валентинович, д.м.н., доцент, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и клинической фармакологии с курсом дополнительного профессионального образования, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, проспект Ленина, д. 40; 6davv@mail.ru

Арехина Екатерина Леонидовна, заместитель главного врача по лечебной работе, Городская больница № 8; 656010, Россия, Барнаул, ул. Петра Сухова, д. 13; arehina_katerina@mail.ru

Information about authors:

Vladimir V. Davydov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Clinical Pharmacology with the Course of Additional Professional Education; Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia; 6davv@mail.ru
Ekaterina L. Arechina, Deputy Chief Physician for Medical Work; City Clinical Hospital No 8; 13, Petr Sukhov St., Barnaul, 656010, Russia; arehina_katerina@mail.ru

Антикоагулянтная терапия апиксабаном на основе фармакогенетического подхода: курс на безопасность

Л.В. Федина^{1,2✉}, fedina201368@gmail.com, И.Н. Сычев^{1,2}, Н.П. Денисенко³, Ш.П. Абдуллаев³, К.Б. Мирзаев¹, Д.А. Сычев¹

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

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

³ Научно-исследовательский центр Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 125284, Россия, Москва, Боткинский проезд, д. 7, корп. 2

Резюме

В течение последних 60 лет антагонисты витамина К (АВК) были основными препаратами, используемыми для длительной пероральной антикоагулянтной терапии. В связи со значительными ограничениями АВК за последнее десятилетие были созданы пероральные антикоагулянты прямого действия (ПОАК). ПОАК имеют предсказуемый фармакокинетический профиль и лишены недостатков, присущих антагонистам витамина К. Аликсабан – пероральный антикоагулянт прямого действия, ингибитор фактора Ха, применяемый для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) и тромбозами глубоких вен. Несмотря на использование рекомендованных дозировок, у некоторых пациентов все еще могут наблюдаться кровотечения или отсутствие нужного антикоагулянтного эффекта. С учетом этого крайне важно изучить новые возможности применения прямых оральных антикоагулянтов и спрогнозировать их дозировку при применении в монотерапии или в комбинации с другими препаратами. Кроме того, недавние исследования документально подтвердили индивидуальную вариабельность уровней ПОАК в плазме. Фармакогенетика ПОАК – относительно новая область исследований. Необходимо понять роль фармакогенетики в адаптации антикоагулянтной терапии в соответствии с генетическими особенностями пациента. В этом научном обзоре актуальных данных мы детально описываем особенности фармакокинетики и фармакогенетики апиксабана, а также новые данные, касающиеся клинических характеристик, которые определяют необходимую дозировку и риск побочных лекарственных реакций (НЛР). Ведь полученные к настоящему времени результаты фундаментальных и клинических исследований, безусловно, свидетельствуют о неоспоримом влиянии изменений генома на фармакокинетику ПОАК.

Ключевые слова: ПОАК, фармакогенетика, фармакокинетика, персонализированная медицина, фибрилляция предсердий, тромбоз глубоких вен

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

Для цитирования: Федина ЛВ, Сычев ИН, Денисенко НП, Абдуллаев ШП, Мирзаев КБ, Сычев ДА. Антикоагулянтная терапия апиксабаном на основе фармакогенетического подхода: курс на безопасность. *Медицинский совет*. 2023;17(16):171–177. <https://doi.org/10.21518/ms2023-332>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Anticoagulant therapy with apixaban based on a pharmacogenetic approach: a course to safety

Ludmila V. Fedina^{1,2✉}, fedina201368@gmail.com, Igor N. Sychev^{1,2}, Natalia P. Denisenko³, Sherzod P. Abdullaev³, Karin B. Mirzaev¹, Dmitry A. Sychev¹

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

² Yudin City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department; 4, Kolomensky Passages, Moscow, 115446, Russia

³ Research Center of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 7, Bldg. 2, Botkinsky Proezd, Moscow, 125284, Russia

Abstract

For the past 60 years, vitamin K antagonists (VKAs) have been the main drugs used for long-term oral anticoagulant therapy. Because of the significant limitations of AVCs, direct-acting oral anticoagulants (DOAKs) have been developed over the past decade. DOAKs have a predictable pharmacokinetic profile and lack the disadvantages of vitamin K antagonists. Apixaban is an oral direct-acting factor Xa inhibitor used for the prevention of thromboembolic complications in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) and deep vein thrombosis. Despite the use of recommended dosages, some patients may still experience bleeding or lack the desired anticoagulant effect. With this in mind, it is critical to explore new uses for direct oral anticoagulants and to predict their dosage when used in monotherapy or in combination with other drugs. In addition, recent studies have documented individual variability in plasma POAC levels. DOAC pharmacogenetics is a relatively new area of research. There is a need to understand the role of pharmacogenetics in adapting anticoagulant therapy according to

a patient's genetic characteristics. In this scientific review of current data, we detail the pharmacokinetics and pharmacogenetics of apixaban as well as new data concerning the clinical characteristics that predetermine the necessary dosage and risk of adverse drug reactions (ADRs). Indeed, the results obtained to date from basic and clinical studies certainly indicate an undeniable influence of genomic changes on the pharmacokinetics of POACs.

Keywords: DOAC, pharmacogenetics, pharmacokinetics, personalized medicine, atrial fibrillation, deep vein thrombosis

Acknowledgments. The work was supported by Russian Science Foundation Grant No. 22-15-00251 – Personalized Use of Direct Oral Anticoagulants Based on the Pharmacogenomic Approach.

For citation: Fedina LV, Sychev IN, Denisenko NP, Abdullaev SP, Mirzaev KB, Sychev DA. Anticoagulant therapy with apixaban based on a pharmacogenetic approach: a course to safety. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(16):171–177. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-332>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Антикоагулянты играют важную роль в снижении осложнений и смертности, связанных с тромбозом и тромбоэмболическими заболеваниями, и за последние несколько лет антикоагулянтная терапия постепенно пополнялась многочисленными новыми возможностями [1]. В течение последних 60 лет антагонисты витамина К (АВК) были основными препаратами, используемыми для длительной пероральной антикоагулянтной терапии, хотя они имеют много ограничений, таких как узкий терапевтический диапазон, значительный процент геморрагических осложнений, межлекарственные и пищевые взаимодействия и необходимость частого контроля лабораторных показателей [2]. В связи со значительными ограничениями АВК за последнее десятилетие были созданы пероральные антикоагулянты прямого действия (ПОАК), которые были способны блокировать отдельные и специфические этапы коагуляционного каскада, в частности тромбин (фактор IIa) или фактор Стюарта (Ха), участвующие в конечном общем пути коагуляционного каскада [3, 4].

ПОАК имеют предсказуемый фармакокинетический профиль и лишены недостатков, присущих антагонистам витамина К [5]. Кроме того, завершённые рандомизированные исследования III фазы у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), тромбозом глубоких вен (ТГВ) и легочной эмболией показали, что ПОАК были столь же эффективными, а в некоторых случаях и превосходили варфарин по общему профилю безопасности, постоянно снижая частоту клинически значимых кровотечений [6–8]. Последующий метаанализ подтвердил эти выводы и показал, что прямые пероральные антикоагулянты ассоциируются со значительным общим относительным снижением риска крупных кровотечений на 39% [9]. Но несмотря на многочисленные преимущества, кровотечения и тромбозомболические события остаются серьёзной проблемой при использовании ПОАК [10, 11].

Необходимо понимать, что фармакологический ответ на ПОАК у разных пациентов зависит от ряда факторов, например возраста, расы, пола, наличия вредных привычек, сопутствующих заболеваний, и совместного применения с другими препаратами [12]. Также необходимо учитывать и фармакогенетические особенности человека, которые могут повлиять на эффективность и безопасность

применения ПОАК [5]. В настоящее время появляются работы, показывающие значение генетических особенностей пациентов в отношении метаболизма пероральных антикоагулянтов¹ [1].

В данном обзоре речь пойдет об аспектах эффективной и безопасной антикоагулянтной терапии апиксабаном на основе такой клинко-фармакологической технологии персонализированной медицины, как фармакогенетическое тестирование.

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ФАРМАКОДИНАМИКИ АПИКСАБАНА

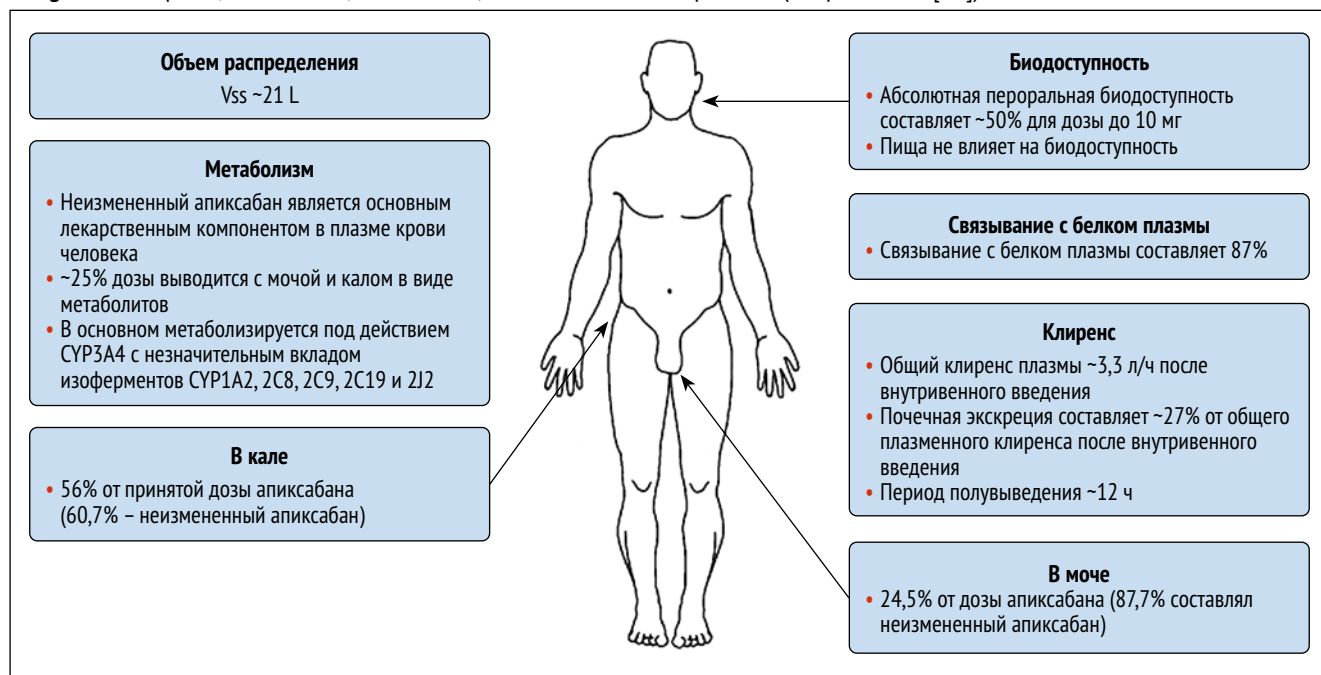
Для обеспечения эффективной и безопасной антикоагулянтной терапии важно понимать особенности фармакокинетики и фармакодинамики апиксабана. Апиксабан является мощным, прямым, пероральным, обратимым и высокоселективным ингибитором Ха-фактора (константа ингибирования = 0,08 нМ [0,037 нг/мл] при 25 °С), которому не требуется антитромбин III для антитромботической активности [13]. Апиксабан ингибирует свободный и связанный с тромбом Ха-фактор, а также активность протромбиназы, которая ингибирует рост тромба [14]. Ингибируя Ха-фактор, апиксабан снижает образование тромбина и тромбов. Он не оказывает прямого влияния на агрегацию тромбоцитов, но косвенно ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином [15]. Общая информация об абсорбции, распределении, метаболизме и выведении апиксабана показана на рисунке.

