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

РЕМЕДИУМ ГРУППА

медицинский совет

2024 | Том 18 | № 16

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



КАРДИОЛОГИЯ / ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

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

медицинский совет
2024 | Том 18 | № 16
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

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

Кардиология/ Эндокринология

Учредитель и издатель:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор:
Айдар Ишмухаметов, академик РАН, д.м.н., профессор

Редакция:
Ответственные за выпуск: Ксения Кириллова, Ирина Филиппова
Ведущие редакторы: Людмила Головина, Наталия Марченко, Юлия Чередниченко, Наталья Шпынова

Ответственный секретарь: Мария Панарина
Корректоры: Виктория Елисеева, Сергей Палилов, Мария Старицына, Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:
podpiska@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер©

Адрес учредителя и редакции:
105082, Россия, Москва,
ул. Бакунинская, д. 71, стр. 10
remedium@remedium.ru

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25 (многоканальный).
Для 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 научных журналов ВАК РФ. Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции. Воспроизведение материалов допускается в соответствии с лицензией Creative Commons BY-NC-ND.
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»
Адрес: 127051, Россия, Москва, ул. Трубная, д. 29, стр. 4.
Дата выхода в свет 30 октября 2024 г.
Тираж 40 000 экз. Цена свободная.
Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита АВС
© Медицинский совет, 2024

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*	29.02.2024
№2	«Дерматология/косметология» *гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна*	31.03.2024
№3	«Неврология/ревматология» *гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич*	30.04.2024
№4	«Гинекология» *гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович*	30.04.2024
№5	«Поликлиника» *гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович*	30.04.2024
№6	«Эндокринология/Кардиология» *гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна* *гл. ред. вып. Явелов Игорь Семенович*	30.04.2024
№7	«Оториноларингология» *гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович*	30.04.2024
№8	«Гастроэнтерология» *гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович*	31.05.2024
№9	«Пульмонология/Аллергология» *гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич*	31.05.2024
№10	«Онкология/Онкогематология» *гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович* при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	31.07.2024
№11	«Педиатрия» *гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна*	31.07.2024
№12	«Неврология/ревматология» *гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич*	31.08.2024
№13	«Поликлиника» *гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович*	31.08.2024
№14	«Дерматология/косметология» *гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна*	30.09.2024
№15	«Гастроэнтерология» *гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич*	30.09.2024
№16	«Кардиология/Эндокринология» *гл. ред. вып. Явелов Игорь Семенович* *гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна*	31.10.2024
№17	«Гинекология» *гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович*	31.10.2024
№18	«Оториноларингология» *гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович*	31.10.2024
№19	«Педиатрия» *гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна*	30.11.2024
№20	«Пульмонология/Аллергология» *гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич*	30.11.2024
№21	«Онкология/Онкогематология» *гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович* при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2024
№22	«Неврология/ревматология» *гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич*	30.12.2024
№23	«Поликлиника» *гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович*	30.12.2024

medical council
meditsinskiy sovet
2024 | Vol. 18 | No. 16
SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

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

Cardiology/
Endocrinology

Founder and publisher:
REMEDIUM GROUP LLC

Editor-in-Chief:
Aydar Ishmukhametov, Academician RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof.

Editorial office:
Responsible to sign-off: Ksenia Kirillova, Irina Filippova
Editorial team: Lyudmila Golovina, Nataliya Marchenko, Yulia Cherednichenko, Natalya Shpynova

Executive Secretary: Mariya Panarina
Correctors: Viktoriya Eliseeva, Sergey Palilov, Mariya Staritsyna, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department:
podpiska@remedium.ru

Cover Author: Vladimir Tsesler©

Address of the founder and editorial office:
71, Bldg. 10, Bakuninskaya St., Moscow, 105082, Russia
e-mail: remedium@remedium.ru

Tel./fax: +7 (495) 780-34-25 (multi-line).
Correspondence address:
Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of REMEDIUM GROUP LLC:
https://remedium.ru
Website of the journal:
https://www.med-sovet.pro
The journal is registered with the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage.
Certificate of Registration of Print Media No.ФС77-30814 of December 26, 2007
Catalogue Press of Russia – subscription index 88144.
Russian Post Catalog – subscription index П5802

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

Printing house PK "Fontegrafika" LLC:
29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.
The Issue was sent to the printer on October 30, 2024.
The circulation is 40,000 copies. Free market price.
The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC

© Medical Council, 2024

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:
НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ БИБЛИОТЕКА eLIBRARY.RU · Google · Dimensions · СОЦИОНЕТ · DOAJ · Russian Science Citation Index · Scopus

List of thematic issues of the journal

No.1	Pediatrics *Issue chief editor Irina N. Zakharova*	29.02.2024
No.2	Dermatology / Cosmetology *Issue chief editor Olga V. Zhukova*	31.03.2024
No.3	Neurology/Rheumatology *Issue chief editor Vladimir A. Parfenov*	30.04.2024
No.4	Obstetrics and Gynecology *Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh*	30.04.2024
No.5	Polyclinic *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov*	30.04.2024
No.6	Endocrinology/Cardiology *Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova / Issue chief editor Igor S. Yavelov*	30.04.2024
No.7	Otorhinolaryngology *Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin*	30.04.2024
No.8	Gastroenterology *Issue chief editor Igor V. Maev*	31.05.2024
No.9	Pulmonology/Allergology *Issue chief editor Sergey N. Avdeev*	31.05.2024
No.10	Oncology/Oncohematology *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov* with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	31.07.2024
No.11	Pediatrics *Issue chief editor Irina N. Zakharova*	31.07.2024
No.12	Neurology/Rheumatology *Issue chief editor Vladimir A. Parfenov*	31.08.2024
No.13	Polyclinic *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov*	31.08.2024
No.14	Dermatology / Cosmetology *Issue chief editor Olga V. Zhukova*	30.09.2024
No.15	Gastroenterology *Issue chief editor Oleg N. Minushkin*	30.09.2024
No.16	Cardiology/Endocrinology *Issue chief editor Igor S. Yavelov / Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova*	31.10.2024
No.17	Obstetrics and Gynecology *Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh*	31.10.2024
No.18	Otorhinolaryngology *Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev*	31.10.2024
No.19	Pediatrics *Issue chief editor Irina N. Zakharova*	30.11.2024
No.20	Pulmonology/Allergology *Issue chief editor Sergey N. Avdeev*	30.11.2024
No.21	Oncology/Oncohematology *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov* with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2024
No.22	Neurology/Rheumatology *Issue chief editor Vladimir A. Parfenov*	30.12.2024
No.23	Polyclinic *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov*	30.12.2024

медицинский совет
2024 | Том 18 | № 16
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

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

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)

Главные редакторы номера:

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

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (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, Российский университет медицины (РосУниМед) (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*)
Вялкова А.А., д.м.н., профессор, Оренбургский государственный медицинский университет (Оренбург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)
Гаращенко Т.И., д.м.н., профессор, Научно-клинический Центр оториноларингологии; Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*оториноларингология*)
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 г. 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*)
Исаченко В.С., д.м.н., доцент, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (Санкт-Петербург, Россия) (*отоларингология*)
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 Сания (Sania Kolacek, Kolaček, Sanja), больница Загреба (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., Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского (Москва, Россия) (*офтальмология*)
Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Российский университет медицины (РосУниМед) (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*)
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*)
Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, Центральная государственная медицинская академия (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)
Михин В.П., д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия) (*кардиология*)
Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, Российский университет медицины (РосУниМед) (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*)
Николаенко В.П., д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный университет, (Санкт-Петербург, Россия) (*офтальмология*)
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, Национальная ассоциация экспертов по коморбидной неврологии (Москва, Россия) (*неврология*)
Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*онкология*)
Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*оториноларингология*)
Савино Франческо (Francesco Savino), д.м.н., профессор, Университет Триеста – XXI цикл (Турин, Италия) (*педиатрия*)
Салухов В.В., д.м.н., Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия) (*терапия, эндокринология*)
Свечникова Е.В., д.м.н., Новосибирский государственный медицинский университет; Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия) (*дерматология*)
Свистушкин В.М., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*оториноларингология*)
Семиглазов В.Ф., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*онкология*)
Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)
Синопальников А.И., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*пульмонология*)
Сурнина З.В., д.м.н., Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова (Москва, Россия) (*офтальмология*)
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*)

medical council
meditsinskiy sovet
2024 | Vol. 18 | No. 16
SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

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

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)

Editors in Chief of the Issue:

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

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

Editorial Review Board:

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

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

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

D.N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Russian University of Medicine (ROSUNIMED), 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. Vladimirsky (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

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

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

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

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

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

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

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

A.A. Erovichenkov, 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) (*Dermatovenerology*)

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

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

V.S. Isachenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (St Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

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) (*Allergology, Dermatovenerology*)

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

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

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

I.A. Loskutov, Dr. Sci. (Med.), Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky (Moscow, Russia) (*Ophthalmology*)

I.V. Maev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian University of Medicine (ROSUNIMED) (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*)

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

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

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

A.M. Mkrtumyan, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian University of Medicine (ROSUNIMED) (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*)

V.P. Nikolaenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, St Petersburg State University (St Petersburg, Russia) (*Ophthalmology*)

A.P. Rachin, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Association of Comorbid Neurology Experts (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., 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.), Novosibirsk State Medical University; Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia) (*Dermatology*)

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

V.F. Semiglazov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., 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*)

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

Z.V. Surnina, Cand. Dr. Sci. (Med.), Research Institute of Eye (Moscow, Russia) (*Ophthalmology*)

G.T. Sukhikh, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., 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. Voino-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia) (*Pediatrics*)

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

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

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

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

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*)

медицинский совет
2024 | Том 18 | № 16
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

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

16+

Содержание

Новости. Открытия и события 8

Артериальная гипертензия

Недогода С.В., Болотова С.Л., Бычкова О.И., Власов Д.С., Ледяева А.А., Саласюк А.С., Цома В.В.
Фенотип пациента с артериальной гипертензией для терапии кандесартаном и его комбинациями с диуретиком или антагонистом кальция 11

Тарадин Г.Г., Ракитская И.В., Приколота А.В., Моногарова Н.Е., Багрий В.А., Мартыненко А.Ю.
Значительная регрессия гипертрофии левого желудочка у пациентки с артериальной гипертензией на фоне лечения периндоприлом и аторвастатином 20

Чулков В.С., Гасанов М.З., Азовцева О.В., Минина Е.Е., Чулков Вл.С.
Роль бета-блокаторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний 28

Легочная гипертензия

Шумилин А.А., Павлов А.И., Прохорчик А.А., Черняев А.Л., Самсонова М.В., Славецкая М.А.
Идиопатическая легочная гипертензия у взрослого с открытым овальным окном . . . 38

Дислипидемия

Веденская С.С., Смоленская О.Г., Бельтюков Е.К., Грачев В.Г., Клячина Е.С., Ковалева А.Д.
Нарушения коагуляционного гемостаза и повышенный уровень липопротеина (а) у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом 46

Аритмии

Остроумова О.Д., Дубинина А.В., Телкова С.С., Кочетков А.И., Гаврилова Н.Е., Эбзеева Е.Ю., Араблинский А.В., Милованова О.А.
Фибрилляция предсердий и полиморбидность: как выбрать идеальный прямой оральный антикоагулянт? 54

Скворцов В.В., Коломыцев В.В., Горюнова Л.В.
Синдром приобретенного удлиненного интервала QT как предиктор внезапной сердечной смерти: причины, критерии диагностики, стратегия лечения 63

Степаненко И.А., Мирзоян Н.А., Рубан А.В., Сопова Д.И., Салухов В.В., Тарасов В.А.
Биомаркеры риска и прогноза при фибрилляции предсердий 70

Хроническая сердечная недостаточность

Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Телкова С.С., Араблинский А.В.
Фосфокреатин в терапии хронической сердечной недостаточности: клиническое наблюдение 82

Черников А.О., Чернышова В.А., Константинова Е.В., Великоцкий А.А., Площенков Е.В.
Дифференциальный диагноз острого коронарного синдрома без элевации сегмента ST у пациента среднего возраста . . . 92

Синькова М.Н., Исаков Л.К., Плотникова Е.Ю., Барбараш О.Л.
Роль физических тренировок в комплексной реабилитации у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа 101

Гвоздева А.Д., Закиев В.Д., Гиляревский С.Р.
Оценка фракции выброса и сократительная функция левого желудочка: насколько этот параметр точен? 108

Коморбидный пациент

Ринд А.Р., Есаян А.М., Зарайский М.И.
Влияние терапии фосфат-связывающими препаратами на фосфорно-кальциевый гомеостаз и ремоделирование сердца 114

Постоева А.В., Миролюбова О.А., Дворяшина И.В.
Формирование структурно-функциональных изменений в миокарде у лиц с разными метаболическими фенотипами: обзор литературы 120

Трухан Д.И., Иванова Д.С.
Неблагоприятные кардиологические и неврологические реакции, связанные с авиаперелетами, и возможность их фармакологической коррекции 127

Сахарный диабет

Руяткина Л.А., Руяткин Д.С., Щербакова Л.В., Исхакова И.С.
Вектор гликированного гемоглобина в формировании дисгликемии в постменопаузе: акценты ранней диагностики и терапии 135

Шацкая О.А., Бондаренко И.З., Кухаренко С.С.
Изменения скелетных мышц при сахарном диабете 148

Салухов В.В., Зеленина Т.А., Ахмедова К.С., Мерещенко Д.А., Исмаилов Д.Д., Липин А.Н., Борисов А.Г., Хохлова И.М.
Ближайшие и отдаленные результаты лечения хирургических пациентов с синдромом диабетической стопы 154

Каронова Т.Л., Мурашева А.В., Тимкина Н.В., Фукс О.С., Шляхто Е.В.
Сравнительное исследование нейропротективного потенциала инъекционных препаратов семаглутида при экспериментальном ишемическом инсульте 163

Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я.
Глюкозурия как основной механизм-ассоциированный эффект ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2: есть ли повод для беспокойства? 172

Булгакова С.В., Долгих Ю.А., Шаронова Л.А., Косарева О.В., Тренева Е.В., Мерзлова П.Я., Курмаев Д.П.
Современные аспекты терапии метаболически ассоциированной жировой болезни печени у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа 184

Другие проблемы эндокринологии

Пронин Е.В., Алексеева Т.М., Пронин В.С., Анциферов М.Б.
Место пасиреотида в прецизионном лечении пациентов с акромегалией 193

Реброва Д.В., Ворохобина Н.В.
Клинико-эпидемиологические характеристики пациентов с феохромоцитомой и забрюшинной параганглиомой 206

Носков С.М., Арефьева А.Н., Банко В.В., Радаева К.С., Гефен М.Л., Арчакова О.А., Карнакова П.К., Ветрова Е.С., Карпова П.А., Комаров Т.Н., Шохин И.Е.
Препарат семаглутида для лечения ожирения: результаты двух открытых рандомизированных исследований фармакокинетики 216

Демидова Т.Ю., Теплова А.С., Степанова Е.В.
Роль и место метформина в репродуктивном здоровье женщин: от прегравидарной подготовки до грудного вскармливания . . . 223

Фадеева М.И., Васифова Л.З.-к., Савельева Е.А., Урусова Л.С., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г.
Первичный гиперпаратиреоз с интратиреоидным расположением аденомы околощитовидной железы 230

Егорова Т.В., Киреева В.В., Хамнуева Л.Ю.
Региональные и этнические факторы ожирения и сахарного диабета у женщин репродуктивного возраста в Прибайкалье . . 238