Метаболические пути апиксабана включают О-деметилирование, гидроксилирование и сульфатирование гидроксильированного о-деметил-апиксабана [16]. Фермент, ответственный за сульфатирование о-деметил-апиксабана, SULT1A1 более эффективен, чем SULT1A2, в сульфатировании о-деметил-апиксабана. О-деметил-апиксабан – наиболее известный метаболит, и на его долю приходится 25% расчетного количества активного апиксабана [17]. Важно знать, что о-деметил-апиксабан сульфат не обладает ингибирующей активностью в отношении фактора Ха, что может способствовать антикоагулянтной эффективности апиксабана [17]. Однако в основном апиксабан метаболизируется семейством цитохромов P450 в печени CYP3A4/5 с незначительным вкладом

¹ PharmGKB. Available at: <https://www.pharmgkb.org>.

● **Рисунок.** Абсорбция, распределение, метаболизм и выведение апиксабана (адапт. по [18])

● **Figure.** Absorption, distribution, metabolism, and elimination of apixaban (adapted from [18])



других изоферментов CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2J2 [18]. Кроме того, все ПОАК, в т. ч. и апиксабан, являются субстратами Р-гликопротеина (ABCB1) [18]. Этот мембранный белок транспортирует многие лекарственные средства [18].

БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ АПИКСАБАНОМ И ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА НЕЕ

Кровотечения, связанные с применением антикоагулянтов в структуре нежелательных реакций, являются самыми частыми причинами смерти и госпитализаций пациентов во всем мире. Помимо этого, антикоагулянты занимают первое место по причинам обращения за неотложной помощью в связи с НПР и второе место после инсулина по частоте повторных госпитализаций, связанных с НПР [19]. Антикоагулянты относятся к одной из пяти основных групп лекарств, связанных с развитием НПР и безопасностью пациентов; на их долю приходится 32% НПР, регистрируемых в клинических больницах США, что вдвое больше, чем для других групп ЛС [20]. Институт безопасной лекарственной практики (ISMP) включил антикоагулянты в список лекарственных препаратов высокого риска из-за значительной частоты угрожающих жизни кровотечений или тромбозов, особенно если в медицинской организации не обеспечена безопасность их применения².

Данные субанализов многоцентровых РКИ показывают, что высокие концентрации ПОАК в плазме коррелируют с большей частотой НПР в виде кровотечений [21–23]. И наоборот, существуют наблюдательные исследования, выявившие связь между низкими плазменными уровнями ПОАК, которые измеряли в первый месяц лечения,

и возникновением тромбоэмболических осложнений [24]. Следует отметить, что согласно клиническим рекомендациям рутинный лабораторный контроль антикоагулянтного эффекта ПОАК или определение плазменных концентраций не рекомендовано, поскольку до сегодняшнего дня не было определено никаких терапевтических диапазонов для антикоагулянтов [25]. Однако в одном из исследований были получены результаты, свидетельствующие о повышении безопасности антикоагулянтной терапии при проведении мониторинга пиковой и остаточной равновесных концентраций дабигатрана [26].

Но также необходимо понимать, что фармакологический ответ на ПОАК у разных пациентов зависит от множества факторов [12].

Было изучено влияние пола на концентрацию апиксабана в плазме крови – оказалось, что действие апиксабана у женщин было на 18% более продолжительным, чем у мужчин. При этом у пациентов старше 65 лет вне зависимости от пола отмечались более высокие значения концентрации препарата в крови (среднее значение AUC было на 32% выше, чем у более молодых пациентов) [27]. Также обращает на себя внимание то, что у пациентов с массой тела более 120 кг отмечается снижение концентрации апиксабана на 30% по сравнению с пациентами с массой тела от 65 до 85 кг. А при массе тела менее 50 кг концентрация апиксабана была выше на 30% по сравнению с пациентами со средней массой тела [28]. Кроме того, по сравнению с пациентами с нормальным весом период полувыведения апиксабана был на 3 ч короче в группе с высоким весом и на 4 ч дольше в группе с низким весом. С учетом того, что почечная экскреция апиксабана составляет около 27% от общего клиренса, вероятно, наличие тяжелой почечной недостаточности может

² ISMP. Available at: <https://www.ismp.org>.

оказать незначительное влияние на фармакокинетику препарата. M. Chang изучил фармакокинетику апиксабана у пациентов как с нормальной функцией почек, так и с тяжелой почечной недостаточностью [29].

Учитывая, что пациенты с ПОАК часто старше и имеют множественные сопутствующие заболевания, широко распространена полипрагмазия [30]. Лекарственные взаимодействия с участием ПОАК вносят важный вклад в повышенный риск кровотечения [30]. Поскольку апиксабан является субстратом для P-гр и CYP3A4, прием апиксабана вместе с сильными ингибиторами P-гр или CYP3A4 может увеличить его концентрацию в плазме в среднем в два раза и привести к нежелательным кровотечениям, в то время как прием с индукторами P-гр или CYP3A4 может уменьшить его эффективность и концентрацию в плазме [31]. Например, фармакокинетический анализ сообщает о значительном снижении (AUC_{∞}) при приеме рифампицина, который является комбинированным индуктором P-гр и сильным индуктором CYP3A4 [32]. Снижение экспозиции препарата может привести к повышению риска тромботических осложнений и снижению эффективности апиксабана. И наоборот, ингибиторы P-гр и сильные ингибиторы CYP3A4 повышают максимальную концентрацию (C_{max}) и AUC_{∞} , что повышает риск кровотечения [33, 34]. Однако этот эффект менее выражен при использовании ингибиторов P-гр, которые лишь умеренно ингибируют CYP3A4 [33]. Поэтому на данный момент существует мнение, что взаимодействие с CYP3A4 может оказывать большее влияние на метаболизм апиксабана, чем взаимодействие с P-гр [33, 35]. Обширные фармакокинетические исследования, подробно описывающие влияние сильных ингибиторов и индукторов на концентрацию ПОАК в плазме крови вне здоровых контрольных групп, отсутствуют [36]. Одно ретроспективное исследование, в котором изучалась безопасность кларитромицина (сильного ингибитора CYP3A4 и P-гр) по сравнению с азитромицином (ингибитором P-гр) для пациентов, принимающих ПОАК, включая апиксабан, обнаружило, что кларитромицин ассоциируется с более высокой частотой госпитализации в связи с большим кровотечением [37]. Апостериорный анализ исследования ARISTOTLE оценил влияние лекарственных взаимодействий на безопасность и эффективность антикоагулянтной терапии апиксабаном [38]. Умеренные ингибиторы CYP3A4 и P-гр составляли большинство лекарственных взаимодействий с апиксабаном, и различий в исходах не было обнаружено по сравнению с пациентами, не принимающими потенциально взаимодействующие препараты [38]. Экспертами рекомендуется избегать сочетания апиксабана с сильными ингибиторами CYP3A4 и P-гр [36].

Однако необходимо учитывать и фармакогенетические характеристики человека, которые могут повлиять на эффективность и безопасность использования ПОАК, в т. ч. апиксабана. В настоящее время появляются работы, показывающие значение генетических особенностей пациентов в отношении метаболизма пероральных антикоагулянтов.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОДХОДА ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ПРОФИЛЯ БЕЗОПАСНОСТИ АПИКСАБАНА

Знание фармакокинетических процессов ПОАК позволяет выделить гены-кандидаты для оценки взаимосвязи носительства конкретных аллельных вариантов генов с риском НЛР на фоне терапии, и прежде всего кровотечений [31].

С учетом этого полиморфизмы генов, кодирующих ферменты биотрансформации CYP3A4 * 22, CYP3A5 * 3 и белки-переносчики ABCB1 rs1045642 (3435C > T) и rs4148738, могут оказать влияние на активность соответствующих кодируемых соединений и повлиять на безопасность и эффективность апиксабана [31]. Крупных исследований в этом поле на данный момент существенно не хватает [39].

Наиболее изучена роль нефункционального аллеля G (rs776746) гена CYP3A5. В то же время у гетерозиготных носителей (генотип AG) метаболизм апиксабана умеренно снижен из-за носительства одного нефункционального аллеля G, а у гетерозиготных носителей (CYP3A5 * 3, генотип GG) изофермент CYP3A5 не экспрессируется. Это является фактором риска развития нежелательных реакций, в частности кровотечений, при приеме апиксабана [40]. S. Ueshim обнаружил, что пациенты с ФП и гомозиготным генотипом TT (rs77674) гена CYP3A5 могли иметь пониженные концентрации апиксабана в крови по сравнению с пациентами с генотипами CC и CT. Следовательно, носительство аллеля T может быть связано с повышенным клиренсом апиксабана [40]. Однако это исследование проводилось на азиатской популяции пациентов, что не позволяет экстраполировать результаты на другие расовые и этнические группы. В другом, более крупном исследовании, в котором проанализировали данные пациентов, участвовавших в третьей фазе крупного клинического исследования апиксабана (ARISTOTLE), авторы не повторили результаты исследования S. Ueshima [41]. Эти расхождения, вероятно, можно объяснить более надежными оценками воздействия апиксабана, большим размером выборки и достаточно мощным исследованием. Исследование ARISTOTLE было завершено в 2011 г. и включено в заявку на регистрацию препарата ELIQUIS (апиксабан) [8]. Пациенты в этом испытании (n = 18 201) были взрослыми людьми с ФП, рандомизированными для лечения апиксабаном или варфарином, и наблюдались в среднем 1,8 года [8]. Данные сканирования всего генома и клинические исходы (большие кровотечения, клинически значимые незначительные кровотечения и инсульт или системная эмболия) были доступны для 2 800 пациентов, получавших апиксабан, из которых 1 325 также имели фармакокинетические данные [41].

Наивысший риск развития апиксабан-индуцированных НЛР, вызванных замедлением метаболизма препарата в печени, особенно при сочетании с препаратами-ингибиторами изофермента CYP3A5, у гомозиготных носителей нефункциональных аллелей CYP3A5 * 2 (rs28365083),


CYP3A5 * 3 (rs776746), CYP3A5 * 6 (rs10264272), CYP3A5 * 7 (rs41303343), CYP3A5 * 8 (rs55817950), CYP3A5 * 9 (rs28383479), CYP3A5 * 10 или CYP3A512 * 379854 * rs4, CYP3A5 * 3D (rs56244447), CYP3A5 * 3F (rs28365085), CYP3A53705C > T (H30Y) (rs28383468), CYP3A57298C > A (S100Y) (rs41279857). Среди них наиболее распространен нефункциональный аллель CYP3A5 * 3 (rs776746). Что касается фенотипов – пациенты являются экспрессорами CYP3A5, если они несут хотя бы один аллель CYP3A5 * 1, и неэкспрессорами, если нет. Следует отметить, что частота носительства гена CYP3A5 существенно различается в зависимости от этнической принадлежности пациентов. Например, большинство европейцев не являются экспрессорами, в то время как многие люди африканского происхождения являются экспрессорами CYP3A5 [42]. Более высокие концентрации активного компонента препаратов, метаболизируемых с участием изофермента CYP3A5, в плазме крови выше у неэкспрессоров CYP3A5 по сравнению с экспрессорами [43]. Однако в исследовании А. Крюкова не было найдено статистически значимых ассоциаций между фармакокинетикой апиксабана и полиморфизмом гена CYP3A5 rs776746 [44]. Тем не менее дозирование апиксабана следует проводить с осторожностью и мониторировать нежелательные побочные реакции у пациентов, не экспрессирующих CYP3A5 (гомозиготных носителей вышеуказанных нефункциональных аллелей).

ABCB1 rs4148738, кодирующий Р-gp, в значительной степени связан с вариабельностью пиковых уровней апиксабана. В частности, в исследовании С. Dimatteo генотип rs4148738 AA имел более высокие пиковые концентрации апиксабана по сравнению с носителями аллеля G [45]. В исследовании, проведенном финскими исследователями, было выявлено, что полиморфизм ABCB1 (rs4148738) ассоциирован с более низким риском развития кровотечений у пациентов, принимающих апиксабан [46]. В исследовании А. Крюкова не было показано

значимой связи ABCB1 (rs1045642 и rs4148738) с фармакокинетикой апиксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий и инсультом [44]. Однако, возможно, это связано с ограничением исследования – оно было проведено на выборке из 17 российских пациентов.

Носительство низкофункциональных аллелей CYP1A2 * 1C (rs2069514), CYP1A2 * 1K -729C>T (rs12720461), CYP1A2 * 1K -739T > G (rs2069526), CYP1A2 * 3 (rs56276452), CYP1A2 * 3 (rs56276452), CYP1A2 * rs (rs56276452), CYP1A2 (rs56276452), CYP1A2 * (rs56276452), CYP1A2 * (rs56276452) * 4A (rs28399424) гена CYP1A2 приводит к снижению активности изофермента CYP1A2. Это может иметь клиническое значение при длительной терапии апиксабаном у гомозиготных носителей низко- или нефункциональных аллелей гена CYP3A5 из-за кумулятивного риска и нарушения вспомогательного пути метаболизма апиксабана в печени с участием изофермента CYP1A2 [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты фундаментальных и клинических исследований ПОАК, в т. ч. и апиксабана, проведенных на сегодняшний день, указывают на неоспоримое влияние изменений генома на фармакокинетику ПОАК, но вопрос о подборе дозы препарата в зависимости от результатов фармакогенетического тестирования остается открытым. С учетом этого для оптимизации клинической эффективности и максимальной безопасности современной антикоагулянтной терапии необходим системный индивидуальный подход на основе фармакокинетических исследований и фармакогенетического тестирования, которые позволяют прогнозировать и профилактировать развитие геморрагических осложнений у пациентов, принимающих ПОАК. 

Поступила / Received 05.06.2023

Поступила после рецензирования / Revised 30.08.2023

Принята в печать / Accepted 05.09.2023

Список литературы / References

1. Palmirotta R. Direct Oral Anticoagulants (DOAC): Are We Ready for a Pharmacogenetic Approach? *J Pers Med*. 2021;12(1):17. <https://doi.org/10.3390/jpm12010017>.
2. Duarte JD, Cavallari LH. Pharmacogenetics to Guide Cardiovascular Drug Therapy. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(9):649–665. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00549-w>.
3. Ragia G, Manolopoulos VG. Pharmacogenomics of Anticoagulation Therapy: The Last 10 Years. *Pharmacogenomics*. 2019;20(16):1113–1117. <https://doi.org/10.2217/pgs-2019-0149>.
4. Camm AJ, Fox KAA, Virdone S, Bassand JP, Fitzmaurice DA, Berchuck SI et al; GARFIELD-AF investigators. Comparative Effectiveness of Oral Anticoagulants in Everyday Practice. *Heart*. 2021;107(12):962–970. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-318420>.
5. Shnyder NA, Petrova MM, Shesternya PA, Savinova AV, Bochanova EN, Zimnitskaya OV et al. Using Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants to Predict Changes in Their Pharmacokinetics and the Risk of Adverse Drug Reactions. *Biomedicines*. 2021;9(5):451. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9050451>.
6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139–1151. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>.
7. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883–891. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>.
8. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981–992. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>.
9. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*. 2014;124(12):1968–1975. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-04-571232>.
10. Geller AI, Shehab N, Lovegrove MC, Rose KO, Weidle NJ, Goring SK, Budnitz DS. Emergency Visits for Oral Anticoagulant Bleeding. *J Gen Intern Med*. 2020;35(1):371–373. <https://doi.org/10.1007/s11606-019-05391-y>.
11. Shehab N, Lovegrove MC, Geller AI, Rose KO, Weidle NJ, Budnitz DS. US Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events, 2013–2014. *JAMA*. 2016;316(20):2115–2125. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.16201>.
12. Скрипка АИ, Когай ВВ, Листратов АИ, Соколова АА, Напалков ДА, Фомин ВВ. Персонализированный подход к назначению прямых оральных антикоагулянтов: от теории к практике. *Терапевтический архив*. 2019;91(7):111–120. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.07.000045>.
13. Skripka AI, Kogay VV, Listratov AI, Sokolova AA, Napalkov DA, Fomin VV. Personalized approach for direct oral anticoagulant prescription: from theory to practice. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2019;91(7):111–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.07.000045>.
14. Luetzgen JM, Knabb RM, He K, Pinto DJ, Rendina AR. Apixaban inhibition of factor Xa: Microscopic rate constants and inhibition mechanism in purified protein systems and in human plasma. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2011;26(4):514–526. <https://doi.org/10.3109/14756366.2010.535793>.
15. Jiang X, Crain EJ, Luetzgen JM, Schumacher WA, Wong PC. Apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor, inhibits human clot-bound factor Xa activity