Карнакова П.К., Ветрова Е.С., Карпова П.А., Князева А.Е., Арчакова О.А., Багаева Н.С., Арефьева А.Н., Банко В.В., Макаренко И.Е., Комаров Т.Н., Шохин И.Е.
Применение жидкостной хромато-масс-спектрометрии для определения семаглутида в сыворотке крови человека в клинических исследованиях фармакокинетики 246

Прикладные аспекты эндокринологии и кардиологии

Душина Т.С., Суплотов С.Н., Кляшев С.М., Суплотова Л.А.
Особенности изменений неспецифических факторов иммунологической реактивности при ожирении 257

Демидова Т.Ю., Теплова А.С., Ярманова В.О.
Современные представления о патогенезе когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа 265

Цыганкова О.В., Апарцева Н.Е., Латынцева Л.Д., Рябиков А.Н., Каштанова Е.В.
Отдаленные эффекты метформина на жировые депо и инсулин-глюкозные параметры у пациентов с предиабетом и хронической сердечной недостаточностью 274

Королева И.Г., Сизова Ж.М., Ших Е.В., Захарова В.Л., Шиндряева Н.Н., Мельник М.В.
Влияние терапии метморфином на развитие дефицита витамина B12 у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа 284

Синюшкина С.Д., Горинова А.В., Белоусова А.С., Сорокина Ю.А., Занозина О.В.
Патогенетическая связь микробиома и метаболических нарушений на фоне артериальной гипертензии и подагры у пациентов с сахарным диабетом 292

Иловайская И.А., Амхадова М.А., Кадиев А.А., Амхадов И.С., Джабраилова М.А.
Снижение уровня витамина D как фактор ухудшения остеоинтеграции при дентальной имплантации 302

Власова В.П., Сеськина А.А., Мышкина Н.А.
Оценка метаболических маркеров кардиоренальных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом 310

Сабирова А.И., Каршина О.О., Сабиров И.С.
Препараты сердечно-сосудистого профиля и состояние тканей пародонта 317

16+

medical council
meditsinskiy sovet
2024 | Vol. 18 | No. 16
SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

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

Content

Content

News, discoveries and events 8

Arterial hypertension

Nedogoda S.V., Bolotova S.L., Bychkova O.I., Vlasov D.S., Ledyaeva A.A., Salasyuk A.S., Tsoma V.V.
Phenotype of a patient with arterial hypertension for therapy with candesartan and its combinations with a diuretic or calcium antagonist. 11

Taradin G.G., Rakitskaya I.V., Prikolota A.V., Monogarova N.E., Bagriy V.A., Martynenko A.Yu.
Significant regression of left ventricular hypertrophy in patient with arterial hypertension during antihypertensive treatment with perindopril and atorvastatin . . 20

Chulkov V.S., Gasanov M.Z., Azovtseva O.V., Minina E.E., Chulkov Vl.S.
The role of beta blockers in the treatment of cardiovascular diseases. 28

Pulmonary hypertension

Shumilin A.A., Pavlov A.I., Prokhorchik A.A., Cherniaev A.L., Samsonova M.V., Slavetskya M.A.
Idiopathic pulmonary hypertension in an adult with patent foramen ovale 38

Dyslipidemia

Vedenskaya S.S., Smolenskaya O.G., Beltyukov E.K., Grachev V.G., Klyachina E.S., Kovaleva A.D.
Coagulation hemostasis disorders and elevated lipoprotein (a) levels in patients with arterial hypertension and multifocal atherosclerosis. . . 46

Arrhythmias

Ostroumova O.D., Dubinina A.V., Telkova S.S., Kochetkov A.I., Gavrilova N.E., Ebzeeva E.Yu., Arablinskiy A.V., Milovanova O.A.
Atrial fibrillation and multimorbidity: How to choose the perfect direct oral anticoagulant?. . 54

Skvortsov V.V., Kolomytsev V.V., Goryunova L.V.
Acquired long QT interval syndrome as a predictor of sudden cardiac death: Causes, diagnostic criteria, and management strategy. . 63

Stepanenko I.A., Ruban A.V., Mirzoyan N.A., Sopova D.I., Salukhov V.V., Tarasov V.A.
Biomarkers of risk and prognosis in atrial fibrillation 70

Chronic heart failure

Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Telkova S.S., Arablinskiy A.V.
Phosphocreatine in the treatment of chronic heart failure: Case report 82

Chernikov A.O., Chernyshova V.A., Konstantinova E.V., Velikotsky A.A., Ploshchenkov E.V.
Differential diagnosis of acute coronary syndrome without ST-segment elevation in a middle-aged patient. 92

Sinkova M.N., Isakov L.K., Plotnikova E.Yu., Barbarash O.L.
Role of physical training in cardiac rehabilitation in patients with congestive heart failure and type 2 diabetes mellitus 101

Gvozdeva A.D., Zakiev V.D., Gilyarevskiy S.R.
Ejection fraction assessment and left ventricular contractile function: How accurate is this parameter? 108

Comorbid patient

Rind A.R., Essaian A.M., Zaraiskii M.I.
miRNAs and indicators of mineral metabolism in the population of dialysis patients 114

Postoeva A.V., Mirolyubova O.A., Dvoryashina I.V.
Formation of structural and functional changes in the myocardium in individuals with different metabolic phenotypes: A literature review. . . . 120

Trukhan D.I., Ivanova D.S.
Adverse cardiological and neurological reactions associated with air traffic and the possibility of their pharmacological correction 127

Diabetes

Ruyatkina L.A., Ruyatkin D.S., Shcherbakova L.V., Iskhakova I.S.
Vector of glycated hemoglobin in the formation of dysglycemia in postmenopause: Emphasis on early diagnosis and therapy . . . 135

Shatskaya O.A., Bondarenko I.Z., Kushnarenko S.S.
Changes in skeletal muscle in diabetes mellitus. 148

Salukhov V.V., Zelenina T.A., Akhmedova K.S., Mereschenko D.A., Ismailov D.D., Lipin A.N., Borisov A.G., Khokhlova I.M.
The short- and long-term results of therapy of surgical diabetic foot patients. 154

Karonova T.L., Murasheva A.V., Timkina N.V., Fuks O.S., Shlyakhto E.V.
Comparative study of the neuroprotective potential of GLP-1RAs of semaglutide injectable preparations in experimental ischemic stroke 163

Demidova T.Yu., Izmaylova M.Ya.
Glucosuria as a major mechanism-associated effect of sodium-glucose cotransporter . . . . . 2 inhibitors: Is there cause for concern?. 172

Bulgakova S.V., Dolgikh Yu.A., Sharonova L.A., Kosareva O.V., Treneva E.V., Merzlova P.Ya., Kurmayev D.P.
Modern aspects of therapy of metabolic associated liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. 184

Other problems of endocrinology

Pronin E.V., Alexeeva T.M., Pronin V.S., Antsiferov M.B.
The place of pasireotide in precision treatment of patients with acromegaly 193

Rebrova D.V., Vorokhobina N.V.
Clinical and epidemiological characteristics of patients with pheochromocytoma and retroperitoneal paraganglioma. 206

Noskov S.M., Arefeva A.N., Banko V.V., Radaeva K.S., Gefen M.L., Archakova O.A., Karnakova P.K., Vetrova E.S., Karpova P.A., Komarov T.N., Shohin I.E.
Semaglutide for the treatment of obesity: Results of two open randomized pharmacokinetic studies 216

Demidova T.Yu., Teplova A.S., Stepanova E.V.
The role and function of metformin in women's reproductive health: From pre-pregnancy preparation to breastfeeding 223

Fadeeva M.I., Vasifova L.Z.-k., Savelyeva E.A., Urusova L.S., Eremkina A.K., Mokrysheva N.G.
Primary hyperparathyroidism with intrathyroidal location of parathyroid adenoma. 230

Egorova T.V., Kireeva V.V., Khamnueva L.Yu.
Regional and ethnic factors of obesity and diabetes mellitus in women of re-productive age in the Pribaikal region 238

Karnakova P.K., Vetrova V.S., Karpova P.A., Knyazeva A.E., Archakova O.A., Bagaeva N.S., Arefeva A.N., Banko V.V., Makarenko I.E., Komarov T.N., Shohin I.E.
Application of liquid chromatography-mass spectrometry for the determination of semaglutide in human serum in clinical pharmacokinetic studies 246

Applied aspects of endocrinology and cardiology

Dushina T.S., Suplotov S.N., Klyashev S.M., Suplotova L.A.
Features of changes in nonspecific factors of immunological reactivity in obesity 257

Demidova T.Yu., Teplova A.S., Yarmanova V.O.
Modern views on pathogenesis of cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus. 265

Tsygankova O.V., Apartseva N.E., Latyntseva L.D., Ryabikov A.N., Kashtanova E.V.
Long-term effects of metformin on fat depots and insulin-glucose parameters in patients with prediabetes and chronic heart failure. . . . 274

Koroleva I.G., Sizova Z.M., Shikh E.V., Zakharova V.L., Shindryaeva N.N., Melnik M.V.
Effect of metformin therapy on the development of vitamin b12 deficiency in patients with type 2 diabetes mellitus. 284

Sinyushkina S.D., Gorinova A.V., Belousova A.S., Sorokina Yu.A., Zanozina O.V.
Pathogenetic relationship of microbiome and metabolic disorders on the background of hypertension and gout: Potential targets of pharmacotherapy 292

Ilovayskaya I.A., Amkhadova M.A., Kadiev A.A., Amkhadov I.S., Dzhabrailova M.A.
Decreased vitamin D levels as a factor of deterioration of osseointegration during dental implantation 302

Vlasova V.P., Seskina A.A., Myshkina N.A.
Assessment of metabolic markers of cardiorenal disorders in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome. 310

Sabirova A.I., Karshina O.O., Sabirov I.S.
Cardiovascular profile drugs and the state of periodontal tissues. 317

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-307

Обзорная статья / Review article

Фенотип пациента с артериальной гипертензией для терапии кандесартаном и его комбинациями с диуретиком или антагонистом кальция

С.В. Недогода[1], С.Л. Болотова[1], О.И. Бычкова[1,2], Д.С. Власов[1], А.А. Ледяева[1], А.С. Саласюк[1]✉, salasyukas@outlook.com, **В.В. Цома[1]**

[1] Волгоградский государственный медицинский университет; 400066, Россия, Волгоград, Площадь Павших Борцов, д. 1

[2] Военно-медицинская служба Управления Федеральной службы безопасности Российской Федерации по Волгоградской области; 400131, Россия, Волгоград, ул. Рокоссовского, д. 26

Резюме

Проведен обзор эффективности и безопасности применения кандесартана при артериальной гипертензии с позиции современных клинических рекомендаций, а также рассмотрены обновленные данные по эффективности и метаболическим эффектам различных комбинаций на его основе. Сформирован понятный фенотип пациента с артериальной гипертензией для выбора кандесартана, сформулированы принципы дифференцированного подхода к назначению комбинаций на его основе при лечении артериальной гипертензии с учетом метаболических эффектов и влияния на конечные точки. Показано, что кандесартан эффективнее ирбесартана, валсартана и лозартана способен снижать артериальное давление, может уменьшать риск развития артериальной гипертензии у лиц с нормальным высоким уровнем артериального давления или у молодых лиц с семейным риском, имеет самую большую и разноплановую доказательную базу при лечении хронической сердечной недостаточности, способен достоверно снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений, задерживать прогрессирование диабетической ретинопатии. Фенотип пациента для комбинации кандесартана с амлодипином предполагает наличие у пациента одного или нескольких из следующих состояний: метаболический синдром (особенно с нарушенной толерантностью к глюкозе и гипертриглицеридемией), необходимость целенаправленной ангиопротекции, гиперурикемия, склонность к гипокалиемии или необходимость замены других блокаторов рецепторов ангиотензина II на кандесартан в комбинации. Комбинация кандесартана с гидрохлоротиазидом предпочтительна для HOPE-3-подобных пациентов, пациентов с инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе, а также с повторными инсультами, наличием гиперволемии (ожирение, перименопауза), необходимостью в лечении или профилактике хронической сердечной недостаточности, замены других блокаторов рецепторов ангиотензина II на кандесартан в комбинации. При использовании комбинации с гидрохлоротиазидом с помощью суточного мониторирования артериального давления у пациента необходимо исключить вариант суточного профиля night-picker или non-dipper и утренний подъем артериального давления, поскольку длительность действия гидрохлоротиазида не превышает 12 ч. Для обеих комбинаций также доказано улучшение когнитивных функций.

Ключевые слова: предгипертония, фиксированные комбинации, амлодипин, гидрохлоротиазид, метаболические эффекты

Для цитирования: Недогода СВ, Болотова СЛ, Бычкова ОИ, Власов ДС, Ледяева АА, Саласюк АС, Цома ВВ. Фенотип пациента с артериальной гипертензией для терапии кандесартаном и его комбинациями с диуретиком или антагонистом кальция. *Медицинский совет*. 2024;18(16):11–18. https://doi.org/10.21518/ms2024-307.

Конфликт интересов: материал подготовлен при финансовой поддержке компании АО «АКРИХИН» (Россия). Это никак не повлияло на результаты исследования и мнение авторов.

Phenotype of a patient with arterial hypertension for therapy with candesartan and its combinations with a diuretic or calcium antagonist

Sergey V. Nedogoda[1], Svetlana L. Bolotova[1], Olga I. Bychkova[1,2], Daniil S. Vlasov[1], Alla A. Ledyaeva[1], Alla S. Salasyuk[1]✉, salasyukas@outlook.com, **Vera V. Tsoma[1]**

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

[2] Military Medical Service of the Federal Security Service Administration of the Russian Federation for the Volgograd Region; 26, Rokossovsky St., Volgograd, 400131, Russia

Abstract

The article provides a review on the efficacy and safety of the use of candesartan in hypertension through the lens of current clinical guidelines, and considers updated data on the efficacy and metabolic effects of different candesartan-based combinations. A clear phenotype of a patient with hypertension who can be selected for the prescription of candesartan has been built-up, and the principles of differentiated approach to prescribing candesartan-based combinations for the treatment of hypertension have been outlined, taking into account metabolic effects and impact on the end points. It has been shown

© Недогода СВ, Болотова СЛ, Бычкова ОИ, Власов ДС, Ледяева АА, Саласюк АС, Цома ВВ, 2024

that candesartan is more effective than irbesartan, valsartan and losartan in lowering blood pressure, can reduce the risk of hypertension in people with normal high blood pressure or in young people with familial risks, and has the largest and most diverse evidence in the treatment of chronic heart failure, and significantly reduces the risk of cardiovascular complications as well as restrains the progression rates of diabetic retinopathy. The patient's phenotype for the candesartan and amlodipine combination suggests that the presence of one or more of the following conditions: metabolic syndrome (particularly with impaired glucose tolerance and hypertriglyceridemia), the need for targeted angioprotection, hyperuricemia, hypokalemia tendency, or the necessity to replace other angiotensin II receptor blockers with candesartan-based combinations. The candesartan and hydrochlorothiazide combination is preferable for HOPE-3-like patients, patients with a history of strokes or transient ischemic attacks, as well as recurrent strokes, the presence of hypervolemia (obesity, perimenopause), the need for treatment or prevention of chronic heart failure, replacement of other angiotensin II receptor blockers with candesartan-based combinations. The prescription of the candesartan and hydrochlorothiazide combination using the 24-hour blood pressure monitoring in a patient requires to exclude the 24-hour night-picker or non-dipper profile and the morning blood pressure surge, as the effect of hydrochlorothiazide does not exceed 12 hours. Both combinations have also been shown to improve cognitive function.