- in vitro. *Thromb Haemost.* 2009;101(4):780–782. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19350128>.
15. Wong PC, Pinto DJ, Zhang D. Preclinical discovery of apixaban, a direct and orally bioavailable factor Xa inhibitor. *J Thromb Thrombolysis.* 2011;31(4):478–492. <https://doi.org/10.1007/s11239-011-0551-3>.
 16. Raghavan N, Frost CE, Yu Z, He K, Zhang H, Humphreys WG et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos.* 2009;37(1):74–81. <https://doi.org/10.1007/s11239-011-0551-3>.
 17. Wang L, Raghavan N, He K, Luettgen JM, Humphreys WG, Knabb RM et al. Sulfation of o-demethyl apixaban: enzyme identification and species comparison. *Drug Metab Dispos.* 2009;37(4):802–808. <https://doi.org/10.1124/dmd.108.025593>.
 18. Byon W, Garonzik S, Boyd RA, Frost CE. Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58(10):1265–1279. <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00775-z>.
 19. Shehab N, Lovegrove MC, Geller AI, Rose KO, Weidle NJ, Budnitz DS. US Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events, 2013–2014. *JAMA.* 2016;316(20):2115–2125. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.16201>.
 20. Baglin TP, Cousins D, Keeling DM, Perry DJ, Watson HG. Safety indicators for inpatient and outpatient oral anticoagulant care: [corrected] Recommendations from the British Committee for Standards in Haematology and National Patient Safety Agency. *Br J Haematol.* 2007;136(1):26–29. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06379.x>.
 21. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, Chiang CE, Fargo R, Freedman B et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2018;154(5):1121–1201. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.07.040>.
 22. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL et al.; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093–2104. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310907>.
 23. Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med.* 2013;368(14):1272–1274. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1302834>.
 24. Overvad TF, Larsen TB, Albertsen IE, Rasmussen LH, Lip GY. Balancing bleeding and thrombotic risk with new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013;11(12):1619–1629. <https://doi.org/10.1586/14779072.2013.839214>.
 25. Padriani R. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Renal Failure. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2019;44(1):1–12. <https://doi.org/10.1007/s13318-018-0501-y>.
 26. Cohen D. Concerns over data in key dabigatran trial. *BMJ.* 2014;349:g4747. <https://doi.org/10.1136/bmj.g4747>.
 27. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S et al.; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364(9):806–817. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007432>.
 28. Sebaaly J, Kelley D. Direct Oral Anticoagulants in Obesity: An Updated Literature Review. *Ann Pharmacother.* 2020;54(11):1144–1158. <https://doi.org/10.1177/1060028020923584>.
 29. Chang M, Yu Z, Shenker A, Wang J, Pursley J, Byon W et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban. *J Clin Pharmacol.* 2016;56(5):637–645. <https://doi.org/10.1002/jcph.633>.
 30. Сычев ИН, Федина ЛВ, Габриелян ДА, Растворова ТД, Стригункова ЕВ, Мирзаев КБ, Сычев ДА. Антикоагулянтная терапия прямыми пероральными антикоагулянтами в условиях полипрагмации: курс на безопасность. *Медицинский совет.* 2022;(17):52–64. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-52-64>.
 31. Sychev IN, Fedina LV, Gabrielyan DA, Rastvorova TD, Strigunkova EV, Mirzaev KB, Sychev DA. Anticoagulant therapy with direct oral anticoagulants in the context of polypragmasy: a course to safety. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;(17):52–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-52-64>.
 32. Ašić A, Marjanović D, Mirat J, Primorac D. Pharmacogenetics of Novel Oral Anticoagulants: A Review of Identified Gene Variants & Future Perspectives. *Per Med.* 2018;15(3):209–221. <https://doi.org/10.2217/pme-2017-0092>.
 33. Vakkalagadda B, Frost C, Byon W, Boyd RA, Wang J, Zhang D et al. Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of Apixaban, an Oral Direct Inhibitor of Factor Xa. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2016;16(2):119–127. <https://doi.org/10.1007/s40256-015-0157-9>.
 34. Frost CE, Byon W, Song Y, Wang J, Schuster AE, Boyd RA et al. Effect of ketoconazole and diltiazem on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;79(5):838–846. <https://doi.org/10.1111/bcp.12541>.
 35. Mikus G, Foerster KI, Schaumaeker M, Lehmann ML, Burhenne J, Haefeli WE. Application of a microdosed cocktail of 3 oral factor Xa inhibitors to study drug-drug interactions with different perpetrator drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86(8):1632–1641. <https://doi.org/10.1111/bcp.14277>.
 36. Sodhi JK, Liu S, Benet LZ. Intestinal Efflux Transporters P-gp and BCRP Are Not Clinically Relevant in Apixaban Disposition. *Pharm Res.* 2020;37(10):208. <https://doi.org/10.1007/s11095-020-02927-4>.
 37. Mar PL, Gopinathannair R, Gengler BE, Chung MK, Perez A, Dukes J et al.; from the American Heart Association Electrocardiography & Arrhythmias Committee of the Council of Clinical Cardiology. Drug Interactions Affecting Oral Anticoagulant Use. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2022;15(6):e007956. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.121.007956>.
 38. Hill K, Sucha E, Rhodes E, Carrier M, Garg AX, Harel Z et al. Risk of Hospitalization With Hemorrhage Among Older Adults Taking Clarithromycin vs Azithromycin and Direct Oral Anticoagulants. *JAMA Intern Med.* 2020;180(8):1052–1060. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.1835>.
 39. Washam JB, Hohnloser SH, Lopes RD, Wojdyla DM, Vinereanu D, Alexander JH et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Interacting medication use and the treatment effects of apixaban versus warfarin: results from the ARISTOTLE Trial. *J Thromb Thrombolysis.* 2019;47(3):345–352. <https://doi.org/10.1007/s11239-019-01823-y>.
 40. Сычев ИН, Федина ЛВ, Осипов АС, Темирбулатов ИИ, Татарой ОЮ, Созаева ЖА и др. Влияние полиморфизмов генов CYP3A4*22 (rs35599367) C > T, CYP3A5*3 (rs776746) A > G, ABCB1 (rs4148738) C > T и ABCB1 (rs1045642) C > T на антикоагулянтное действие апиксабана: результаты пилотного исследования. *Медицинский совет.* 2021;(4):41–46. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-41-46>.
 41. Sychev IN, Fedina LV, Osipov AS, Temirbulatov II, Tatarov OYu, Sozaeva ZA et al. Effect of polymorphisms in CYP3A4*22 (rs35599367) C > T, CYP3A5*3 (rs776746) A > G, ABCB1 (rs4148738) C > T and ABCB1 (rs1045642) C > T genes on apixaban anticoagulation: pilot study results. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(4):41–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-41-46>.
 42. Ueshima S, Hira D, Fujii R, Kimura Y, Tomitsuka C, Yamane T et al. Impact of ABCB1, ABCG2, and CYP3A5 polymorphisms on plasma trough concentrations of apixaban in Japanese patients with atrial fibrillation. *Pharmacogenet Genomics.* 2017;27(9):329–336. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000294>.
 43. Attelind S, Hallberg P, Wadelius M, Hamberg AK, Siegbahn A, Granger CB et al. Genetic determinants of apixaban plasma levels and their relationship to bleeding and thromboembolic events. *Front Genet.* 2022;13:982955. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.982955>.
 44. Савинова АВ, Петрова ММ, Шнайдер НА, Бочанова ЕН, Насырова РФ. Фармакокинетика и фармакогенетика апиксабана. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2020;16(5):852–860. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-10-17>.
 45. Савинова АВ, Петрова ММ, Шнайдер НА, Бочанова ЕН, Насырова РФ. Pharmacokinetics and Pharmacogenetics of Apixaban. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2020;16(5):852–860. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-10-17>.
 46. Kang RH, Jung SM, Kim KA, Lee DK, Cho HK, Jung BJ et al. Effects of CYP2D6 and CYP3A5 genotypes on the plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in Korean schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol.* 2009;29(3):272–277. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181a289e0>.
 47. Kryukov AV, Sychev DA, Andreev DA, Ryzhikova KA, Grishina EA, Ryabova AV et al. Influence of ABCB1 and CYP3A5 gene polymorphisms on pharmacokinetics of apixaban in patients with atrial fibrillation and acute stroke. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2018;11:43–49. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S157111>.
 48. Dimatteo C, D'Andrea G, Vecchione G, Paoletti O, Tiscia GL, Santacrose R et al. ABCB1 SNP rs4148738 modulation of apixaban interindividual variability. *Thromb Res.* 2016;145:24–26. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.07.005>.
 49. Lähteenmäki J, Vuorinen AL, Pajula J, Harno K, Lehto M, Niemi M, van Gils M. Pharmacogenetics of Bleeding and Thromboembolic Events in Direct Oral Anticoagulant Users. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110(3):768–776. <https://doi.org/10.1002/cpt.2316>.
 50. Shnayder NA, Petrova MM, Shesternaya PA, Savinova AV, Bochanova EN, Zimnitskaya OV et al. Using Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants to Predict Changes in Their Pharmacokinetics and the Risk of Adverse Drug Reactions. *Biomedicine.* 2021;9(5):451. <https://doi.org/10.3390/biomedicine9050451>.

Вклад авторов:

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

Написание текста – Л.В. Федина

Обзор литературы – Л.В. Федина, Ш.П. Абдуллаев

Перевод на английский язык – Л.В. Федина, Н.П. Денисенко

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

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

Contribution of authors:

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

Text development – Ludmila V. Fedina

Literature review – Ludmila V. Fedina, Sherzod P. Abdullaev

Translation into English – Ludmila V. Fedina, Natalia P. Denisenko

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

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

Информация об авторах:

Федина Людмила Владимировна, аспирант кафедры клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, 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

Сычев Игорь Николаевич, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; 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

Денисенко Наталья Павловна, к.м.н., заведующая отделом персонализированной медицины, Научно-исследовательский центр Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 125284, Россия, Москва, Боткинский проезд, д. 7, корп. 2; <https://orcid.org/0000-0003-3278-5941>; natalypilipenko3990@gmail.com

Абдуллаев Шерзод Пардабоевич, к.б.н., заведующий отделом молекулярной медицины, Научно-исследовательский центр Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 125284, Россия, Москва, Боткинский проезд, д. 7, корп. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9001-1499>; abdullaevsp@gmail.com

Мирзаев Карин Бадавинович, д.м.н., проректор по научной работе и инновациям, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>; karin05doc@yandex.ru

Сычев Дмитрий Алексеевич, д.м.н., профессор, академик РАН, ректор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, 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:

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

Igor N. Sychev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous 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

Natalia P. Denisenko, Cand. Sci. (Med.), Head of Personalized Medicine Department, Research Center of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 7, Bldg. 2, Botkinsky Passages, Moscow, 125284, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3278-5941>; natalypilipenko3990@gmail.com

Sherzod P. Abdullaev, Cand. Sci. (Biol.), Head of Molecular Medicine Department, Research Center of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 7, Bldg. 2, Botkinsky Passages, Moscow, 125284, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9001-1499>; abdullaevsp@gmail.com

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

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

Эффективность применения сакубитрила / валсартана в лечении хронической сердечной недостаточности: обновленный обзор

М.В. Леонова, <https://orcid.org/0000-0001-8228-1114>, anti23@mail.ru

Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов»; 400005, Россия, Волгоград, ул. Коммунистическая, д. 50