Keywords: prehypertension, fixed combinations, amlodipine, hydrochlorothiazide, metabolic effects

For citation: Nedogoda SV, Bolotova SL, Bychkova OI, Vlasov DS, Ledyaeva AA, Salasyuk AS, Tsoma VV. Phenotype of a patient with arterial hypertension for therapy with candesartan and its combinations with a diuretic or calcium antagonist. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(16):11–18. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-307.

Conflict of interest: the material was prepared with the financial support of AKRIKHIN JSC (Russia). This did not in any way affect the results of the study or the opinion of the authors.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема выбора оптимального препарата для лечения артериальной гипертензии (АГ) продолжает оставаться чрезвычайно актуальной. Во-первых, имеется огромное количество вариантов лечения, обусловленное наличием значительного числа препаратов внутри каждого из пяти их основных классов. Так, уже при монотерапии с учетом международного непатентованного названия, торговых наименований и возможных режимов дозирования речь идет почти о 600 вариантах лечения. Если рассматривать варианты двойной АГ-терапии с использованием антагонистов к рецепторам ангиотензина II (блокаторы рецепторов ангиотензина II – БРА), то число возможных комбинаций увеличивается до более чем 27 000 [1]. Во-вторых, современные рекомендации по лечению АГ часто не дают четкого указания не только на выбор конкретного препарата в определенных клинических ситуациях, но и преференции для использования тех или иных классов АГ-препаратов при комбинированной терапии [2, 3]. Есть ли выход из этой ситуации? Безусловно, есть. Международные рекомендации по лечению АГ прямо указывают, что при выборе препарата необходимо учитывать, есть ли у него доказанная способность снижать заболеваемость и смертность по данным рандомизированных клинических исследований [2], и имеются ли доказательства выгоды использования препарата в популяциях, в которых он должен применяться [4]. Именно с этих позиций предлагается рассмотреть кандесартан и различные комбинации с ним, поскольку за время многолетнего опыта его применения в отечественной литературе было большое количество публикаций по этой проблеме [5–7], но они в полной мере не позволяют сформировать для практического врача понятный фенотип пациента с АГ для кандесартана как препарата выбора с опорой на данные доказательной медицины.

КАНДЕСАРТАН В СРАВНЕНИИ С ДРУГИМИ АНТАГОНИСТАМИ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II

Среди всех препаратов своего класса кандесартан обладает одной из самых больших способностей надолго связываться с АТ1-рецепторами благодаря своему высокому сродству с ними [6], что предопределяет ряд его важных клинических преимуществ, в частности, по силе и продолжительности АГ-эффекта. По данным метаанализа [8], а также прямых и опосредованных клинических исследований[1] [9, 10], можно предложить варианты терапевтической взаимозаменяемости в группе БРА (*таблица*) и констатировать, что кандесартан оказывается эффективнее ирбесартана, валсартана и лозартана [11, 12]. Более того, возможно, именно лучший контроль артериального давления (АД) на протяжении суток на кадесартане по сравнению с лозартаном [13] стал причиной того, что в условиях реальной клинической практики в ходе исследования REAL LIFE с участием более 14 000 пациентов было выявлено достоверное снижение риска развития сердечно-сосудистых (СС) осложнений (в том числе инфаркта миокарда и инсульта) и СС-смертности на 14,4%, развития сердечной недостаточности (СН) – на 36% и нарушений ритма сердца – на 20% [14]. При этом пациенты, получавшие кандесартан, со статистической достоверностью на 4% реже прекращали прием препарата, на 3% реже переводились на другой АГ-препарат, на 16% реже требовали усиления терапии с назначением гидрохлоротиазида (ГХТЗ). Для реальной клинической практики имеют значение данные исследований CLAIM I и II [15, 16], в которых кандесартан по всем параметрам оказался эффективнее лозартана, что обосновывает целесообразность замены лозартана на кандесартан, в том числе и в комбинациях.

[1] Thames Valley Family Health Team (Ontario). *The Dose: An estimation of equivalent doses between ARBs and ACEIs.* 2020. Available at: https://thamesvalleyfht.ca/wp-content/uploads/2020/05/TheDoseACEIsARBs-drina.pdf.

● ***Таблица.*** Терапевтическая взаимозаменяемость блокаторов рецепторов ангиотензина II
● ***Table.*** Therapeutic interchange between angiotensin II receptor blockers

Блокаторы рецепторов ангиотензина II	Кандесартан		
	4–8 мг	8–16 мг	16–32 мг
Эпросартан	150 мг	300 мг	600 мг
Ирбесартан	75–150 мг	150 мг	300 мг
Лозартан	25–50 мг	50 мг	100 мг
Олмесартан	5–10 мг	10–20 мг	20–40 мг
Телмисартан	20 мг	40 мг	80 мг
Валсартан	40–80 мг	80–160 мг	160–320 мг
Азилсартан	20 мг	40 мг	80 мг

ВЫСОКОЕ НОРМАЛЬНОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ (ПРЕДГИПЕРТОНИЯ)

В соответствии с действующими российскими рекомендациями «АГ у взрослых» [3], пациентам с высоким нормальным АД (130–139/85–89 мм рт. ст.) рекомендуется начало АГ-терапии при очень высоком уровне СС-риска вследствие наличия СС-заболеваний, особенно ишемической болезни сердца (ИБС). Возможность предотвратить конверсию из пограничной в стабильную АГ была изучена в исследовании Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) [17]. В него были включены 772 пациента, средний возраст – 48 лет, средний уровень АД – 134/84 мм рт. ст., ранее не получавших АГ-терапии, со средним индексом массы тела (ИМТ) 30 кг/м^2. Только 14% пациентов не имели факторов риска. Терапия кандесартаном в дозе 16 мг 1 раз в сутки проводилась на протяжении 2 лет. Такой подход на 66% снизил частоту перехода из предгипертонии в стабильную АГ. Более того, в последующие 2 года после завершения активной терапии кандесартаном сохранялось статистически достоверное снижение риска конверсии в стабильную АГ на 16% при сохранении хорошего качества жизни [18]. Различие абсолютных показателей перехода в АГ между группами принимавших кандесартан и плацебо через 4 года составило 9,8%. При этом в группе пациентов с предгипертонией, получавших плацебо, за 4 года наблюдения почти у 2/3 лиц развилась АГ 1-й степени. Полученные результаты сегодня становятся особенно актуальными в свете более раннего начала медикаментозной терапии при кардио-сосудисто-рено-метаболическом синдроме [19] и наличия, в том числе у гипотензивной терапии, эффекта наследования (legacy effect) [20] или кардиометаболической памяти [21].

Исследование Danish Hypertension Prevention Project (DHyPP) [22] сравнивало прием в течение 12 мес. кандесартана в дозе 16 мг/сут с плацебо у 110 молодых лиц (средний возраст – 29 лет) с нормальным уровнем АД (123/74 мм рт. ст.) и ИМТ (средний – 25,5 кг/м^2), у которых родители страдали АГ. При снижении АД по данным суточного мониторирования на кандесартане в среднем на 3,9/3,4 мм рт. ст. против 0,3/0,6 мм рт. ст. на плацебо было также выявлено уменьшение массы миокарда левого желудочка на 9,4 г/м^2 против 3,3 г/м^2, улучшение почечной гемодинамики и достоверное снижение уровня ренина и ангиотензина II. Однако после отмены кандесартана в последующие 6–24 мес. различия в эффектах кандесартана и плацебо исчезали. Таким образом, эти исследования показали, что кандесартан может снижать риск развития АГ у лиц с нормальным высоким уровнем АД или молодых лиц с семейным риском.

ПАЦИЕНТЫ С УМЕРЕННЫМ (СРЕДНИМ) СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ РИСКОМ

Исследование Heart Outcomes Prevention Evaluation-3 (HOPE-3) оценивало возможность снижения риска развития СС-событий у пациентов из группы умеренного риска при терапии статинами (розувастатин 10 мг) и комбинациями кандесартана 16 мг и ГХТЗ 12,5 мг или кандесартана 16 мг и ГХТЗ 12,5 мг и розувастатина 10 мг [23–26]. В исследовании участвовали 12 705 пациентов, средний возраст – 65,8 года, имевших один и более фактор риска СС-заболеваний: соотношение окружности талии и бедер 0,85 и более у женщин и 0,90 и более у мужчин, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) (менее 1,0 ммоль/л у мужчин и менее 1,3 ммоль/л у женщин), курение (текущее или регулярное употребление табака в течение последних 5 лет), нарушение углеводного обмена (нарушенная толерантность к глюкозе, гликемия натощак или неосложненный сахарный диабет (СД), леченный только диетой), семейный анамнез раннего развития ИБС у родственников первой линии (до 55 лет у мужчин и до 65 лет у женщин), нарушения работы почек (микроальбуминурия, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м^2 или уровень креатинина выше 124 мкмоль/л, если у пациента нет протеинурии или АД выше 130/85 мм рт. ст.). При этом исходные уровни ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и АД не были критериями включения в исследование. У всей группы включенных в исследование пациентов средний уровень АД был 136,6/81,6 ± 9,3 мм рт. ст., ИМТ – 27,1 кг/м^2, общий холестерин – 5,2 ммоль/л, ХС ЛПНП – 3,2 ммоль/л, ХС ЛПВП – 1,3 ммоль/л, С-реактивный белок – 1,9 мг/дл. В качестве первой первичной комбинированной конечной точки оценивалось наступление СС-смерти, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта. В качестве второй первичной комбинированной конечной точки оценивалось наступление СС-смерти, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, реваскуляризации, СН или успешной реанимации по поводу остановки сердца. Анализ результатов группы пациентов, получавших только комбинированную АГ-терапию против плацебо, продемонстрировал, что достоверных различий по первой и второй первичной комбинированной точке не было, так же как и по инсультам и госпитализации из-за СС-причин.

Дальнейший подгрупповой анализ показал, что применение комбинации кандесартана и ГХТЗ достоверно снижало риск наступления первой на 27% и второй на 24% первичной комбинированной точки у пациентов с исходным систолическим АД выше 143,5 мм рт. ст. При более низком уровне АД эффект от комбинированной терапии отсутствовал. Эффект влияния исходного уровня АД сохранялся и при дальнейшем наблюдении за пациентами спустя 3 года после прекращения основной части исследования [27]. При уровне систолического АД выше 143,5 мм рт. ст. было выявлено снижение первой комбинированной конечной точки на 24%. При оценке эффекта совместного применения розувастатина и комбинации кандесартана + ГХТЗ было выявлено достоверное снижение первой и второй первичной комбинированной точки на 29 и 28% соответственно при отсутствии различий по побочным эффектам и переносимости. Важно отметить, что в подгруппе пациентов с более высоким (в среднем 156 мм рт. ст.) уровнем систолического АД и ХС ЛПНП (в среднем 4,2 ммоль/л) комбинированная (АГ + липиднижающая) терапия сопровождалась достоверным замедлением скорости снижения когнитивной функции по шкале Digit Symbol Substitution Test (DSST). Возможным объяснением этого факта являются результаты исследования Candesartan Atenolol Carotid Hemodynamics Endpoint Trial (CACHET), в котором кандесартан в дозе 8–16 мг/сут, в том числе в комбинации с ГХТЗ, применяемый для достижения целевого АД менее 140/90 мм рт. ст. у пациентов с эхокардиографически подтвержденным утолщением интима-медиа в сонных артериях, оказал влияние на уменьшение толщины комплекса интима-медиа при тенденции к улучшению кровотока в сонных артериях [28].

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Среди всех БРА кандесартан имеет самую большую и разноплановую доказательную базу при лечении хронической СН (ХСН) благодаря программе CHARM (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) [29], в рамках которой проводилась оценка его эффективности у разных категорий больных ХСН: у 2548 пациентов с фракцией выброса менее 40% при наличии современной на тот момент фармакотерапии – CHARM-Added trial [30], у 2028 пациентов с фракцией выброса менее 40%, которые не переносили ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) – CHARM-Alternative [31] и у 3023 больных ХСН с сохраненной фракцией выброса более 40% на фоне терапии иАПФ и β-адреноблокаторами – CHARM-Preserved [32]. Во всех этих исследованиях было выявлено положительное влияние на частоту госпитализаций в связи с ХСН, а при низкой фракции выброса – снижение смертности от СС-причин. Препарат также улучшал переносимость физических нагрузок и снижал функциональный класс по классификации NYHA (New York Heart Association) во всех трех группах пациентов. В настоящее время, когда доказана тесная взаимосвязь ХСН и хронической болезни почек (ХБП), необходимо вспомнить о способности кандесартана уменьшать протеинурию и замедлять снижение СКФ (расчетная СКФ – менее 30 мл/мин/1,73 м^2) при ХБП IV–V стадии [33]. Кандесартан имеет сильную доказательную базу по уменьшению гипертрофии левого желудочка: исследование Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy (CATCH) [34], The Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J) [35], Candesartan use in Hypertrophic And Non-obstructive Cardiomyopathy Estate (CHANCE) Study [36].

В настоящее время особенно важными представляются результаты исследования кандесартана при сохраненной фракции выброса левого желудочка, которой сопутствует многочисленная коморбидная патология. У препарата имеются многочисленные плейотропные эффекты, например повышение адипонектина и снижение PAI-1 (ингибитор активности плазминогена-1). Кроме того, выделение предстадии СН позволяет использовать кандесартан с его положительным влиянием на ремоделирование левого желудочка (антипролиферативное действие на миоциты и матрикс, антиапоптическое действие через стимуляцию АТ2-рецепторов, уменьшение образования альдостерона, синтеза коллагена, жесткости сердечной мышцы и сосудов, улучшение функции эндотелия и подавление воспаления) [37] и комбинацию с ГХТЗ в качестве упреждающей терапии, направленной на предотвращение перехода СН в необратимую стадию.

СНИЖЕНИЕ РИСКА ИНСУЛЬТА

Исследование Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) – проспективное рандомизированное двойное слепое многоцентровое параллельное исследование, которое оценивало эффективность кандесартана в снижении риска СС-осложнений у пожилых пациентов (средний возраст – 76 лет, среднее АД – 166/90 мм рт. ст.). Через 3,7 года лечения кандесартан достоверно снижал риск основных СС-осложнений на 64% (p = 0,004), риск нефатального мозгового инсульта на 27,8% и риск любого (фатального и нефатального) мозгового инсульта на 23,6% (p = 0,056) [38], в том числе у пациентов с изолированной систолической АГ на 42% (p = 0,049). Важно отметить, что эффективность кандесартана была выше у пациентов с инсультом в анамнезе. Субанализ продемонстрировал эффективность кандесартана в режиме монотерапии (снижение риска СС-смерти на 29%, общей смертности – на 27% и основных СС-осложнений – на 32%) с сохранением этого тренда на протяжении 3 лет после окончания исследования. Одним из важных итогов исследования SCOPE стало доказательство того, что кандесартан не только улучшал качество жизни пожилых пациентов с АГ, но и замедлял темп ухудшения когнитивной функции, особенно при ее исходно низких значениях по тесту MMSE (Mini-Mental State Examination), в сочетании со снижением темпа ухудшения внимания и краткосрочной памяти.

Логичным продолжением исследований кандесартана у пациентов с инсультом стало исследование ACCESS (The Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors) [39], в котором у 339 пациентов, перенесших инсульт, оценивали безопасность умеренного снижения АД при назначении кандесартана и титрации его дозы с 4 до 16 мг/сут до достижения АД менее 135/85 мм рт. ст. в первые 3 дня после события. В группе сравнения кандесартан назначали начиная с 7-х суток и титровали дозу до достижения АД 140/90 мм рт. ст. Через 12 мес. терапии в группе раннего применения препарата общая летальность оказалась ниже на 4,3%, частота СС-осложнений – на 8,9%.

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ РЕТИНОПАТИЯ

Как показали результаты исследований DIRECT [40], кандесартан способен предупреждать или задерживать прогрессирование диабетической ретинопатии (ДР). Программа DIRECT состояла из трех блоков:

- DIRECT-Prevent 1: пациенты с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) без ДР согласно протоколу ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study) с уровнем АД 130/85 мм рт. ст. и менее. При приеме кандесартана относительный риск развития ДР 2-го уровня по ETDRS составил 0,82 (p = 0,0508) при сравнении с плацебо, а ДР 3-го уровня по ETDRS – 0,65 (p = 0,0034);
- DIRECT-Protect 1: пациенты с СД1 с непролиферативной ДР согласно протоколу ETDRS с уровнем АД 130/85 мм рт. ст. и менее. При приеме кандесартана относительный риск прогрессирования ДР был таким же, как и в группе плацебо;
- DIRECT-Protect 2: пациенты с СД 2-го типа (СД2) с непролиферативной ДР согласно протоколу ETDRS с АД 130/85 мм рт. ст. и менее без лечения или 160/90 мм рт. ст. и ниже при АГ-терапии, исключающей иАПФ и БРА. При приеме кандесартана относительный риск прогрессирования ДР по сравнению с плацебо составил 0,87 (p = 0,20).

Для диагностики ДР использовали 11-уровневую шкалу ETDRS при 7-польном стереофотографировании глазного дна. Полученные результаты доказывают возможность первичной профилактики ДР у больных СД1 и индуцирование регрессии ДР у больных СД2 при применении кандесартана [41].

КОМБИНАЦИИ С КАНДЕСАРТАНОМ

К пониманию возможностей комбинаций, основанных на кандесартане, приближают исследования, в которых он сравнивался с другим компонентом, входящим в них. В исследовании CHILI Triple T [42] в течение 12 нед. сравнивали эффективность монотерапии кандесартаном в дозе 32 мг/сут или его комбинации 16 мг/сут с ГХТЗ 12,5 мг/сут. Результаты этого исследования выявили модулирующий (чем выше исходное АД и тяжелее стадия АГ, тем сильнее гипотензивное действие) АГ-эффект при обоих сценариях использования препарата при сопоставимом числе побочных эффектов.

В исследовании ALPINE (Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation) [43] у 392 пациентов с умеренной АГ сравнивали эффекты кандесартана в дозе 16 мг/сут и его комбинации с фелодипином в дозе 2,5 мг/сут с применением ГХТЗ в дозе 25 мг/сут или с эффектами комбинации ГХТЗ с атенололом в дозе 50–100 мг/сут. При сопоставимой АГ-эффективности в группах с использованием ГХТЗ уже через 12 нед. лечения выявлено достоверное повышение уровня глюкозы, инсулина в крови натощак, уровня триглицеридов и снижение уровня ХС ЛПВП. При этом исходно с метаболическим синдромом (МС) по критериям Всемирной организации здравоохранения было 12 пациентов в группе кандесартана и 13 пациентов – в группе ГХТЗ. По окончании исследования критериям МС соответствовали 18 пациентов из группы ГХТЗ и 5 – из группы кандесартана.

Важно отметить, что в исследовании The Estudio del Tratamiento con Candesartan en pacientes con Hipertension arterial según Criterios Electrocardiográficos (SARA) было продемонстрировано уменьшение гипертрофии левого желудочка у больных АГ и МС по электрокардиографическим признакам при приеме кандесартана [44].

В исследовании CASTLE (Candesartan and Amlodipine for Safety, Tolerability and Efficacy) [45] у 251 пациента с мягкой АГ сравнивали эффективность кандесартана в дозе 16 мг/сут и амлодипина в дозе 5 мг/сут. Целевой уровень диастолического АД менее 90 мм рт. ст. был достигнут у 79% пациентов из группы кандесартана и 87% – из группы амлодипина. Из-за побочных эффектов 4,7% пациентов прекратили прием амлодипина и 2,4% – кандесартана. Таким образом, при назначении кандесартана в достаточно высокой дозе, а амлодипина – в средней их эффективность оказалась практически одинаковой, но отеки чаще встречались при приеме амлодипина. Следовательно, объединение этих препаратов в фиксированной комбинации позволит повысить эффективность лечения при снижении риска побочных эффектов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В настоящее время на российском рынке присутствует несколько генериков кандесартана. Так, компания «АКРИХИН» предлагает целую линейку препаратов: Гипосарт, Гипосарт Н (комбинация кандесартана с ГХТЗ) и Гипосарт А (комбинация кандесартана с амлодипином). Важно отметить, что воспроизведенный кандесартан имеет доказанную биоэквивалентиность оригинальному препарату[2], что позволяет транспонировать результаты, которые получены на оригинальном препарате, на Гипосарт и его комбинации, но при лучших фармакоэкономических характеристиках. С учетом данных доказательной медицины можно предложить дифференцированный выбор между комбинациями, основанными на кандесартане.

[2] Открытое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Гипосарт, таблетки 32 мг, Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО (Польша), и Атаканд®, таблетки 32 мг, «АстраЗенека АБ» (Швеция) с участием здоровых добровольцев. Режим доступа: https://grlsbase.ru/clinicaltrails/clintrail/5237.

Фенотип пациента для комбинации кандесартана с амлодипином:

- МС, особенно с нарушенной толерантностью к глюкозе и гипертриглицеридемией;
- целенаправленная ангиопротекция (повышенное АД, ИБС, сосуды сетчатки);
- гиперурикемия;
- склонность к гипокалиемии;
- замена лозартана, валсартана и ирбесартана на кандесартан в комбинации.

Фенотип пациента для комбинации кандесартана с ГХТЗ:

- HOPE-3-подобные пациенты (имеющие один и более фактор риска СС-заболеваний:
- соотношение окружности талии и бедер 0,85 и более у женщин и 0,90 и более у мужчин;
- снижение уровня ХС ЛПВП (менее 1,0 ммоль/л у мужчин и менее 1,3 ммоль/л у женщин);
- курение (текущее или предшествующее регулярное употребление табака в течение последних 5 лет);
- нарушение углеводного обмена (нарушенная толерантность к глюкозе, гипергликемия натощак или неосложненный СД, леченный только диетой);
- семейный анамнез раннего развития ИБС у родственников первой линии (до 55 лет у мужчин и до 65 лет у женщин);
- нарушение работы почек (микроальбуминурия, СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м^2 или уровень креатинина выше 124 мкмоль/л, если у пациента нет протеинурии или систолическое АД выше 130 мм рт.ст.);
- инсульт / транзиторная ишемическая атака в анамнезе и повторный инсульт;
- гиперволемия (ожирение, перименопауза);
- лечение и профилактика ХСН;
- замена лозартана, валсартана и ирбесартана на кандесартан в комбинации.

При использовании комбинации с ГХТЗ необходимо с помощью суточного мониторирования у пациента исключить вариант суточного профиля АД night-picker или non-dipper и утренний подъем АД, поскольку длительность действия ГХТЗ не превышает 12 ч. Для обеих комбинаций – улучшение когнитивных функций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по результатам обзора эффективности и безопасности применения кандесартана при АГ с позиции современных клинических рекомендаций и данных об эффективности и метаболических эффектах различных комбинаций на его основе сформирован понятный фенотип пациента с АГ для выбора кандесартана, а также сформулированы принципы дифференцированного подхода к назначению комбинаций на его основе при лечении АГ с учетом метаболических эффектов и влияния на конечные точки.

Поступила / Received 14.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 05.07.2024
Принята в печать / Accepted 15.07.2024

Список литературы / References

1. Недогода СВ, Сабанов АВ, Саласюк АС, Лутова ВО, Попова ЕА, Бычкова ОИ, Рубцова МВ. Количественная оценка вариантов применения однокомпонентных антигипертензивных препаратов на различных этапах интенсификации терапии артериальной гипертензии. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2021;18(2):141–145. https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-2(78)-141-145.
Nedogoda SV, Sabanov AV, Salasyuk AS, Lutova VO, Popova EA, Bychkova OI, Rubtsova MV. Quantitative assessment of options for the use of single-component antihypertensive drugs at various stages of the intensification of hypertension therapy. *Journal of Volgograd State Medical University.* 2021;18(2):141–145. (In Russ.) https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-2(78)-141-145.
2. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023;41(12):1874–2071. https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480.
3. Кобалава ЖД, Конради АО, Недогода СВ, Шляхто ЕВ, Арутюнов ГП, Баранова ЕИ и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
4. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension.* 2020;75(6):1334–1357. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.
5. Евдокимова АГ, Ложкина МВ, Коваленко ЕВ. Особенности применения кандесартана в клинической практике. *Consilium Medicum.* 2016;18(1):54–59. Режим доступа: https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94388.
Evdokimova AG, Lozhkina MV, Kovalenko EV. Key features of candesartan application in clinical practice. *Consilium Medicum.* 2016;18(1):54–59. (In Russ.) Available at: https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94388.
6. Гиляревский СР, Голшмид МВ, Кузьмина ИМ. Доказательная история кандесартана: прошлое, будущее и настоящее. *Сердечная недостаточность.* 2015;16(5):303–310. Режим доступа: https://elibrary.ru/vhcyzf.
Gilyarevsky SR, Golshmid MV, Kuzmina IM. Evidence-based history of candesartan: past, future and present. *Serdechnaya Nedostatochnost.* 2015;16(5):303–310. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/vhcyzf.
7. Сиренко ЮН, Донченко НВ. Симпозиум «Место кандесартана в современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний: обзор доказательств». *Артеріальна гіпертензія та серцево-судинні захворювання.* 2011;(4):141–153. Режим доступа: http://www.mif-ua.com/archive/article/21168.
Sirenko YuN, Donchenko NV. Symposium "The place of candesartan in modern therapy of cardiovascular diseases: a review of the evidence." *Arterial Hypertension and Cardiovascular Disease.* 2011;(4):141–153. (In Russ.) Available at: http://www.mif-ua.com/archive/article/21168.
8. Hansson L. The relationship between dose and antihypertensive effect for different AT1-receptor blockers. *Blood Press Suppl.* 2001;(3):33–39. https://doi.org/10.1080/08037050152518348.
9. Coca A, Kreutz R, Manolis AJ, Mancia G. A practical approach to switch from a multiple pill therapeutic strategy to a polypill-based strategy for cardiovascular prevention in patients with hypertension. *J Hypertens.* 2020;38(10):1890–1898. https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002464.
10. Burnier M, Brunner HR. Comparative antihypertensive effects of angiotensin II receptor antagonists. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(12 Suppl.):S278–282. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10201883/.
11. Elmfeldt D, Olofsson B, Meredith P. The relationships between dose and antihypertensive effect of four AT1-receptor blockers. Differences in potency and efficacy. *Blood Press.* 2002;11(5):293–301. https://doi.org/10.1080/080370502320779502.
12. Meredith PA. Clinical comparative trials of angiotensin II type 1 (AT1)-receptor blockers. *Blood Press Suppl.* 2001;(3):11–17. https://doi.org/10.1080/08037050152518311.
13. Lacourcière Y, Asmar R. A comparison of the efficacy and duration of action of candesartan cilexetil and losartan as assessed by clinic and ambulatory blood pressure after a missed dose, in truly hypertensive patients: a placebo-controlled, forced titration study. Candesartan/Losartan study investigators. *Am J Hypertens.* 1999;12(12):1181–1187. https://doi.org/10.1016/s0895-7061(99)00142-9.
14. Kjeldsen SE, Stålhammar J, Hasvold P, Bodegard J, Olsson U, Russell D. Effects of losartan vs candesartan in reducing cardiovascular events in the primary treatment of hypertension. *J Hum Hypertens.* 2010;24(4):263–273. https://doi.org/10.1038/jhh.2009.77.