Резюме

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в настоящее время является распространенным заболеванием, и поиск новых подходов к лечению разных форм ХСН сохраняет актуальность. Сакубитрил / валсартан является представителем нового класса ингибиторов рецепторов ангиотензина-неприлизина (АРНИ), воздействующего на ключевые нейрогормональные механизмы, включая РААС и натрийуретические пептиды. Одновременное ингибирование РААС и неприлизина обеспечивает более эффективную нейрогормональную модуляцию, предотвращая клиническое ухудшение у пациентов с ХСН. Раскрыты новые механизмы действия сакубитрила / валсартана, связанные с ингибированием нескольких мишеней, участвующих в сердечной гипертрофии, фиброзе, ремоделировании сердца и апоптозе. Сакубитрил / валсартан рекомендован при ХСН с низкой фракцией выброса (ФВ) в дополнение к традиционной терапии ингибиторами АПФ, антагонистами минералокортикоидных рецепторов, бета-адреноблокаторами, а также имеет самостоятельный эффект. В ряде исследований показано влияние сакубитрила / валсартана на ремоделирование сердца, снижение уровня биомаркера NT-proBNP и улучшение ФВ, а по данным исследования PARADIGM-HF препарат статистически значимо снижал риск сердечно-сосудистой смертности на 20% и госпитализаций по ХСН на 21%, что нашло подтверждение в 3 метаанализах. Применение сакубитрила / валсартана при ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ показало благотворный терапевтический эффект и снижение уровня биомаркеров, а также установлено достоверное снижение частоты госпитализаций по поводу ХСН на 15–22%, но без значимого преимущества по влиянию на смертность, что подтверждается в нескольких метаанализах исследований. В ряде крупных метаанализов исследований сакубитрила / валсартана при ХСН показано обратное ремоделирование сердца и снижение риска развития фибрилляции предсердий. Таким образом, накопленные данные обосновывают и расширяют возможности использования сакубитрила / валсартана при ХСН.

Ключевые слова: ингибитор рецепторов ангиотензина-неприлизина, фракция выброса, ремоделирование сердца, эффективность, смертность

Для цитирования: Леонова МВ. Эффективность применения сакубитрила / валсартана в лечении хронической сердечной недостаточности: обновленный обзор. *Медицинский совет*. 2023;17(16):178–184. <https://doi.org/10.21518/ms2023-330>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of sacubitril / valsartan in the treatment of chronic heart failure: an updated review

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

Chronic heart failure (CHF) is currently a common disease and the search for new approaches to the treatment of various forms of CHF remains relevant. Sacubitril/valsartan is a member of a new class of angiotensin-neprilysin receptor inhibitors (ARNIs) that act on key neurohormonal mechanisms, including the RAAS and natriuretic peptides. Simultaneous inhibition of RAAS and neprilysin provides more effective neurohormonal modulation, preventing clinical deterioration in patients with CHF. New mechanisms of action of sacubitril/valsartan associated with the inhibition of several targets involved in cardiac hypertrophy, fibrosis, cardiac remodeling and apoptosis have been disclosed. Sacubitril/valsartan is recommended for CHF with low ejection fraction (EF) in addition to traditional therapy with ACE inhibitors, mineralocorticoid receptor antagonists, beta-blockers, and also has an independent effect. A number of studies have shown the effect of sacubitril/valsartan on heart remodeling, a decrease in the level of the NT-proBNP biomarker and an improvement in EF, and according to the PARADIGM-HF study, the drug significantly reduced the risk of cardiovascular mortality by 20% and hospitalizations for CHF by 21%, which found confirmation in three meta-analyses. The use of sacubitril/valsartan in CHF with preserved and intermediate EF showed a beneficial therapeutic effect and a decrease in the level of biomarkers, as well as a significant decrease in the frequency of hospitalizations due to CHF by 15–22%, but without a significant advantage in terms of the effect on mortality, which supported by several meta-analyses of studies. A number of large meta-analyses of studies of sacubitril/valsartan in CHF have shown reverse cardiac remodeling and a reduced risk of atrial fibrillation. Thus, the accumulated data substantiate and expand the possibilities of using sacubitril/valsartan in CHF.

Keywords: angiotensin-neprilysin receptor inhibitors, ejection fraction, heart remodeling, efficacy, mortality

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в настоящее время является распространенным заболеванием, которое затрагивает структуру и функцию левого желудочка, что означает изменение работоспособности, переносимости нагрузки, сна и психосоциального состояния и значимо влияет на качество жизни пациентов. ХСН является конечной стадией большинства видов сердечно-сосудистых и других сопряженных заболеваний (ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, кардиомиопатии, метаболического синдрома, сахарного диабета, хронического заболевания почек, ожирения), которые участвуют в патогенезе развития ХСН различными путями. Изучение клинических особенностей ХСН привело к выделению типов на основании фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ): ХСН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) при $ФВ \geq 50\%$, ХСН с низкой фракцией выброса (СНнФВ) при $ФВ \leq 40\%$, ХСН с промежуточной фракцией выброса (СНпФВ) при ФВ от 40 до 49% [1, 2].

Хотя единый объединяющий механизм сердечной недостаточности не определен из-за сложности патофизиологических процессов, механизмы, участвующие при всех фенотипах ХСН, включают аномальную диастолическую функцию, гипертрофию и фиброз миокарда, субклиническую систолическую дисфункцию и нарушение высвобождения натрийуретического пептида в ответ на перегрузку объемом.

Ведущим механизмом в развитии ХСН является нейрогормональное участие, связанное с активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатoadrenalовой системы. Поэтому основным терапевтическим подходом к лечению ХСН признано нейрогормональное ингибирование с помощью ингибиторов РААС (ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов АТII), антагонистов минералокортикоидных рецепторов и бета-адреноблокаторов, которые не только улучшают функцию ЛЖ, но и прогноз, снижая смертность и частоту повторных госпитализаций.

Новым классом препаратов для лечения ХСН является класс ингибиторов рецепторов ангиотензина-неприлизина (АРНИ), который сформирован комбинацией молекулой сакубитрил / валсартан. Неприлизин представляет собой нейтральную эндопептидазу (НЭП), расщепляющую натрийуретические пептиды и другие эндогенные вазоактивные пептиды [3]. Сакубитрил ингибирует неприлизин и приводит к увеличению количества этих пептидов. Таким образом достигается двойное подавление РААС и НЭП путем сочетания блокады рецепторов АТII и НЭП (*рис.*), что противодействует противоположному эффекту гиперактивации нейрогормонов [4].

Сакубитрил / валсартан был одобрен FDA в 2015 г. для лечения ХСН, и уже в 2016 г. впервые был включен в клинические руководства по лечению пациентов с СНнФВ (класс рекомендаций IB) [2].

НОВЫЕ ДАННЫЕ ПО МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ

Одновременное ингибирование РААС и неприлизина обеспечивает более эффективную нейрогормональную модуляцию, предотвращая клиническое ухудшение у пациентов с ХСН. Помимо ингибирования неприлизина и блокады AT_1 -рецепторов, сакубитрил / валсартан ингибирует несколько мишеней, таких как сигнальные пути, участвующие в сердечном фиброзе, ремоделировании матрикса и апоптозе.

Влияние на сердечную функцию

Терапия сакубитрилом / валсартаном у пациентов с ХСН вызывает обратное ремоделирование левого желудочка и оказывает положительное влияние на систолическую и диастолическую функции ЛЖ у пациентов с ХСН [5]. Влияние на общую систолическую функцию связано со значительным уменьшением объемной перегрузки ЛЖ и его размеров, что впоследствии приводит к увеличению ФВ ЛЖ.

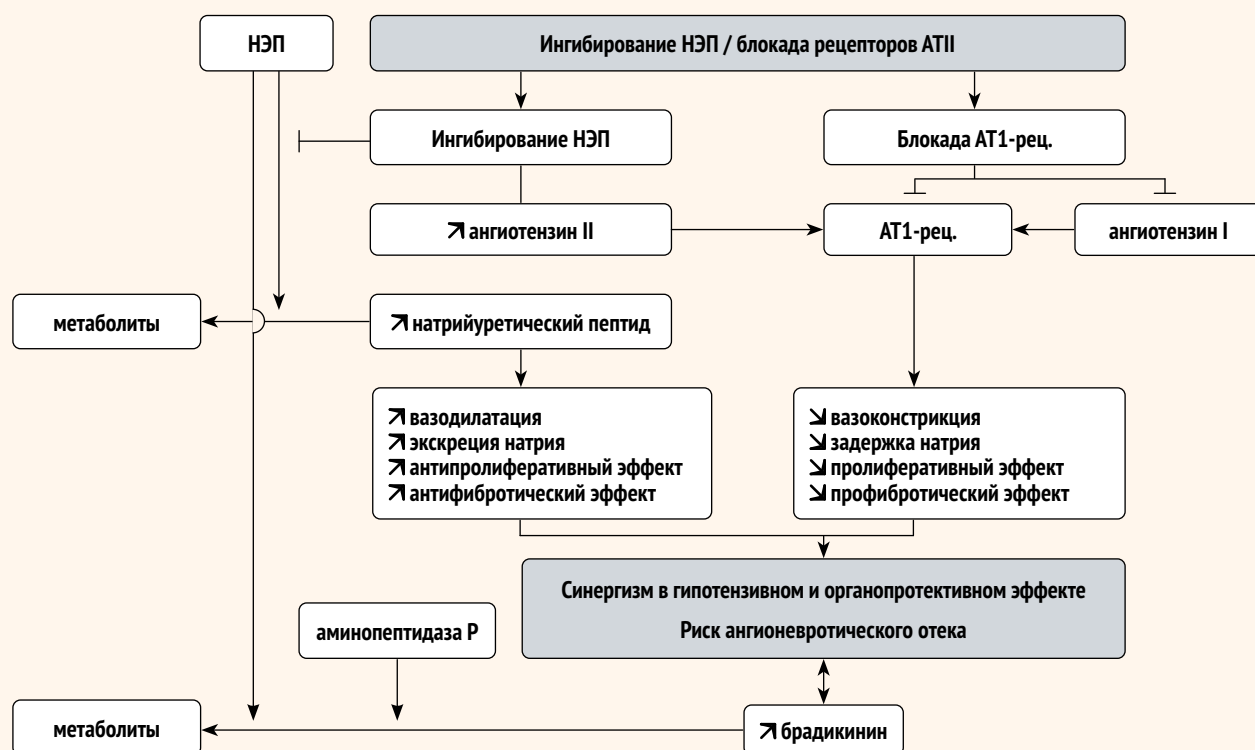
Сакубитрил / валсартан улучшает диастолическую функцию ЛЖ, при его применении происходят значительные изменения всех эхокардиографических параметров. Соотношение Е/А определяется как отношение пиковой скорости кровотока от расслабления ЛЖ в ранней диастоле к пиковой скорости кровотока в конце диастолы, вызванной сокращением предсердий. Диастолическая дисфункция изменяет соотношение между скоростью раннего диастолического наполнения (Е) и поздним наполнением левого желудочка (А). Сакубитрил / валсартан улучшал соотношение Е/А у пациентов с сердечной недостаточностью и низкой ФВ (СНнФВ). Однако использование соотношения скорости притока митрального клапана к скорости релаксации митрального кольца (Е/Е') является более чувствительным, чем соотношение Е/А, для измерения диастолической функции левого желудочка. При терапии сакубитрилом / валсартаном наблюдалось значительное улучшение отношения Е/Е' у пациентов с ХСН.