15. Bakris G, Gradman A, Reif M, Wofford M, Munger M, Harris S et al. Antihypertensive efficacy of candesartan in comparison to losartan: the CLAIM study. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2001;3(1):16–21. https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2001.00826.x.
16. Vidt DG, White WB, Ridley E, Rahman M, Harris S, Vendetti J et al. A forced titration study of antihypertensive efficacy of candesartan cilexetil in comparison to losartan: CLAIM Study II. *J Hum Hypertens.* 2001;15(7):475–480. https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001205.
17. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Kaciroti N et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med.* 2006;354(16):1685–1697. https://doi.org/10.1056/NEJMoa060838.
18. Williams SA, Michelson EL, Cain VA, Yang M, Nesbitt SD, Egan BM, Julius S. An evaluation of the effects of an angiotensin receptor blocker on health-related quality of life in patients with high-normal blood pressure (prehypertension) in the Trial of Preventing Hypertension (TROPHY). *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008;10(6):436–442. https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2008.07837.x.
19. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, Neeland IJ, Tuttle KR, Khan SS et al. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation.* 2023;148(20):1606–1635. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001184.
20. Pothen L, Balligand JL. Legacy in Cardiovascular Risk Factors Control: From Theory to Future Therapeutic Strategies? *Antioxidants (Basel).* 2021;10(11):1849. https://doi.org/10.3390/antiox10111849.
21. Itoh H, Kurihara I, Miyashita K, Tanaka M. Clinical significance of 'cardiometabolic memory': a systematic review of randomized controlled trials. *Hypertens Res.* 2017;40(6):526–534. https://doi.org/10.1038/hr.2016.192.
22. Skov K, Eiskjaer H, Hansen HE, Madsen JK, Kvist S, Mulvany MJ. Treatment of young subjects at high familial risk of future hypertension with an angiotensin-receptor blocker. *Hypertension.* 2007;50(1):89–95. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089532.
23. Lonn E, Bosch J, Pogue J, Avezum A, Chazova I, Dans A et al. Novel Approaches in Primary Cardiovascular Disease Prevention: The HOPE-3 Trial Rationale, Design, and Participants' Baseline Characteristics. *Can J Cardiol.* 2016;32(3):311–318. https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.07.001.
24. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2016;374(21):2021–2031. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1600176.
25. Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P et al. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2016;374(21):2009–2020. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1600175.
26. Yusuf S, Lonn E, Pais P, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J et al. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2016;374(21):2032–2043. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1600177.
27. Bosch J, Lonn EM, Jung H, Zhu J, Liu L, Lopez-Jaramillo P et al. Lowering cholesterol, blood pressure, or both to prevent cardiovascular events: results of 8.7 years of follow-up of Heart Outcomes Evaluation Prevention (HOPE)-3 study participants. *Eur Heart J.* 2021;42(31):2995–3007. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab225.
28. Ariff B, Zambanini A, Vamadeva S, Barratt D, Xu Y, Sever P et al. Candesartan- and atenolol-based treatments induce different patterns of carotid artery and left ventricular remodeling in hypertension. *Stroke.* 2006;37(9):2381–2384. https://doi.org/10.1161/01.STR.0000236839.69658.c5.
29. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet.* 2003;362(9386):759–766. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)14282-1.
30. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet.* 2003;362(9386):767–771. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14283-3.
31. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet.* 2003;362(9386):772–776. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14284-5.
32. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet.* 2003;362(9386):777–781. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14285-7.
33. Burgess E, Muirhead N, Rene de Cotret P, Chiu A, Pichette V, Tobe S. Supramaximal dose of candesartan in proteinuric renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(4):893–900. https://doi.org/10.1681/ASN.2008040416.
34. Cuspidi C, Muiesan ML, Valagussa L, Salvetti M, Di Biagio C, Agabiti-Rosei E et al. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens.* 2002;20(11):2293–2300. https://doi.org/10.1097/00004872-200211000-00030.
35. Ogihara T, Fujimoto A, Nakao K, Saruta T. ARB candesartan and CCB amlodipine in hypertensive patients: the CASE-J trial. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008;6(9):1195–1201. https://doi.org/10.1586/14779072.6.9.1195.
36. Penicka M, Gregor P, Kerekes R, Marek D, Curila K, Krupicka J. The effects of candesartan on left ventricular hypertrophy and function in nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy: a pilot, randomized study. *J Mol Diagn.* 2009;11(1):35–41. https://doi.org/10.2353/jmoldx.2009.080082.
37. Sakamoto M, Suzuki H, Hayashi T, Iuchi H, Isaka T, Sakamoto N et al. Effects of candesartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus on inflammatory parameters and their relationship to pulse pressure. *Cardiovasc Diabetol.* 2012;11:118. https://doi.org/10.1186/1475-2840-11-118.
38. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens.* 2003;21(5):875–886. https://doi.org/10.1097/00004872-200305000-00011.
39. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J et al. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke.* 2003;34(7):1699–1703. https://doi.org/10.1161/01.STR.0000075777.18006.89.
40. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, Orchard T, Fuller J, Parving HH et al. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet.* 2008;372(9647):1394–1402. https://doi.org/-10.1016/S0140-6736(08)61412-9.
41. Sjølie AK, Porta M, Parving HH, Bilous R, Klein R. The DIabetic REtinopathy Candesartan Trials (DIRECT) Programme: baseline characteristics. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2005;6(1):25–32. https://doi.org/10.3317/jraas.2005.003.
42. Bönner G, Landers B, Bramlage P. Candesartan cilexetil/hydrochlorothiazide combination treatment versus high-dose candesartan cilexetil monotherapy in patients with mild to moderate cardiovascular risk (CHILI Triple T). *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:85–95. https://doi.org/10.2147/VHRM.S17004.
43. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens.* 2003;21(8):1563–1574. https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000084723.53355.76.
44. Escobar C, Barrios V, Calderón A, Barrios S, Echarri R, Navarro-Cid J et al. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy regression induced by an angiotensin receptor blocker-based regimen in hypertensive patients with the metabolic syndrome: data from the SARA Study. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008;10(3):208–214. https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2008.07596.x.
45. Kloner RA, Weinberger M, Pool JL, Chrysant SG, Prasad R, Harris SM et al. Comparative effects of candesartan cilexetil and amlodipine in patients with mild systemic hypertension. Comparison of Candesartan and Amlodipine for Safety, Tolerability and Efficacy (CASTLE) Study Investigators. *Am J Cardiol.* 2001;87(6):727–731. https://doi.org/10.1016/s0002-9149(00)01491-0.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **С.В. Недогода**
Концепция и дизайн исследования – **С.В. Недогода**
Написание текста – **С.В. Недогода, С.Л. Болотова, О.И. Бычкова, Д.С. Власов, А.А. Ледяева, А.С. Саласюк, В.В. Цома**
Сбор и обработка материала – **С.В. Недогода, С.Л. Болотова, О.И. Бычкова, Д.С. Власов, А.А. Ледяева, А.С. Саласюк, В.В. Цома**
Анализ материала – **С.В. Недогода, С.Л. Болотова, О.И. Бычкова, Д.С. Власов, А.А. Ледяева, А.С. Саласюк, В.В. Цома**
Редактирование – **С.В. Недогода, С.Л. Болотова, О.И. Бычкова, Д.С. Власов, А.А. Ледяева, А.С. Саласюк, В.В. Цома**
Утверждение окончательного варианта статьи – **С.В. Недогода**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Sergey V. Nedogoda**
Study concept and design – **Sergey V. Nedogoda**
Text development – **Sergey V. Nedogoda, Svetlana L. Bolotova, Olga I. Bychkova, Daniil S. Vlasov, Alla A. Ledyaeva, Alla S. Salasyuk, Vera V. Tsoma**

Collection and processing of material – **Sergey V. Nedogoda, Svetlana L. Bolotova, Olga I. Bychkova, Daniil S. Vlasov, Alla A. Ledyaeva, Alla S. Salasyuk, Vera V. Tsoma**
Literature review – **Sergey V. Nedogoda, Svetlana L. Bolotova, Olga I. Bychkova, Daniil S. Vlasov, Alla A. Ledyaeva, Alla S. Salasyuk, Vera V. Tsoma**
Material analysis – **Sergey V. Nedogoda, Svetlana L. Bolotova, Olga I. Bychkova, Daniil S. Vlasov, Alla A. Ledyaeva, Alla S. Salasyuk, Vera V. Tsoma**
Editing – **Sergey V. Nedogoda, Svetlana L. Bolotova, Olga I. Bychkova, Daniil S. Vlasov, Alla A. Ledyaeva, Alla S. Salasyuk, Vera V. Tsoma**
Approval of the final version of the article – **Sergey V. Nedogoda**

Информация об авторах:

Недогода Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет; 400066, Россия, Волгоград, Площадь Павших Борцов, д. 1; https://orcid.org/0000-0001-5981-1754; nedogodasv@mail.ru

Болотова Светлана Леонидовна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет; 400066, Россия, Волгоград, Площадь Павших Борцов, д. 1; https://orcid.org/0000-0001-6654-1000; bolotovasl@yandex.ru

Бычкова Ольга Игоревна, к.м.н., подполковник медицинской службы, начальник, Военно-медицинская служба Управления Федеральной службы безопасности Российской Федерации по Волгоградской области; 400131, Россия, Волгоград, ул. Рокоссовского, д. 26; ассистент кафедры внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет; 400066, Россия, Волгоград, Площадь Павших Борцов, д. 1; https://orcid.org/0000-0002-7075-1235; bychkova_006@mail.ru

Власов Даниил Сергеевич, аспирант кафедры внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет; 400066, Россия, Волгоград, Площадь Павших Борцов, д. 1; https://orcid.org/0000-0001-6321-7205; danilvlasov@mail.ru

Ледяева Алла Александровна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет; 400066, Россия, Волгоград, Площадь Павших Борцов, д. 1; https://orcid.org/0000-0003-4771-6025; ledy-alla@yandex.ru

Саласюк Алла Сергеевна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет; 400066, Россия, Волгоград, Площадь Павших Борцов, д. 1; https://orcid.org/0000-0002-6611-9165; salasyukas@outlook.com

Цома Вера Владимировна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет; 400066, Россия, Волгоград, Площадь Павших Борцов, д. 1; https://orcid.org/0000-0002-0662-1217; vtsoma38@gmail.com

Information about the authors:

Sergey V. Nedogoda, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Diseases, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; https://orcid.org/0000-0001-5981-1754; nedogodasv@mail.ru

Svetlana L. Bolotova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; https://orcid.org/0000-0001-6654-1000; bolotovasl@yandex.ru

Olga I. Bychkova, Cand. Sci. (Med.), Lieutenant Colonel of the Medical Service, Head, Military Medical Service of the Federal Security Service Administration of the Russian Federation for the Volgograd Region; 26, Rokossovsky St., Volgograd, 400131, Russia; Assistant of the Department of Internal Medicine, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; https://orcid.org/0000-0002-7075-1235; bychkova_006@mail.ru

Daniil S. Vlasov, Postgraduate Student of the Department of Internal Medicine, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; https://orcid.org/0000-0001-6321-7205; danilvlasov@mail.ru

Alla A. Ledyaeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; https://orcid.org/0000-0003-4771-6025; ledy-alla@yandex.ru

Alla S. Salasyuk, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Medicine, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; https://orcid.org/0000-0002-6611-9165; salasyukas@outlook.com

Vera V. Tsoma, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University; 400066, Russia, Volgograd, Square of Fallen Fighters, 1; https://orcid.org/0000-0002-0662-1217; vtsoma38@gmail.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-436

Клинический случай / Clinical case

Значительная регрессия гипертрофии левого желудочка у пациентки с артериальной гипертензией на фоне лечения периндоприлом и аторвастатином

Г.Г. Тарадин[1]✉, taradin@inbox.ru, **И.В. Ракитская[1], А.В. Приколота[1], Н.Е. Моногарова[1], В.А. Багрий[2], А.Ю. Мартыненко[1]**

[1] Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького; 283003, Россия, Донецк, проспект Ильича, д. 16

[2] Центральная городская клиническая больница №1; 283003, Россия, Донецк, ул. Артема, д. 57

Резюме

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) при артериальной гипертензии (АГ) относится к числу модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых событий и служит оправданной целью для антигипертензивной терапии. В статье представлено наблюдение за пациенткой 60 лет с гипертонической болезнью и гиперлипидемией, у которой диагностирована ГЛЖ на основании данных электрокардиографии и эхокардиографии. Кроме вольтажных критериев Соколова – Лайона и Корнелла, при исходном эхокардиографическом исследовании регистрировались утолщение межжелудочковой перегородки, задней стенки левого желудочка (ЛЖ), увеличение массы миокарда ЛЖ и индекса массы миокарда ЛЖ. Больной был рекомендован прием представителя класса ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента периндоприла и аторвастатина. Пациентка регулярно принимала терапию и периодически проходила повторное эхокардиографическое обследование. Спустя 40 мес. наблюдения отмечено существенное уменьшение гипертрофии межжелудочковой перегородки (с 1,22 до 0,76 см, -37,7%), задней стенки ЛЖ (с 1,05 до 0,49, -53,3%), а также массы миокарда ЛЖ (с 197,9 до 96 г, -51,5%) и индекса массы миокарда ЛЖ (с 111,18 до 59,11 г/м^2, -51,5%). Таким образом, за весь период наблюдения масса ЛЖ уменьшилась практически в два раза. Отмечено уменьшение размеров левого предсердия, относительной толщины стенки при тех же параметрах объема ЛЖ, показателях систолической и диастолической функции. Среди благоприятных факторов, способствовавших существенной регрессии ГЛЖ, выделяется высокая приверженность лечению, эффективность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и возможное антигипертрофическое влияние аторвастатина.

Ключевые слова: ремоделирование сердца, гипертоническая болезнь, эхокардиография, антигипертензивная терапия, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, статины

Для цитирования: Тарадин ГГ, Ракитская ИВ, Приколота АВ, Моногарова НЕ, Багрий ВА, Мартыненко АЮ. Значительная регрессия гипертрофии левого желудочка у пациентки с артериальной гипертензией на фоне лечения периндоприлом и аторвастатином. *Медицинский совет*. 2024;18(16):20–26. https://doi.org/10.21518/ms2024-436.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Significant regression of left ventricular hypertrophy in patient with arterial hypertension during antihypertensive treatment with perindopril and atorvastatin

Gennady G. Taradin[1]✉, taradin@inbox.ru, **Irina V. Rakitskaya[1], Alina V. Prikolota[1], Nadezhda E. Monogarova[1], Vasiliy A. Bagriy[2], Anastasiya Y. Martynenko[1]**

[1] Donetsk State Medical University named after M. Gorky; 16, Ilyicha Ave., Donetsk, 283003, Russia

[2] Central City Clinical Hospital No. 1; 57, Artema St., Donetsk, 283003, Russia

Abstract

Left ventricular hypertrophy (LVH) in arterial hypertension (AH) is one of the modifiable risk factors for cardiovascular events and serves as a justified goal for antihypertensive therapy. The article presents follow-up of a 60-year-old female with AH, hyperlipidemia, and discovered of LVH on the data of electrocardiography and echocardiography. In addition to the Sokolow-Lyon and Cornell voltage criteria, the baseline echocardiographic examination revealed and increase in thickness of the ventricular septum and the left ventricular (LV) posterior wall, an increase in LV myocardial mass and LV myocardial mass index. The patient was recommended to take a drug of the class of angiotensin converting enzyme inhibitors perindopril and atorvastatin. The patient regularly received therapy and periodically underwent repeated echocardiographic examinations. After 40 months follow-up there are a significant decrease in septal hypertrophy (from 1.22 to 0.76 cm, -37.7%), LV posterior wall (from 1.05 to 0.49, -53.3%), as well as LV myocardial mass (from 197.9 to 96 g, -51.5%) and LV myocardial mass index (from 111.18 to 59.11 g/m^2, -51.5%). Thus, during the entire period of follow-up, the LV mass decreased almost twice. There was a decrease in the size of the left atrium, the relative wall thickness, with the same parameters of LV volumes, characteristics of systolic and diastolic function. Among the favorable factors contributing to significant LVH regression, high adherence to treatment, the efficacy of angiotensin converting enzyme inhibitors and the possible antihypertrophic influence of atorvastatin are discussed.

© Тарадин ГГ, Ракитская ИВ, Приколота АВ, Моногарова НЕ, Багрий ВА, Мартыненко АЮ, 2024

Keywords: cardiac remodeling, essential hypertension, echocardiography, antihypertensive therapy, angiotensin-converting enzyme inhibitors, statins

For citation: Taradin GG, Rakitskaya IV, Prikolota AV, Monogarova NE, Bagriy VA, Martynenko AYu. Significant regression of left ventricular hypertrophy in patient with arterial hypertension during antihypertensive treatment with perindopril and atorvastatin. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(16):20–26. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-436.

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

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из важных модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире [1–3]. Число случаев АГ продолжает расти, достигнув 30% населения земного шара [4–6]. Высокие уровни распространенности АГ отмечаются и в Российской Федерации, превышая 44% среди лиц 25–64 лет [1].

Увеличение постнагрузки при АГ оказывает прямое воздействие на сердце, приводя к структурным и функциональным изменениям миокарда левых отделов. На ранних стадиях гипертензивная болезнь сердца (ГБС) может оставаться без клинических проявлений, но представлять существенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений, включая сердечную недостаточность (СН), фибрилляцию предсердий, ишемическую болезнь сердца (ИБС), внезапную сердечную смерть и инсульт [3, 7–9]. Число случаев ГБС в мире увеличилось более чем в 2 раза с 7,7 млн в 1990 г. до 17,1 млн в 2017 г. [10]. Высокие темпы прироста распространенности ГБС отмечены в странах Восточной Европы, к которым относится Российская Федерация.

ГБС рассматривается как вторая главная причина развития СН после ИБС [11]. Основным проявлением ГБС является гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), которая определяется по увеличению толщины стенок и массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) [3, 12, 13]. Регрессия ГЛЖ способствует снижению рисков неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и представляет оправданную цель лечебных мероприятий [8, 14]. Представленная работа посвящена возможности фармакологической терапии в регрессии ГЛЖ на примере клинического случая.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка 60 лет консультирована в клинике в декабре 2020 г. по поводу жалоб на головную боль, шум в ушах, головокружение, повышение артериального давления (АД) до 170/100 мм рт. ст. Из анамнеза заболевания известно, что повышение АД отмечает около 10 лет, максимальные значения 180/100 мм рт. ст. Ранее у кардиолога больная не наблюдалась, постоянно антигипертензивные лекарственные препараты не принимала. В течение последних 6 мес. отмечает увеличение частоты эпизодов повышения АД. Анамнез жизни: гипертоническая болезнь у матери. Из перенесенных заболеваний: операция в 2010 г. по поводу грыжи белой линии живота. Гинекологический анамнез: менопауза в 45 лет, одни роды. Аллергологический анамнез без особенностей. Отрицает употребление алкоголя и курение.

Результаты физикального осмотра

Состояние удовлетворительное. Рост 160 см, масса тела 58 кг, индекс массы тела 22,7 кг/м^2. Нормостенического телосложения, удовлетворительного питания. Периферические лимфатические узлы, щитовидная железа не увеличены. Кожные покровы и видимые слизистые чистые. Перкуторно над легкими ясный легочной звук. Дыхание везикулярное, 16 мин$^{-1}$, хрипов нет. SpO_2 98% на атмосферном воздухе. Правая граница сердца – на 0,5 см кнаружи от правого края грудины, верхняя – 3-е ребро, левая – по левой срединно-ключичной линии. Деятельность сердца ритмичная, тоны приглушены, шумовая мелодия над точками выслушивания клапанов и крупных сосудов не определяется. Частота сердечных сокращений 75 мин$^{-1}$. АД 155/95 мм рт. ст. (D = S). Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Отрезки кишечника обычных свойств. Почки, селезенка не пальпируются. Физиологические оправления не нарушены. Суставы внешне не изменены. Периферических отеков нет.

Результаты лабораторного и инструментального обследований

При лабораторных исследованиях в общих клинических анализах крови и мочи – без патологии. Общий холестерин 6,61 ммоль/л (n = 3,1–5,2 ммоль/л), β-холестерин 3,7 ммоль/л (n ⩽ 3,3 ммоль /л). Электрокардиограмма (ЭКГ) (05.12.2020 г.) – ритм синусовый регулярный с частотой 75 мин$^{-1}$. Горизонтальное положение электрической оси (угол α: +12°). Амплитудные признаки ГЛЖ: максимальный зубец R в V_5, $RV_4 < RV_5 > RV_6$, $SV_1 + RV_5 = 36$ мм (критерий Соколова – Лайона $S_{V1} + R_{V5}/R_{V6} > 35$ мм), высота R в AVL – 12 мм, глубина S_{V3} – 11 мм, сумма – 23 мм (критерий Корнелла $S_{V3} + R_{aVL} > 20$ мм для женщин).

Выполнена трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) (05.12.2020 г.): диаметр левого предсердия (ЛП) 3,26 см. Левый желудочек (ЛЖ): конечно-диастолический размер 4,68 см; конечно-систолический размер 2,85 см; конечно-диастолический объем 101,27 мл, конечно-систолический объем 30,79 мл, ударный объем 70,48 мл – полости сердца не расширены. Фракция выброса (ФВ) по методу Тейхольца 69%, сократимость ЛЖ 39%, сердечный выброс 4,5 л, систолический индекс 2,78 л/мин/м^2, фракция укорочения 39,1% – сократительная способность миокарда удовлетворительна, сохранная систолическая функция ЛЖ (нормальная ФВ ЛЖ). Отношение максимальной скорости потока в фазу раннего наполнения диастолы ЛЖ к скорости потока в фазу позднего наполнения диастолы ЛЖ в систолу предсердия (E/A) 0,83 – нарушение диастолической функции ЛЖ (1-й тип – нарушения расслабления). Межжелудочковая перегородка (МЖП) 1,22 мм, задняя стенка ЛЖ 1,05 см, индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) 111,18 г/м^2.

Давление в легочной артерии 21 мм рт. ст. Уплотнение стенок восходящей аорты. Уплотнение створок митрального и аортального клапана. Минимальная аортальная недостаточность (вероятно, склеротического генеза). Минимальная митральная регургитация. Участки повышенной эхогенности в толще МЖП (признаки кардиосклероза).

Клинический диагноз

На основании жалоб пациентки на головные боли, повышение АД, выявленной ГЛЖ по результатам ЭКГ, ЭхоКГ пациентке выставлен диагноз «Гипертоническая болезнь II стадии, степень 2. ГЛЖ. Гиперлипидемия. Риск сердечно-сосудистых осложнений 3 (высокий)». Рекомендован прием периндоприла (периндоприла аргинин) 5 мг/сут под контролем АД и аторвастатина 10 мг/сут с повторной оценкой показателей липидограммы через 1 мес. Даны рекомендации по модификации образа жизни: снижение потребления соли, диета с ограничением жиров животного происхождения, регулярные дозированные физические нагрузки; постоянный контроль АД, повторная консультация через 1 мес.

Спустя месяц лечения пациентка повторно осмотрена сотрудником клиники: жалоб не предъявляла, значения АД по показателям амбулаторных записей в пределах 138–148/88–94 мм рт. ст. Общий холестерин 5,84 ммоль/л, β-холестерин 3,5 ммоль/л. Рекомендовано увеличение дозировки периндоприла до 10 мг/сут, аторвастатина до 20 мг/сут. За весь период наблюдения больная, с ее слов, постоянно принимала препараты, регулярно контролировала и записывала значения АД, не реже 1 раза в 2–3 мес. приезжала на консультации.

Пациентке выполнялось ЭхоКГ-исследование 1–2 раза в год на одном и том же ультразвуковом аппарате, одним и тем же врачом-функционалистом, не осведомленном о клиническом статусе пациентки и значениях АД.

Во время планового осмотра в клинике через 6 мес. от назначения периндоприла зарегистрировано снижение систолического АД (с 155 до 135 мм рт. ст.) и диастолического АД (с 95 до 85 мм рт. ст.). При последнем визите (через 40 мес. наблюдения) систолическое АД составило 124 мм рт. ст., диастолическое АД – 82 мм рт. ст. Данные значений АД в записях самостоятельного контроля: систолическое и диастолическое АД – 118–128 и 76–84 мм рт. ст. соответственно. Регрессия ГЛЖ по ММЛЖ, ИММЛЖ установлена через 1 год от начала приема назначенного лечения (135,59 г и 78,38 г/м^2 соответственно). Еще через 3 мес. нормализовалась толщина МЖП и ЗСЛЖ (0,9 и 0,75 см соответственно).

Основные ЭхоКГ-показатели за период с 5.12.2020 г. и по 22.03.2024 г. представлены в *таблице*. Отмечено уменьшение толщины МЖП (с 1,22 до 0,76 мм), задней стенки ЛЖ (с 1,05 до 0,49 см), ММЛЖ (с 197,9 до 96 г), ИММЛЖ (с 111,18 до 59,11 г/м^2) и размера ЛП (с 3,26 до 3,03 см).

Динамика и исходы

Во время осмотра 22.03.2024 г. пациентка жалоб не предъявляла, чувствовала себя хорошо. Значения АД по записям в дневнике самостоятельного контроля АД в интервале 118–128/76–84 мм рт. ст. Продолжает принимать периндоприл в дозировке 10 мг/сут и аторвастатин 20 мг/сут. Переносимость препаратов хорошая, побочных эффектов не отмечала. ЭхоКГ-снимок с основными размерами, полученными при исследовании из парастернальной позиции по длинной оси, представлен на *рисунке*.

ОБСУЖДЕНИЕ

Под ГЛЖ подразумевается увеличение массы ЛЖ вследствие увеличения объема составных элементов миокарда – кардиомиоцитов [8, 13, 16]. ГЛЖ при АГ является основным

● ***Таблица.*** Динамика показателей артериального давления и данных трансторакальной эхокардиографии

● ***Table.*** Changes in blood pressure levels and transthoracic echocardiography findings

Показатели	Норма*	5.12. 2020 г.	22.06. 2021 г.	19.12. 2021 г.	5.03. 2023 г.	22.03. 2024 г.	Изменения по сравнению с исходными показателями, %
САД, мм рт. ст.#	<140	155	135	130	125	120	-22,6
ДАД, мм рт. ст.	<90	95	85	80	80	80	-15,8
ММЛЖ, г	≤162	197,90	170,02	135,59	123,53	96	-51,5
ИММЛЖ, г/м^2	≤95	111,18	98,85	78,38	71,41	59,11	-46,8
МЖП, см	≤0,9	1,22	1,07	0,99	0,9	0,76	-37,7
ЗСЛЖ, см	≤0,9	1,05	0,95	0,99	0,75	0,49	-53,3
Е/А	≥0,8	0,83	0,86	1	0,82	0,67	-19,3
КДР, см	≤5,22	4,68	4,16	4,58	4,55	4,67	-0,2
КСР, см	≤3,48	2,85	2,48	2,58	2,65	3,03	+6,3
ОТС	≤0,42	0,45	0,46	0,43	0,33	0,21	-53,3
КДО, мл‡	≤106	101	102	77	95	101,08	+0,1
Индекс КДО, мл/м^2	≤61	62,3	62,9	47,5	58,6	62,3	0
КСО, мл	≤42	31	30	22	26	35,75	+15,3
Индекс КСО, мл/м^2	≤24	19,1	18,5	13,6	16,1	22,04	+15,4
УО, мл	–	70,5	72	55	69	65,3	-7,4
ФВ, %	≥50	69	71	71	73	64,6	-6,4
Левое предсердие, см	<3,8	3,26	3,0	2,98	3,15	3,03	-7,1

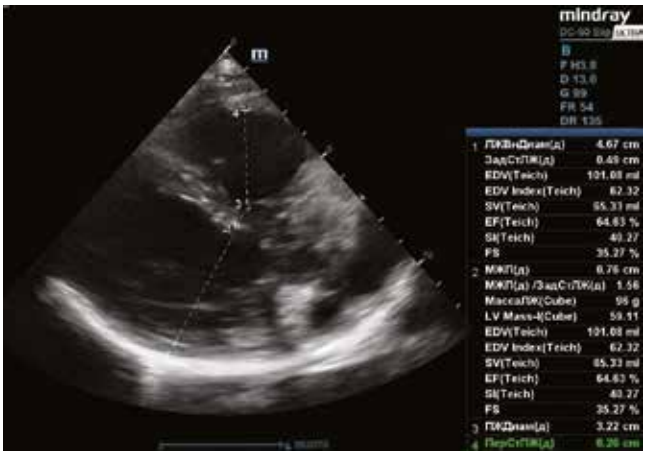
Примечание. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ – индекс ММЛЖ; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; Е/А – отношение максимальной скорости потока в фазу раннего наполнения к скорости потока в фазу позднего наполнения ЛЖ (в систолу предсердий); КДР – конечно-диастолический размер; КСР – конечно-систолический размер; ОТС – относительная толщина стенки; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; УО – ударный объем; ФВ – фракция выброса.

‡ Расчеты КДО, КСО, УО и ФВ проведены по методу Тейхольца.

* Нормальные показатели приведены на основании рекомендаций по количественной оценке камер сердца Американского общества эхокардиографии 2015 г. [15].

Приведены верхние границы систолического и диастолического артериального давления согласно рекомендациям по ведению артериальной гипертензии Российского кардиологического общества и Европейского общества по гипертензии.

● ***Рисунок.*** Эхокардиограмма пациентки 22.03.2024 г.
● ***Figure.*** Patient's echocardiogram (March 22, 2024)



Парастернальная позиция, длинная ось, датчик SP5-1N, диастола. Передняя стенка правого желудочка (размер 4 на фотоснимке) 0,2 см, размер правого желудочка (3) 3,22 см, межжелудочковая перегородка 0,76 см (2), конечно-диастолический размер левого желудочка 4,67 (1), задняя стенка левого желудочка 0,49

проявлением ГБС, в развитии и поддержании которой рассматривают несколько факторов. Наряду с фоновыми факторами, такими как возраст, раса, пол, масса тела, поведенческие, нутритивные особенности и сопутствующие заболевания, основное влияние на развитие гипертрофии оказывают гемодинамические [17, 18]. Нагрузка давлением и сосудистое ремоделирование приводят к систолическому напряжению стенок ЛЖ и формированию ГЛЖ [17].

По данным литературы, распространенность ГЛЖ варьирует в диапазоне 15–45% [9, 19, 20]. Частота ГЛЖ зависит от используемого метода диагностики (вольтажные критерии по данным ЭКГ или результаты методов визуализации), а также от используемых параметров определения АГ согласно национальным и международным клиническим рекомендациям [4, 7, 17, 21, 22]. В частности, в российских и европейских рекомендациях АГ считается повышение систолического АД ⩾ 140 и/или диастолического ⩾ 90 мм рт. ст. [4, 7], в американских ⩾ 130 или ⩾ 80 мм рт. ст. соответственно [21].

Диагностика ГЛЖ традиционно основывается на данных ЭКГ, двухмерной ЭхоКГ и других методов визуализации [7]. Для ЭКГ-диагностики ГЛЖ рекомендуют использовать вольтажные критерии Соколова – Лайона (S_{V1} + R_{V5} или R_{V6} > 35 мм; R_{aVL} ⩾ 11 мм), Корнелла (S_{V3} + R_{aVL} > 28 мм для мужчин и > 20 мм для женщин) и Корнелльское произведение (Корнелльский вольтаж × продолжительность QRS) > 2440 мм × мс [4, 13]. В представленном случае в начале заболевания отмечались критерии Соколова – Лайона (36 мм) и Корнелла (23 мм).

Двухмерная ЭхоКГ представляет доступный и информативный метод диагностики ГЛЖ, позволяющий провести более точную количественную оценку ММЛЖ, камер сердца, включая ЛП, проанализировать систолическую и диастолическую функции ЛЖ. Кроме того, серийные ЭхоКГ-исследования помогают проследить динамику выявленных нарушений в течение периода наблюдения, что отмечено нами в ходе наблюдения за пациенткой [23, 24].

Основными ЭхоКГ-параметрами, используемыми для характеристики геометрии ЛЖ, являются ММЛЖ, ИММЛЖ и относительная толщина стенки (ОТС). Согласно рекомендациям по количественной оценке полостей сердца American Society of Echocardiography и European Association of Cardiovascular Imaging [15] ИММЛЖ считается повышенным при его значениях > 115 г/м^2 у мужчин и > 95 г/м^2 у женщин, полученных с помощью линейного метода, и значениях > 102 г/м^2 у мужчин и > 88 г/м^2 у женщин по вычислению двухмерных формул. ОТС рассчитывается как 2 × ЗСЛЖ / КДР ЛЖ, где ЗСЛЖ – задняя стенка ЛЖ, КДР – конечно-диастолический размер. В начале лечения у нашей пациентки отмечалось повышение всех параметров, связанных с толщинами стенок ЛЖ и массой миокарда, что свидетельствовало о ГЛЖ: ММЛЖ – 197,9 г, ИММЛЖ – 111,18 г/м^2, толщина МЖП – 1,22 см и задней стенки ЛЖ – 1,05 см.

В соответствии со значениями ММЛЖ и ОТС нормальная геометрия ЛЖ определяется при нормальных значениях ИММЛЖ и ОТС ⩽ 0,42; концентрическая ГЛЖ – увеличенном ИММЛЖ и ОТС > 0,42; эксцентрическая ГЛЖ – увеличенном ИММЛЖ и ОТС ⩽ 0,42 и концентрическое ремоделирование ЛЖ – нормальном ИММЛЖ и ОТС > 0,42 [15, 24, 25]. В представленном наблюдении регистрировался концентрический вариант ГЛЖ: увеличенный ИММЛЖ (111,18 г/м^2) при ОТС > 0,42 (0,45).

В многочисленных исследованиях показана регрессия ГЛЖ и нормализация геометрии ЛЖ у больных с АГ на фоне антигипертензивной терапии (АГТ) [8, 26]. В крупном исследовании 35 602 больных, которым выполнялась ЭхоКГ, R.V. Milani et al. [27] обнаружили значимую взаимосвязь между наличием концентрического ремоделирования ЛЖ и ГЛЖ (концентрической или эксцентрической) и увеличенным риском смертности от всех причин: ОР: 1,99; 95% ДИ: 1,88–2,18; p < 0,0001 и ОР: 2,13; 95% ДИ: 1,89–2,40; p < 0,0001 соответственно. Среди всех гипертрофических фенотипов наибольший риск смертности отмечен у больных с концентрическим вариантом ГЛЖ. Авторы также отметили динамическую особенность прогноза как следствие изменений геометрии ЛЖ при проведении АГТ: изменение концентрического ремоделирования в паттерн нормальной геометрии ЛЖ ассоциировалось с улучшением выживаемости: ОР: 0,64; 95% ДИ: 0,42–0,97; p = 0,03 [27].