Кроме того, сакубитрил / валсартан оказывает значимое влияние на увеличение нового эхокардиографического параметра – индекса TEI (индекс работоспособности миокарда ЛЖ), который обеспечивает одновременную оценку как систолической, так и диастолической функции, и является дополнительным маркером воспаления и метаболизма клеток миокарда [6].

Влияние на гипертрофию миокарда

Гипертрофия миокарда представляет собой адаптивный и компенсаторный механизм (характеризующийся увеличением размера кардиомиоцитов и утолщением стенок желудочков) и включает изменения клеточной структуры и синтеза белка. Вместе с тем патологическая гипертрофия сердца обычно сопровождается повышенной экспрессией типичных кардиальных генов натрийуретических пептидов, уровень которых, наряду с N-концевым пропептидом натрийуретического гормона (NT-proBNP)

- **Рисунок.** Комплементарный механизм действия сакубитрила / валсартана
 ● **Figure.** Complementary mechanism of action of sacubitril / valsartan



и тропонином Т, измеряется как показатель сердечной дисфункции, включая гипертрофию сердца.

Сакубитрил / валсартан у пациентов с СННФВ снижает уровни NT-proBNP, высокочувствительного сердечного тропонина Т, высокие показатели которых отражают стресс стенки желудочка и повреждение миокарда [5].

Препарат ингибирует гипертрофию ЛЖ на различных моделях гипертрофии сердца, что было подтверждено эхокардиографически и гистологически. Эхокардиографический анализ показал, что сакубитрил / валсартан уменьшал толщину задней диастолической стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки, массу миокарда ЛЖ и конечно-систолический размер ЛЖ, что приводило к улучшению геометрии сердца.

Таким образом, препарат обеспечивает прямую кардиозащиту от гипертрофических изменений, что возможно связано с повышением уровня ангиотензина 1–7, обладающего антиремоделлирующими и кардиопротекторными свойствами. Антигипертрофические эффекты сакубитрила / валсартана часто связаны с его способностью снижать чрезмерный окислительный стресс и воспалительную реакцию, которые в конечном итоге ослабляют процесс ремоделирования.

Влияние на сердечный фиброз и ремоделирование матрикса

Сердечный фиброз является одной из особенностей ремоделирования сердца, лежащих в основе прогрессирования сердечной недостаточности. Это происходит из-за дисбаланса в продукции внеклеточного матрикса и его деградации в миокарде и включает повышенный синтез матриксных металлопротеиназ и коллагена,

который возникает во время воспаления, что приводит к фиброзу. Фиброзные ткани становятся более жесткими и менее податливыми, что предрасполагает к прогрессированию сердечной дисфункции.

Эффекты сакубитрила / валсартана на сердечный фиброз реализуются посредством регуляции β_1 -трансформирующего фактора роста, являющегося ключевым медиатором сердечного фиброза. Клинически препарат снижал у пациентов с ХСН уровни металлопротеиназ и других биомаркеров профиброза гораздо выраженнее, чем монотерапия валсартаном и эналаприлом [7].

Влияние на митохондриальную функцию миокарда и апоптоз

Биоэнергетическая резервная способность (или запасная дыхательная способность) может резко увеличивать митохондриальное дыхание до максимума для синтеза большего количества АТФ для поддержания клеточных функций. Нарушение активности митохондрий снижает выработку энергии, что приводит к митохондриальной дисфункции, которая играет важную роль в развитии ремоделирования сердца и ХСН. Сакубитрил / валсартан улучшает биоэнергетику миокарда на митохондриальном уровне, повышает энергетический резерв сердца и способствует выработке митохондриальной энергии, что приводит к повышению сократительной способности миокарда [5].

Митохондриальная дисфункция, включая нарушение митохондриальной дыхательной способности и содержания АТФ, также участвует в распаде и гибели митохондрий и влияет на апоптоз [5]. На экспериментальных моделях кардиомиопатий показано, что сакубитрил / валсартан

сдерживает апоптоз кардиомиоцитов, уменьшая продукцию проапоптотических маркеров.

Влияние на окислительный стресс и воспаление в сердце

Окислительный стресс и воспаление участвуют в патогенезе развития многих заболеваний, включая сердечную недостаточность. Препарат ингибирует воспаление и фиброз сердца посредством подавления NF-κB и ингибирования сигнальных путей активации воспаления. Сакубитрил / валсартан смягчает окислительный стресс и воспаление в экспериментальных моделях сердечной недостаточности *in vitro* и *in vivo*, уменьшая выработку внутриклеточных активных форм кислорода, продуктов окисления и факторов воспаления (фактор некроза опухоли-α, интерлейкины IL-6 и IL-1β) и восстанавливая потерю антиоксидантных ферментов в миокарде [5]. Противовоспалительный эффект сакубитрила / валсартана также показан у пациентов с ХСН, что коррелирует с улучшением сократительной способности и клиническим течением [8].

Влияние на биомаркеры микроРНК

МикроРНК представляют собой небольшие молекулы, которые могут быть идентифицированы на уровне крови и являются потенциальными биомаркерами для мониторинга при сердечно-сосудистой патологии, точнее при сердечной недостаточности. Эти молекулы участвуют в процессах сердечной адаптации и соответствуют изменениям на молекулярном уровне. Основные молекулярные изменения, связанные с неблагоприятным ремоделированием сердца, гипертрофией, фиброзом, апоптозом и воспалением, находятся под влиянием различных путей микроРНК, таких как miRНК-18, miRНК-145 и miRНК-181. Сакубитрил / валсартан оказывает антиремоделирующее действие посредством модуляции этих адаптивных сердечных процессов, что приводит к лучшим клиническим результатам у пациентов с ХСН [9]. В исследовании у пациентов с ХСН сакубитрил / валсартан увеличивал уровень miRНК-18 и miRНК-145, ответственных за некоторую защиту от ремоделирования миокарда и окислительного стресса на уровне кардиомиоцитов, а также снижал уровень miRНК-181, ответственного за гипертрофию и фиброз миокарда [9].

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

Снижение сердечного выброса вызывает неадекватный объем циркулирующей крови, что в начале сердечной недостаточности компенсируется компенсаторными механизмами за счет участия нейrogормонов: активацией симпатической нервной системы, РААС и высвобождением антидиуретического гормона. Хроническая активация этих механизмов вызывает вазоконстрикцию и задержку жидкости, истощение запасов катехоламинов и слабый ответ на действие циркулирующих катехоламинов, способствуя гипертрофии миокарда и ремоделированию сердца, которые присутствуют при ХСН.

Влияние на нейrogормональные механизмы через РААС, АТ-рецепторы, САС позволяет снижать вазокон-

стрикцию и сосудистое сопротивление, способствовать натрийурезу, что уменьшает преднагрузку и постнагрузку и приводит к улучшению наполнения желудочков и выброса крови.

Сакубитрил / валсартан является новым и революционным препаратом, модифицирующим заболевание, и рекомендован при СНнФВ в дополнение к традиционной терапии ингибиторами АПФ, антагонистами минералокортикоидных рецепторов, бета-адреноблокаторами [2]. Препарат обладает как независимыми, так и аддитивными терапевтическими эффектами при ХСН.

В ранних исследованиях оценивалась эффективность сакубитрила / валсартана на суррогатные точки при ХСН.

В исследовании PROVE-HF (n = 794) изучалось влияние сакубитрила / валсартана на биомаркеры и ремоделирование ЛЖ у пациентов с СНнФВ [10]. Было установлено значительное снижение уровня NT-proBNP на 37% и тесно связанное с ним обратное ремоделирование сердца. В начале исследования ФВЛЖ составляла ~28%, но через 12 мес. лечения она увеличилась на 9,4%, а также улучшилась диастолическая функция, измеряемая по пропорции E/E', и уменьшились индекс массы ЛЖ и объемы ЛЖ и ЛП.

В исследовании PRIME (n = 118) изучалось влияние сакубитрила / валсартана в сравнении с валсартаном на ремоделирование сердца у пациентов с СНнФВ на фоне функциональной митральной недостаточности [11]. Через 12 мес. лечения препарат показал лучшее влияние на ремоделирование сердца, чем группа валсартана и уменьшение объема митральной регургитации и конечно-диастолического объема ЛЖ.

В исследовании PIONEER-HF (n = 881) у госпитализированных пациентов с декомпенсацией СНсФВ отмечено более значимое снижение уровня NT-proBNP в группе сакубитрила / валсартана в сравнении с эналаприлом (на -46,7% против -25,3% соответственно) [12].

Отдаленная эффективность сакубитрила / валсартана у пациентов с СНнФВ была доказана в крупном проспективном сравнении с ингибитором АПФ эналаприлом по определению влияния на смертность и заболеваемость (PARADIGM-HF) [13]. Было рандомизировано 8442 пациента с ХСН II–IV ФК по NYHA и ФВ < 40% для получения либо сакубитрила / валсартана в дозе 200 мг 2 раза в день, либо эналаприла в дозе 10 мг 2 раза в сут. в дополнение к стандартной терапии. Первичным исходом была комбинация сердечно-сосудистой смертности или госпитализации по поводу ХСН. Исследование было досрочно остановлено (через 27 мес.) ввиду преимущества сакубитрила / валсартана: первичный исход отмечался у 21,8% против 26,5% в группе эналаприла (OR = 0,80; p < 0,001), снижение риска сердечно-сосудистой смертности составило 20% и риска госпитализаций по ХСН 21% (p < 0,001).

В 2 метаанализах исследований была проведена оценка влияния сакубитрила / валсартана на конечные точки при СНнФВ – смертность и госпитализации в связи с ХСН; все исследования были многоцентровыми, рандомизированными, двойными слепыми, с активным контролем

и низким риском систематической ошибки. По данным метаанализа H. Zhang et al. в 2020 г., сакубитрил / валсартан в сравнении с эналаприлом или валсартаном значительно снижал сердечно-сосудистую смертность ($OR = 0,78$, $p < 0,0001$) и общую смертность ($OR = 0,83$, $p = 0,0006$) у пациентов с СНнФВ, а также частоту госпитализаций по поводу ХСН ($OR = 0,79$, $p < 0,00001$) [14]. В метаанализе E. Charuel et al. 2021 г. получены сходные результаты о достоверном снижении госпитализаций по поводу ХСН и смертности у пациентов с СНнФВ [15].

В недавнем наиболее крупном метаанализе исследований сакубитрила / валсартана у пациентов с ХСН в группе СНнФВ убедительно доказано преимущество перед ИАПФ/АРАII в дополнительном снижении частоты госпитализаций в связи с ХСН на 24,3% ($OR = 0,70$; $p = 0,03$), а также значительное снижение сердечно-сосудистой смертности ($OR = 0,79$; $p < 0,0001$) и общей смертности ($OR = 0,84$; $p = 0,002$) [16].

Вместе с тем при сравнении отдаленной эффективности сакубитрила / валсартана в группах пациентов с разной ФВ не было получено доказательств влияния на смертность в группе СНсФВ и СНпФВ, но имеется снижение частоты госпитализаций (табл. 1).

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С СОХРАНЕННОЙ И ПРОМЕЖУТОЧНОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

Развитие и прогрессирование СНсФВ связано с аномальной активацией РААС, приводящей к снижению диастолической функции ЛЖ (увеличивая жесткость миокарда и сосудистой стенки), гипертрофии ЛЖ и миокардиальному фиброзу.

Проведен ряд исследований по оценке влияния сакубитрила / валсартана в целевой дозе 200 мг 2 раза в день у пациентов с ХСН II–IV ФК по NYHA и сохраненной ФВ (более 45%), высокими значениями натрийуретического пептида и структурным заболеванием сердца. Осуществлялся мониторинг клинических параметров (функционального класса, почечной функции, ЭХО-КГ), а также конечных точек – сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по поводу ХСН.

В исследовании PARAGON-HF ($n = 4822$) проведено изучение эффективности и безопасности сакубитрила / валсартана

по сравнению с валсартаном у пациентов с ХСН II–IV ФК по NYHA и сохраненной ФВ > 45% (СНсФВ) [17]. Первичным исходом была комбинация частоты госпитализаций по поводу ХСН и сердечно-сосудистой смертности; средняя длительность наблюдения 35 мес. Частота смертности составила 8,5% в группе сакубитрила / валсартана и 8,9% в группе валсартана ($OR = 0,95$), частота госпитализаций – 28,7 и 33,4% ($OR = 0,85$), частота комбинированного первичного исхода $OR = 0,87$ ($p = 0,06$). Функциональный класс по NYHA улучшился у 15% пациентов в группе сакубитрила / валсартана и у 12,6% пациентов в группе валсартана ($OR = 1,45$).

В исследовании PARALLAX ($n = 2572$) оценивалось влияние сакубитрила / валсартана на уровни биомаркера NT-proBNP, тест 6-минутной ходьбы и качество жизни у пациентов с сердечной недостаточностью и умеренно сниженной или сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ > 40%) [18]. Результаты показали значительно большее снижение уровня NT-proBNP за 12 нед. лечения сакубитрилом / валсартаном, чем в группах сравнения (эналаприл, валсартан, плацебо), но не было различий по дистанции 6-минутной ходьбы через 24 нед.

В нескольких метаанализах исследований сакубитрила / валсартана у пациентов с СНсФВ было установлено достоверное снижение частоты госпитализаций по поводу ХСН на 15–22%, но без значимого преимущества по влиянию на смертность (табл. 2) [16, 19–21].

Отдельное изучение влияния сакубитрила / валсартана проведено в объединенном метаанализе J. Qin et al. в 2022 г. у пациентов с сердечной недостаточностью и промежуточной ФВ (от 41 до 49%) [22]. Было включено в анализ 16 исследований (6 когортных исследований и 10 РКИ, $n = 1937$), в которых изучались суррогатные и отдаленные конечные точки; сравнение эффективности сакубитрила / валсартана проводилось с активным контролем ИАПФ/АРАII. В группе сакубитрила / валсартана получено достоверное увеличение ФВ ЛЖ (на 2,36%, $p < 0,001$), причем эффект усиливался с длительностью наблюдения: прирост на 4,53 и 5,31 через 6 и 12 мес. соответственно ($p < 0,001$). Не менее значимым было достоверное снижение КДР ЛЖ в сравнении с активным контролем (на -2,48, $p < 0,001$), что достигалось уже через 1 мес. лечения и сохранялось весь

● **Таблица 1.** Отдаленная эффективность сакубитрила / валсартана на конечные точки ХСН в зависимости от фракции выброса
● **Table 1.** Long-term effects of sacubitril/valsartan on CHF endpoints according to ejection fraction

Метаанализы	Исходы группы			
	Госпитализации по ХСН		Смертность	
	СНнФВ	СНсФВ и СНпФВ	СНнФВ	СНсФВ и СНпФВ
6 РКИ, $n = 14\,959$ H. Zhang et al. [14]	OR = 0,79 $p < 0,00001$	OR = 0,80 $p = 0,0001$	OR_{СС} = 0,78, $p < 0,0001$ OR_{Общ} = 0,83, $p = 0,0006$	OR _{СС} = 0,95, $p = 0,62$ OR _{Общ} = 0,97, $p = 0,66$
5 РКИ, $n = 7430$ E. Charuel et al. [15]	OR = 0,80 $p < 0,00001$	OR = 0,50 $p = 0,0007$	OR_{Общ} = 0,85, $p = 0,0005$	OR _{Общ} = 0,97, $p = 0,66$
15 РКИ, $n = 19\,025$ H. Zhang et al. [16]	OR = 0,70 $p = 0,03$	OR = 0,80 $p = 0,0001$	OR_{СС} = 0,79, $p < 0,0001$ OR_{Общ} = 0,84, $p = 0,0002$	OR _{СС} = 0,95, $p = 0,59$ OR _{Общ} = 0,99, $p = 0,86$

Примечание: OR – относительный риск; OR_{СС} – ОР сердечно-сосудистой смертности; OR_{Общ} – ОР общей смертности; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса; СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса.

● **Таблица 2.** Результаты метаанализов исследований сакубитрила / валсартана у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса

● **Table 2.** Results of the meta-analysis of studies of sacubitril/valsartan in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF)

Метаанализ	Пациенты	Группы лечения	Результаты	
			Госпитализации по ХСН	Смертность
6 РКИ D. Nie et al. [19]	n = 5503 СНсФВ и СНпФВ	Сакубитрил / валсартан vs ИАПФ/АРАII	ОР = 0,84 $p < 0,001$	ОРсс = 0,94 н.д.
3 РКИ W. Yu et al. [20]	n = 7663 I–IV ФК по NYHA, ФВ > 45%	Сакубитрил / валсартан vs валсартан / стандартная терапия	ОР = 0,78 $p < 0,0001$	ОРсс = 0,95 н.д. ОРобщ = 0,99 н.д.
4 РКИ J. Yuheng et al. [21]	n = 7739 I–IV ФК по NYHA, ФВ > 45%	Сакубитрил / валсартан vs стандартная терапия	ОР = 0,85 $p = 0,0002$	Нет значимого влияния
14 РКИ H. Zhang et al. [16]	n = 5503 СНсФВ и СНпФВ	Сакубитрил / валсартан vs ИАПФ / АРАII	ОР = 0,80 $p = 0,0001$	ОРсс = 0,95 н.д. ОРобщ = 0,99 н.д.

Примечание: ОР – относительный риск; ОРсс – ОР сердечно-сосудистой смертности; ОРобщ – ОР общей смертности; н.д. – нет статистической достоверности. СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса; ИАПФ – ингибиторы АПФ; АРАII – антагонисты рецепторов ангиотензина II

период 1 года. Кроме того, отмечено более выраженное снижение уровня биомаркеров С-реактивного белка ($p = 0,024$) и NT-proBNP ($p < 0,001$). Преимущества сакубитрила / валсартана были также по клиническим исходам: более значимое увеличение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы ($p < 0,001$), а также снижение частоты повторных госпитализаций по ХСН (ОР = 0,54, $p < 0,001$). Общая оценка эффективности лечения пациентов с СНпФВ была выше в группе сакубитрила / валсартана, чем в контроле (ОР = 1,15, $p < 0,001$).

Таким образом, данные подтверждают, что сакубитрил / валсартан оказывает благотворный терапевтический эффект на пациентов с ХСН и ФВ > 45% и имеет определенные преимущества перед ингибиторами РААС, в частности по ингибированию ремоделирования желудочков при ХСН.