Лекарственная терапия, направленная на снижение значений АД, помогает также понизить риски осложнений, обусловленных АГ [28]. Отмечено, что длительный контроль АД ассоциируется с более существенной регрессией ГЛЖ, а также со значительным снижением неблагоприятных клинических исходов [29, 30]. Следует отметить, что наша больная, с ее слов, не пропускала прием препаратов и за относительно длительный период лечения удалось достичь существенной регрессии ГЛЖ на фоне нормализации АД.

На основании мониторинга значений амбулаторного АД систолическое снизилось с 155 до 120 мм рт. ст., диастолическое – с 95 до 80 мм рт. ст. (*табл.*). Отмечен существенный регресс гипертрофии МЖП (с 1,22 до 0,76 см, Δ -37,7%), ЗСЛЖ (с 1,05 до 0,49, Δ -53,3%), а также ММЛЖ (с 197,90 до 96 г, Δ -51,5%) и, соответственно, ИММЛЖ

(с 111,18 до 59,11 г/м^2, Δ -51,5%). Таким образом, за весь период наблюдения масса ЛЖ уменьшилась практически в два раза. Отмечено уменьшение размеров ЛП, ОТС, при тех же параметрах объемов ЛЖ и систолической и диастолической функции. При анализе хронологических особенностей регрессии ГЛЖ можно отметить, что наиболее существенные изменения зарегистрированы спустя один и два года терапии.

Исследования на молекулярном уровне показывают, что развитие ГЛЖ при АГ – процесс, переходящий из количественных изменений в качественные [31]. Этот процесс задействует транслокацию гена тяжелой цепи миозина, изменения плотности мембранных белков, экспрессии рецепторов и перестройку энергетического метаболизма. Полагают, что для регрессии гипертрофии необходимо как минимум 100 дней [32]. Такая длительность реверсии ГЛЖ определяет обоснованность как длительной АГТ, так и пролонгированного периода наблюдений в клинических исследованиях [32].

Наиболее эффективными препаратами в достижении регрессии ГЛЖ у пациентов с АГ являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II, блокаторы кальциевых каналов, β-адреноблокаторы, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа [33–35]. Имеются сообщения, что антигипертрофическими эффектами обладают также диуретики, метформин, силденафил, ингибиторы mTOR и статины [14].

В нашем случае, после того как был поставлен диагноз гипертонической болезни и обнаружена ГЛЖ, пациентка получала терапию представителем ИАПФ (периндоприл, 10 мг/сут) и аторвастатином (20 мг/сут). На фоне проводимой терапии удалось добиться нормальных значений АД.

Большинство авторов полагают, что наиболее существенным влиянием в снижении выраженности ГЛЖ обладают ИАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II [36, 37], что обусловливает их широкое применение для контроля АД и снижения ММЛЖ [32, 38, 39]. В нашем случае больная принимала периндоприл в дозировке 10 мг/сут на протяжении 40 мес., что, на наш взгляд, способствовало нормализации АД и регрессии ГЛЖ.

Вторым препаратом, который постоянно принимала пациентка, был аторвастатин, назначенный преимущественно для коррекции гиперхолестеринемии. Наряду с ИАПФ, статины представляют препараты с мощным протективным потенциалом на сердечно-сосудистую систему. Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктазы – статины – реально понижают уровни холестерина липопротеинов низкой плотности [40]. За счет своего доказанного эффекта в нормализации липидов статины стали широко использоваться для первичной и вторичной профилактики неблагоприятных исходов, обусловленных ИБС [41]. Благодаря интенсивному применению статинов в течение 35 лет открыты их дополнительные эффекты, которые включают уменьшение оксидативного стресса, модуляцию воспалительного ответа, улучшение функции эндотелия, стабилизацию атеросклеротических бляшек, противоопухолевую активность, уменьшение активации тромбоцитов, ингибирование тромбообразования и пролиферации гладкомышечных клеток [41, 42].

Активно обсуждается роль статинов в лечении АГ, а также в предупреждении и регрессии ГЛЖ. В частности, Z. Khan et al. [43] изучили 9 361 исследований, включая рандомизированные клинические исследования, метаанализы и систематические обзоры, и обнаружили, что применение статинов сопровождается снижением как систолического, так и диастолического АД. Среди возможных механизмов, благодаря которым удается снизить АД, авторы выделяют их способность увеличивать эндотелиальную продукцию оксида азота, уменьшать жесткость сосудистой стенки и улучшать, соответственно, системный артериальный комплаенс, подавлять экспрессию рецепторов ангиотензина II 1-го типа, которые в значительной мере экспрессированы у больных с гиперхолестеринемией [43]. Более того, статины могут уменьшать выраженность ГЛЖ, ассоциированного с ней миокардиального фиброза, улучшать коронарную перфузию, систолическую и диастолическую функцию ЛЖ. Отмеченные плейотропные эффекты дают основание полагать, что статины могут быть оправданны для лечения больных с АГ и сопутствующей ГБС даже без нарушений липидного обмена [40].

Интересные результаты получены в работе отечественных авторов [44], изучавших исход концентрической ГЛЖ у 223 больных с АГ и сохранной систолической функцией ЛЖ (ФВ ⩾ 50%) за период наблюдения в среднем 8,1 года. Мультивариантный анализ показал, что изменение клинического статуса – переход из бессимптомного течения ГЛЖ в СН с сохранной ФВ – ассоциируется с возрастом, длительностью АГ, интервальными изменениями ММЛЖ и недостатком применения статинов. Авторы полагают, что в настоящее время, несмотря на доказанные эффекты, статины назначаются недостаточно часто и в заниженной дозировке. В приведенном выше исследовании лишь 34% пациентов с СН и сохранной ФВ принимали статины (по сравнению с 57% больных, оставшихся бессимптомными), хотя большинство из них имели высокий или очень высокий сердечно-сосудистый риск, являясь реальными кандидатами для назначения липидоснижающей терапии [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный нами случай интересен несколькими аспектами. Во-первых, за период наблюдения за пациенткой, составивший 40 мес., кроме нормализации АД, удалось достичь значительной регрессии ММЛЖ, которая уменьшилась в 2 раза. Во-вторых, на наш взгляд, немаловажным фактором в снижении значений АД и выраженности ГЛЖ является высокая приверженность лечению. В-третьих, вполне вероятно, что существенная регрессия ГЛЖ была обеспечена комбинированным эффектом периндоприла и аторвастатина. Таким образом, последовательное проведение АГТ позволяет добиться, кроме снижения АД, также регрессии ГЛЖ и нормализации геометрии ЛЖ у пациентов с АГ.

Поступила / Received 30.07.2024
Поступила после рецензирования / Revised 14.08.2024
Принята в печать / Accepted 20.08.2024

Список литературы / References

1. Баланова ЮА, Шальнова СА, Имаева АЭ, Капустина АВ, Муромцева ГА, Евстифеева СЕ и др. Распространенность артериальной гипертонии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019;15(4):450–466. https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
   Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, Kapustina AV, Muromtseva GA, Evstifeeva SE et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSE-RF-2 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):450–466. (In Russ.) https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
2. Brouwers S, Sudano I, Kokubo Y, Sulaica EM. Arterial hypertension. *Lancet*. 2021;398(10296):249–261. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00221-X.
3. Nemtsova V, Vischer AS, Burkard T. Hypertensive heart disease: a narrative review series-part 1: pathophysiology and microstructural changes. *J Clin Med*. 2023;12(7):2606. https://doi.org/10.3390/jcm12072606.
4. Кобалава ЖД, Конради АО, Недогода СВ, Шляхто ЕВ, Арутюнов ГП, Баранова ЕИ и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
   Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
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.
6. Ismail TF, Frey S, Kaufmann BA, Winkel DJ, Boll DT, Zellweger MJ, Haaf P. Hypertensive heart disease-the imaging perspective. *J Clin Med*. 2023;12(9):3122. https://doi.org/10.3390/jcm12093122.
7. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41(12):1874–2071. https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480.
8. Brooks JE, Soliman EZ, Upadhya B. Is left ventricular hypertrophy a valid therapeutic target? *Curr Hypertens Rep*. 2019;21(6):47. https://doi.org/10.1007/s11906-019-0952-9.
9. Kim HM, Hwang I-C, Choi H-M, Yoon YE, Cho G-Y. Prognostic implication of left ventricular hypertrophy regression after antihypertensive therapy in patients with hypertension. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:1082008. https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1082008
10. Dai H, Bragazzi NL, Younis A, Zhong W, Liu X, Wu J et al. Worldwide trends in prevalence, mortality, and disability-adjusted life years for hypertensive heart disease from 1990 to 2017. *Hypertension*. 2021;77(4):1223–1233. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16483.
11. Bragazzi NL, Zhong W, Shu J, Abu Much A, Lotan D, Grupper A et al. Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(15):1682–1690. https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa147.
12. Drazner MH. The progression of hypertensive heart disease. *Circulation*. 2011;123(3):327–334. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.845792.
13. Bacharova L, Chevalier P, Gorenek B, Jons C, Li YG, Locati ET et al. ISE/ISHNE Expert Consensus Statement on ECG diagnosis of left ventricular hypertrophy: the change of the paradigm. The joint paper of the International Society of Electrocardiology and the International Society for Holter Monitoring and Noninvasive Electrocardiology. *J Electrocardiol*. 2023;81:85–93. https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2023.08.005.
14. Martin TG, Juarros MA, Leinwand LA. Regression of cardiac hypertrophy in health and disease: mechanisms and therapeutic potential. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20(5):347–363. https://doi.org/10.1038/s41569-022-00806-6.
15. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo 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.e14. https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003.
16. Cokkinos DV. Cardiac hypertrophy. In: Cokkinos D (ed.). *Myocardial Preservation*. Springer, Cham; 2019. Chap. 5, pp. 63–86. https://doi.org/10.1007/978-3-319-98186-4_5.
17. Jekell A, Nilsson PM, Kahan T. Treatment of hypertensive left ventricular hypertrophy. *Curr Pharm Des*. 2018;24(37):4391–4396. https://doi.org/10.2174/1381612825666181203092918.
18. Nadruz W. Myocardial remodeling in hypertension. *J Hum Hypertens*. 2015;29(1):1–6. https://doi.org/10.1038/jhh.2014.36.
19. Cuspidi C, Sala C, Negri F, Mancia G, Morganti A; Italian Society of Hypertension. Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies. *J Hum Hypertens*. 2012;26(6):343–349. https://doi.org/10.1038/jhh.2011.104.
20. Chu HW, Hwang IC, Kim HM, Park J, Choi H, Choi HM et al. Age-dependent implications of left ventricular hypertrophy regression in patients with hypertension. *Hypertens Res*. 2024;47(5):1144–1156. https://doi.org/10.1038/s41440-023-01571-w.
21. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):e127-e248. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.006.
22. de la Sierra A. New American and European hypertension guidelines, reconciling the differences. *Cardiol Ther*. 2019;8(2):157–166. https://doi.org/10.1007/s40119-019-0144-3.
23. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, Chirinos J, Derumeaux G, Galderisi M et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE)†. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(6):577–605. https://doi.org/10.1093/ehjci/jev076.
24. Yildiz M, Oktay AA, Stewart MH, Milani RV, Ventura HO, Lavie CJ. Left ventricular hypertrophy and hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63(1):10–21. https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.11.009.
25. Семенкин АА, Друк ИВ, Потапов ВВ, Сапроненко ВС, Захарова АВ. Гипертензионное сердце: от гипертрофии левого желудочка к хронической сердечной недостаточности. *Артериальная гипертензия*. 2023;29(2):138–149. https://doi.org/10.18705/1607-419X-2023-29-2-138-149.
   Semenkin AA, Druk IV, Potapov VV, Sapronenko VS, Zakharova AV. Hypertensive heart: from left ventricular hypertrophy to chronic heart failure. *Arterial Hypertension*. 2023;29(2):138–149. (In Russ.) https://doi.org/10.18705/1607-419X-2023-29-2-138-149.
26. Cramariuc D, Gerdts E. Epidemiology of left ventricular hypertrophy in hypertension: implications for the clinic. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016;14(8):915–926. https://doi.org/10.1080/14779072.2016.1186542.
27. Milani RV, Drazner MH, Lavie CJ, Morin DP, Ventura HO. Progression from concentric left ventricular hypertrophy and normal ejection fraction to left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol*. 2011;108(7):992–996. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.05.038.
28. Xu H, Hu B, Wu W, Jin Y. Comparative efficacy of different types of antihypertensive drugs in reversing left ventricular hypertrophy as determined with echocardiography in hypertensive patients: a protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(25):e26455. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000026455.
29. Lønnebakken MT, Izzo R, Mancusi C, Gerdts E, Losi MA, Canciello G et al. Left ventricular hypertrophy regression during antihypertensive treatment in an outpatient clinic (the Campania Salute Network). *J Am Heart Assoc*. 2017;6(3):e004152. https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004152.
30. Kwiecinski J, Lennen RJ, Gray GA, Borthwick G, Boswell L, Baker AH et al. Progression and regression of left ventricular hypertrophy and myocardial fibrosis in a mouse model of hypertension and concomitant cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020;22(1):57. https://doi.org/10.1186/s12968-020-00655-7.
31. Budzyń M, Gryszczyńka B, Boruczkowski M, Kaczmarek M, Begier-Krasińska B, Osińska A et al. The potential role of circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells in the prediction of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Front Physiol*. 2019;10:1005. https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01005.
32. Chen JS, Pei Y, Li CE, Li YN, Wang QY, Yu J. Comparative efficacy of different types of antihypertensive drugs in reversing left ventricular hypertrophy as determined with echocardiography in hypertensive patients: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(12):2175–2183. https://doi.org/10.1111/jch.14047.
33. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension*. 2009;54(5):1084–1091. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.136655.
34. Soliman EZ, Prineas RJ. Antihypertensive therapies and left ventricular hypertrophy. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(10):79. https://doi.org/10.1007/s11906-017-0777-3.
35. Muiesan ML, Paini A, Bertacchini F, Rosei CA, Salvetti M. Regression under treatment of left ventricular hypertrophy and other structural alterations. In: Dorobantu M, Mancia G, Grassi G, Voicu V (eds.). *Hypertension and Heart Failure. Updates in Hypertension and Cardiovascular Protection*. Springer, Cham; 2019. https://doi.org/10.1007/978-3-319-93320-7_19.
36. Dyadyk AI, Bagriy AE, Lebed IA, Yarovaya NF, Schukina EV, Taradin GG. ACE inhibitors captopril and enalapril induce regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12(5):945–951. https://doi.org/10.1093/ndt/12.5.945.
37. Hanif K, Bid HK, Konwar R. Reinventing the ACE inhibitors: some old and new implications of ACE inhibition. *Hypertens Res*. 2010;33(1):11–21. https://doi.org/10.1038/hr.2009.184.