ВЛИЯНИЕ НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА

Уже установлено, что блокада РААС уменьшает ремоделирование сердца и приводит к регрессу гипертрофии миокарда, что сопровождается снижением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Обратное ремоделирование сердца может быть одним из механизмов, с помощью которых класс АРНИ оказывает влияние на сердечно-сосудистые исходы и смертность. В нескольких РКИ и обсервационных исследованиях с применением сакубитрила / валсартана проводилась оценка влияния на обратное ремоделирование сердца, что легло в основу метаанализа Y. Wang et al. в 2019 г. [23]. В этот анализ было включено 20 исследований ($n = 10\,175$) и показано, что сакубитрил / валсартан у пациентов с ХСН через 3–6 мес. приводит к достоверному уменьшению КСО и КДО ЛЖ, КДР ЛЖ ($p < 0,00001$), объема левого предсердия ($p = 0,02$) и ИММЛЖ (на $-14,45 \text{ г/м}^2$, $p = 0,0005$) в сравнении с ИАПФ/АРАII. В другом метаанализе B. Xiong et al. 2021 г., объединившем 13 исследований у пациентов, перенесших инфаркт миокарда ($n = 1358$), выявлено значимое снижение частоты госпитализаций по поводу ХСН (ОР = 0,48, $p < 0,001$), уровня

биомаркера NT-ProBNP и увеличение ФВ ЛЖ ($p < 0,001$) при раннем назначении сакубитрила / валсартана, что подтверждает влияние на ремоделирование ЛЖ [24].

Дополнительным благоприятным эффектом, связанным с торможением ремоделирования сердца, является предупреждение развития фибрилляции предсердий (ФП). Известно, что блокаторы РААС могут снижать риск развития ФП у пациентов с ХСН. Сакубитрил / валсартан имеет некоторые сходства по эффективности с ингибиторами АПФ и АРАII при фармакотерапии ХСН, поэтому проследить возможный эффект по предупреждению риска ФП. Был проведен метаанализ 6 РКИ ($n = 15\,512$), в котором показан сопоставимый эффект сакубитрила / валсартана в сравнении с контрольной группой (эналаприл или валсартан) в предотвращении возникновения ФП у пациентов с ХСН (ОР = 1,07, н.д.) [25]. Объяснение данного эффекта препарата может быть связано с уменьшением ремоделирования сердца, регрессом гипертрофии миокарда и противофиброзным действием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, к настоящему времени накоплены новые данные по механизму действия и клиническим эффектам сакубитрила / валсартана, направленным на процесс обратного ремоделирования сердца, что обеспечивает его перспективность применения для фармакотерапии ХСН.

Имеется большая современная доказательная база клинических исследований, свидетельствующих об эффективности сакубитрила / валсартана в лечении ХСН как по улучшению клинического состояния, гемодинамическим параметрам и биомаркерам, так и по влиянию на прогноз.

Применение сакубитрила / валсартана рекомендовано пациентам с ХСН II–IV ФК по NYHA и низкой фракцией выброса в качестве терапии первой линии для снижения заболеваемости и смертности с самым высоким уровнем доказательности, и может использоваться

на замену блокаторов РААС (ИАПФ/АРАП) или даже в качестве начальной терапии, что нашло отражение в отечественных и зарубежных клинических руководствах [1, 26, 27]. Применение сакубитрила / валсартана возможно в лечении пациентов с ХСН при промежуточной и сохраненной фракции выброса с целью снижения риска госпитализаций в связи с ХСН [1, 26].

В настоящее время исследования сакубитрила / валсартана при ХСН продолжают и направлены на изучение эффективности у пациентов с декомпенсацией

СНСФВ (PARAGLIDE-HF) и у пациентов с очень низкой ФВ <35% (SHORT)^{1,2}, результаты которых могут расширить клинические возможности применения.

Поступила / Received 10.08.2023
Поступила после рецензирования / Revised 11.09.2023
Принята в печать / Accepted 12.09.2023

¹ Changes in NT-proBNP, safety, and tolerability in HFpEF patients with a WHF event (HFpEF De-compensation) who have been stabilized and initiated at the time of or within 30 days post-de-compensation (PARAGLIDE-HF). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03988634>.
² Efficacy of a Streamlined Heart Failure Optimization Protocol (SHORT). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05021419>.

Список литературы / References

1. Терещенко СН, Галевич АС, Агеев ФТ, Арутюнов ГП, Беграмбекова ЮЛ, Беленков ЮН и др. *Хроническая сердечная недостаточность*. 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/156_17ysclid=lmru2xbym3930512014.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>.
3. Mangiafico S, Costello-Boerrigter LC, Andersen IA, Cataliotti A, Burnett JC Jr. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *Eur Heart J*. 2013;34(12):886–893c. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs262>.
4. Laurent S, Schlaich M, Esler M. New drugs, procedures, and devices for hypertension. *Lancet*. 2012;380(9841):591–600. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60825-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60825-3).
5. Mustafa NH, Jalil J, Zainalabidin S, Saleh MSM, Asmadi AY, Kamisah Y. Molecular mechanisms of sacubitril/valsartan in cardiac remodeling. *Front Pharmacol*. 2022;13:892460. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.892460>.
6. Gokhroo RK, Anushri K, Tarik MT, Kailash C, Rajesh N, Ashish K et al. 1 year follow up results of "ARTIM HF TRIAL" (angiotensin receptor neprilysin inhibitor effect on TEI index & left ventricular mass in heart fail-ure). *Indian Heart J*. 2021;73(2):205–210. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2021.01.010>.
7. Zile MR, O'Meara E, Claggett B, Prescott MF, Solomon SD, Swedberg K et al. Effects of sacubitril/valsartan on biomarkers of extracellular matrix regulation in patients with HFpEF. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(7):795–806. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.042>.
8. Bunsawat K, Ratchford SM, Alpenglow JK, Park SH, Jarrett CL, Stehlik J et al. Sacubitril-valsartan improves conduit vessel function and functional capacity and reduces inflammation in heart failure with reduced ejection fraction. *J Appl Physiol*. 2021;130(1):256–268. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00454.2020>.
9. Sardu C, Massetti M, Scisciola L, Trotta MC, Santamaria M, Volpicelli M et al. Angiotensin receptor/neprilysin inhibitor effects in CRTd non-responders: From epigenetic to clinical bedside. *Pharmacol Res*. 2022;182:106303. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106303>.
10. Januzzi JL, Butler J, Fombu E, Maisel A, McCague K, Piña IL et al. Rationale and methods of the Prospective Study of Biomarkers, Symptom Improvement, and Ventricular Remodeling During Sacubitril/Valsartan Therapy for Heart Failure (PROVE-HF). *Am Heart J*. 2018;199:130–136. <https://doi.org/10.1016/j.jahj.2017.12.021>.
11. Kang DH, Park SJ, Shin SH, Hong GR, Lee S, Kim MS et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor for functional mitral regurgitation. *Circulation*. 2019;139(11):1354–1365. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037077>.
12. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2019;380(6):539–548. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812851>.
13. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR 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>.
14. Zhang H, Huang T, Shen W, Xu X, Yang P, Zhu D et al. Efficacy and safety of sacubitril-valsartan in heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *ESC Heart Fail*. 2020;7(6):3841–3850. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12974>.
15. Charuel E, Menini T, Bedhomme S, Pereira B, Piñol-Domenech N, Bouchant S et al. Benefits and adverse effects of sacubitril/valsartan in patients with chronic heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res Perspect*. 2021;9(5):e00844. <https://doi.org/10.1002/prp2.844>.
16. Zhang H, Huetteman AT, Reyes EA, Appelbaum JS. Effects of sacubitril-valsartan in patients with various types of heart failure: a meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2023;81(6):434–444. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001421>.
17. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609–1620. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908655>.
18. Pieske B, Wachter R, Shah SJ, Balldridge A, Szczepiety P, Ibrahim G et al. Effect of sacubitril/valsartan vs standard medical therapies on plasma NT-proBNP concentration and submaximal exercise capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction: The PARALLAX randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;326(19):1919–1929. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.18463>.
19. Nie D, Xiong B, Qian J, Rong S, Yao Y, Huang J. The effect of sacubitril-valsartan in heart failure patients with mid-range and preserved ejection fraction: a meta-analysis. *Heart Lung Circ*. 2021;30(5):683–691. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2020.10.012>.
20. Yu W, Zhang H, Shen W, Luo F, Yang S, Gan L et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan on heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:897423. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.897423>.
21. Yuheng J, Yanyan L, Song Z, Yafang Z, Xiaowei M, Jiayan Z. The effects of sacubitril/valsartan on heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. *Acta Cardiol*. 2022;77(6):471–479. <https://doi.org/10.1080/00015385.2021.1963101>.
22. Qin J, Wang W, Wei P, Huang P, Lin R, Yue J. Effects of sacubitril-valsartan on heart failure patients with mid-range ejection fractions: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2022;13:982372. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.982372>.
23. Wang Y, Zhou R, Lu C, Chen Q, Xu T, Li D. Effects of the angiotensin-receptor neprilysin inhibitor on cardiac reverse remodeling: meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(13):e012272. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012272>.
24. Xiong B, Nie D, Qian J, Yao Y, Yang G, Rong S et al. The benefits of sacubitril-valsartan in patients with acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2021;8(6):4852–4862. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13677>.
25. Liu X, Liu H, Wang L, Zhang L, Xu Q. Role of sacubitril-valsartan in the prevention of atrial fibrillation occurrence in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2022;17(1):e0263131. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263131>.
26. Writing Committee Members; ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure. *J Card Fail*. 2022;28(5):e1–e167. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2022.02.010>.
27. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(48):4901. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.

Информация об авторе:

Леонова Марина Васильевна, д.м.н., профессор, член-корр. РАЕН, клинический фармаколог, член Московского регионального отделения, Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов»; 400005, Россия, Волгоград, ул. Коммунистическая, д. 50; anti23@mail.ru

Information about the author:

Marina V. Leonova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member RAEN, Clinical Pharmacologist, Member of the Moscow Regional Branch, Interregional, Public Organization "Association of Clinical Pharmacologists"; 50, Kommunisticheskaya St., Volgograd, 400005, Russia; anti23@mail.ru