38. Ahmed SN, Jhaj R, Sadasivam B, Joshi R. Regression of the left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension on standard drug therapy. *Discoveries (Craiova)*. 2020;8(3):e115. https://doi.org/10.15190/d.2020.12.
39. Tai C, Gan T, Zou L, Sun Y, Zhang Y, Chen W et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on cardiovascular events in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):257. https://doi.org/10.1186/s12872-017-0686-z.
40. Simko F. Statins: a perspective for left ventricular hypertrophy treatment. *Eur J Clin Invest*. 2007;37(9):681–691. https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2007.01837.x.
41. Ray S. Role of statins in the management of dyslipidaemia. *Indian Heart J*. 2024;76(Suppl. 1):S33–S37. https://doi.org/10.1016/j.ihj.2023.11.267.
42. Choudhary A, Rawat U, Kumar P, Mittal P. Pleotropic effects of statins: the dilemma of wider utilization of statin. *Egypt Heart J*. 2023;75(1):1. https://doi.org/10.1186/s43044-023-00327-8.
43. Khan Z, Gul A, Mlawa G, Bhattacharjee P, Muhammad SA, Carpio J et al. Statins as anti-hypertensive therapy: a systematic review and meta-analysis. *Cureus*. 2024;16(4):e57825. https://doi.org/10.7759/cureus.57825.
44. Ovchinnikov A, Belyavskiy E, Potekhina A, Ageev F. Asymptomatic left ventricular hypertrophy is a potent risk factor for the development of HFpEF but not HFrEF: results of a retrospective cohort study. *J Clin Med*. 2022;11(13):3885. https://doi.org/10.3390/jcm11133885.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Г.Г. Тарадин**
Концепция и дизайн исследования – **Г.Г. Тарадин, И.В. Ракитская, Н.Е. Моногарова**
Написание текста – **Г.Г. Тарадин, И.В. Ракитская**
Сбор и обработка материала – **В.А. Багрий, А.Ю. Мартыненко**
Обзор литературы – **И.В. Ракитская, А.В. Приколота, Г.Г. Тарадин**
Анализ материала – **И.В. Ракитская, А.В. Приколота, Н.Е. Моногарова**
Статистическая обработка – **А.Ю. Мартыненко**
Редактирование – **В.А. Багрий**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Г.Г. Тарадин**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Gennady G. Taradin**
Study concept and design – **Gennady G. Taradin, Irina V. Rakitskaya, Nadezhda E. Monogarova**
Text development – **Gennady G. Taradin, Irina V. Rakitskaya**
Collection and processing of material – **Vasiliy A. Bagriy, Anastasiya Y. Martynenko**
Literature review – **Irina V. Rakitskaya, Alina V. Prikolota, Gennady G. Taradin**
Material analysis – **Irina V. Rakitskaya, Alina V. Prikolota, Nadezhda E. Monogarova**
Statistical processing – **Anastasiya Y. Martynenko**
Editing – **Vasiliy A. Bagriy**
Approval of the final version of the article – **Gennady G. Taradin**

Информация об авторах:

Тарадин Геннадий Геннадьевич, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой терапии имени профессора А.И. Дядыка факультета непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького; 283003, Россия, Донецк, проспект Ильича, д. 16; https://orcid.org/0000-0003-3984-8482; taradin@inbox.ru
Ракитская Ирина Валериевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии имени профессора А.И. Дядыка факультета непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького; 283003, Россия, Донецк, проспект Ильича, д. 16; https://orcid.org/0000-0003-2694-6614; rakytskaya@yandex.ru
Приколота Алина Вадимовна, к.м.н., доцент кафедры терапии имени профессора А.И. Дядыка факультета непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького; 283003, Россия, Донецк, проспект Ильича, д. 16; https://orcid.org/0000-0002-9128-2511; prikav@yandex.ru
Моногарова Надежда Егоровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии имени профессора А.Я. Губергрица, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького; 283003, Россия, Донецк, проспект Ильича, д. 16; https://orcid.org/0009-0005-6143-806X; kaf_vnutr_med@mail.ru
Багрий Василий Андреевич, к.м.н., заведующий кардиологическим отделением, Центральная городская клиническая больница №1; 283003, Россия, Донецк, ул. Артема, д. 57; https://orcid.org/0000-0001-9720-0276; dr.bagriy@gmail.com
Мартыненко Анастасия Юрьевна, ординатор кафедры терапии имени профессора А.И. Дядыка факультета непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького; 283003, Россия, Донецк, проспект Ильича, д. 16; https://orcid.org/0009-0008-4795-6903; anastasya080@gmail.com

Information about the authors:

Gennady G. Taradin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Therapy Department named after Prof. A.I. Dyadyk, Faculty of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Donetsk State Medical University named after M. Gorky; 16, Ilyicha Ave., Donetsk, 283003, Russia; https://orcid.org/0000-0003-3984-8482; taradin@inbox.ru
Irina V. Rakitskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Therapy Department named after Prof. A.I. Dyadyk, Faculty of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Donetsk State Medical University named after M. Gorky; 16, Ilyicha Ave., Donetsk, 283003, Russia; https://orcid.org/0000-0003-2694-6614; rakytskaya@yandex.ru
Alina V. Prikolota, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Therapy Department named after Prof. A.I. Dyadyk, Faculty of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Donetsk State Medical University named after M. Gorky; 16, Ilyicha Ave., Donetsk, 283003, Russia; https://orcid.org/0000-0002-9128-2511; prikav@yandex.ru
Nadezhda E. Monogarova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Intermediate Level Therapy Department named after Prof. A.Ya. Gubergrits, Donetsk State Medical University named after M. Gorky; 16, Ilyicha Ave., Donetsk, 283003, Russia; https://orcid.org/0009-0005-6143-806; kaf_vnutr_med@mail.ru
Vasiliy A. Bagriy, Cand. Sci. (Med.), Head of Cardiology Department, Central City Clinical Hospital No. 1; 57, Artema St., Donetsk, 283003, Russia; https://orcid.org/0000-0001-9720-0276; dr.bagriy@gmail.com
Anastasiya Y. Martynenko, Clinical Resident of Therapy Department named after Prof. A.I. Dyadyk, Faculty of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Donetsk State Medical University named after M. Gorky; 16, Ilyicha Ave., Donetsk, 283003, Russia; https://orcid.org/0009-0008-4795-6903; anastasya080@gmail.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-467

Обзорная статья / Review article

Роль бета-блокаторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний

В.С. Чулков[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-0952-6856, vschulkov@rambler.ru
М.З. Гасанов[1], https://orcid.org/0000-0001-5856-0404, mitkhat@mail.ru
О.В. Азовцева[1], https://orcid.org/0000-0002-5548-7819, olga.azovtseva@novsu.ru
Е.Е. Минина[2], https://orcid.org/0000-0002-1405-251X, eminina79@mail.ru
Вл.С. Чулков[2], https://orcid.org/0000-0002-1948-8523, vlad.chulkov.1989@mail.ru

[1] Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого; 173003, Россия, Великий Новгород, ул. Б. Санкт-Петербургская, д. 41

[2] Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

Резюме

Бета-адреноблокаторы используются для лечения различных сердечно-сосудистых заболеваний – от артериальной гипертензии до хронической сердечной недостаточности. Они действуют путем подавления действия катехоламинов через различные пути и влияют на частоту и силу сердечных сокращений, высвобождение ренина, обеспечивая антигипертензивный и антиишемический эффекты. Индивидуальное влияние различных препаратов этой группы на клинические исходы определяется характеристиками пациента, основным заболеванием, а также конкретным препаратом из группы бета-блокаторов. В последние годы бета-блокаторы столкнулись с серьезным препятствием, когда новые рекомендации по артериальной гипертензии предлагают их использовать в качестве второй линии терапии после ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина и блокаторов медленных кальциевых каналов при отсутствии четких показаний. В действительности же эти рекомендации были основаны на метаанализах, в которых было показано, что бета-блокаторы оказывают менее значимые эффекты в отношении общей смертности, сердечно-сосудистых событий и мозгового инсульта. Кроме того, согласно имеющимся на данный момент данным, назначение бета-блокаторов при таких заболеваниях, как сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса и стабильная ишемическая болезнь сердца, может принести пациенту больше вреда, чем пользы. Бисопролол – бета-блокатор с самой высокой селективностью по отношению к бета1-адренорецепторам, что определяет редкую частоту побочных эффектов, развивающихся в результате его применения. В данном обзоре представлены актуальные данные по применению бета-адреноблокаторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний с акцентом на применение бисопролола.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, бета-блокаторы, бисопролол, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность

Для цитирования: Чулков ВС, Гасанов МЗ, Азовцева ОВ, Минина ЕЕ, Чулков ВлС. Роль бета-блокаторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинский совет.* 2024;18(16):28–36. https://doi.org/10.21518/ms2024-467.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of beta blockers in the treatment of cardiovascular diseases

Vasiliy S. Chulkov[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-0952-6856, vschulkov@rambler.ru
Mitkhat Z. Gasanov[1], https://orcid.org/0000-0001-5856-0404, mitkhat@mail.ru
Olga V. Azovtseva[1], https://orcid.org/0000-0002-5548-7819, olga.azovtseva@novsu.ru
Elena E. Minina[2], https://orcid.org/0000-0002-1405-251X, eminina79@mail.ru
Vladislav S. Chulkov[2], https://orcid.org/0000-0002-1948-8523, vlad.chulkov.1989@mail.ru

[1] Yaroslav the Wise Novgorod State University; 41, Bolshaya Sankt-Peterburgskaya St., Veliky Novgorod, 173003, Russia

[2] South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia

Abstract

Beta-blockers are used to treat various cardiovascular diseases, including hypertension and chronic heart failure. They act by suppressing the effects of catecholamines through various pathways and affect heart rate, strength, and renin release, providing antihypertensive and anti-ischemic effects. The individual effects of various drugs on clinical outcomes in this group were determined according to characteristics of the patient, underlying disease, and type of beta-blocker used. In recent years, beta-blockers have faced a serious obstacle when new guidelines on hypertension suggest their use as second-line therapy after angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers and slow calcium channel blockers in the absence of clear indications. In fact, these recommendations were based on meta-analyses that showed that beta-blockers have fewer beneficial effects on overall mortality, cardiovascular events, and brain stroke. In addition, according to currently available data, the appointment of beta-blockers for diseases such as heart failure with preserved ejection fraction and stable coronary heart

© Чулков ВС, Гасанов МЗ, Азовцева ОВ, Минина ЕЕ, Чулков ВлС, 2024

disease can cause more harm than good outcomes. Bisoprolol is a beta-blocker with the highest selectivity for beta1-adrenergic receptors, which determines the rare frequency of side effects that develop because of its use. This review presents current data on the use of beta-blockers for treating cardiovascular diseases, with an emphasis on the use of bisoprolol.

Keywords: arterial hypertension, antihypertensive therapy, beta blockers, bisoprolol, coronary heart disease, chronic heart failure

For citation: Chulkov VS, Gasanov MZ, Azovtseva OV, Minina EE, Chulkov VlS. The role of beta blockers in the treatment of cardiovascular diseases. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(16):28–36. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-467.

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

С момента открытия первого препарата из семейства бета-блокаторов пропранолола применение данной группы препаратов в клинической практике постоянно расширялось, и уже сегодня они используются при широком круге заболеваний, начиная от гипертонической болезни и заканчивая хронической сердечной недостаточностью [1, 2]. Показания к их применению при многих из этих состояний не имеют доказательной базы в рамках рандомизированных клинических испытаний. В нашей статье мы представили актуальные данные по использованию бета-адреноблокаторов в лечении основных сердечно-сосудистых заболеваний с акцентом на применение бисопролола.

ФАРМАКОКИНЕТИКА И СЕЛЕКТИВНОСТЬ БЕТА-БЛОКАТОРОВ

Несмотря на большую клиническую пользу бета-блокаторов для лечения практически всего континуума сердечно-сосудистых заболеваний, знание аспектов индивидуальной фармакокинетической изменчивости важно для врачей в отношении выбора конкретного препарата. В исследовании F. Ågesen et al. был проведен анализ 14 фармакокинетических исследований для оценки фармакокинетической изменчивости различных бета-блокаторов у здоровых людей, получавших однократную или многократную дозу. Во всех исследованиях именно бисопролол показал самую низкую фармакокинетическую вариабельность. Напротив, метопролол показал самую высокую фармакокинетическую изменчивость [3].

Многочисленные исследования демонстрируют противоречивые результаты относительно селективности карведилола, бисопролола и небиволола к бета1- и бета2-адренорецепторам. Так, в исследовании C. Maack et al. 2001 г. авторы оценили взаимодействие между небивололом и бисопрололом с G-белком бета-адренорецептора с помощью экспериментов по связыванию радиолиганда с ^{125}I-лодоцианопиндололом и сравнили внутреннюю активность этих бета1-селективных блокаторов [4]. Хотя исследования на животных продемонстрировали более высокую бета1-селективность небиволола, именно бисопролол проявлял более высокое сродство с человеческими бета1- и бета2-адренорецепторами [4, 5]. Небиволол оказывает внутреннюю симпатомиметическую активность на бета3-адренорецепторы, что связано с сосудорасширяющим действием, вторичным по отношению к увеличению продукции оксида азота. Это действие может объяснять наблюдения за меньшим эффектом небиволола в снижении частоты сердечных сокращений по сравнению с бисопрололом [6]. Клинически это было показано в рандомизированном исследовании NEBIS, в котором наблюдалась сильная тенденция к большему снижению частоты сердечных сокращений через 3 ч после приема бисопролола (среднее изменение 24 уд/мин) по сравнению с небивололом (среднее изменение 15 уд/мин), p = 0,06 [7].

Периоды полувыведения метопролола, карведилола и пропранолола короче, чем у бисопролола [8]. Небиволол метаболизируется ферментами печеночного цитохрома CYP2D6 и чувствителен к полиморфным вариантам генов, которые выражаются как фенотипы «быстрого/обширного» или «медленного/слабого» метаболизатора. Соответственно, биодоступность и уровни небиволола в плазме могут демонстрировать существенные индивидуальные различия [9]. Наличие активных метаболитов также усложняет фармакокинетику небиволола, карведилола и пропранолола.

Бисопролол практически полностью всасывается через кишечник, а его сбалансированное выведение через почки и печень ограничивает влияние функциональных нарушений этих органов при применении препарата. Это отличает его от других бета-блокаторов, которые выводятся в основном почками (атенолол) или печенью (метопролол, небиволол, карведилол, пропранолол), для которых снижение дозы становится обязательным при значительной дисфункции этих органов и систем [10].

Блокада бета2-адренорецепторов обусловливает важные побочные эффекты бета-блокаторов, включая бронхоспазм, влияние на гликемию и эректильную дисфункцию. Высокоселективный бета1-блокатор бисопролол не оказывает влияния на периферическую сосудистую систему при полной дозе в отличие от неселективных или менее селективных препаратов [8]. Аналогичным образом кардиоселективная блокада бета-рецепторов мало влияет на гладкую мускулатуру дыхательных путей, поэтому эти препараты не имеют абсолютных противопоказаний у пациентов с обструктивными заболеваниями дыхательных путей [11, 12], не вызывают нарушений углеводного обмена [13, 14] и эректильную дисфункцию [15]. Эффект ноцебо может иметь место в некоторых сообщениях об эректильной дисфункции при приеме бета-блокаторов, вероятно, из-за того, что пациентов предупреждали об этом побочном эффекте [16]. Систематический обзор показал, что 28 из 33 побочных эффектов, обычно

ассоциированных с применением бета-блокаторов, не были более распространены во время лечения бета-блокатором по сравнению с плацебо в двойных слепых рандомизированных клинических исследованиях у пациентов с сердечной недостаточностью [17].

БЕТА-БЛОКАТОРЫ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Действующие рекомендации по лечению артериальной гипертензии (АГ) регламентируют назначение бета-блокаторов пациентам с такими показаниями, как хроническая сердечная недостаточность (ХСН), ишемическая болезнь сердца (ИБС), включая стенокардию и постинфарктный кардиосклероз, фибрилляция предсердий, субаортальный стеноз, синдром удлиненного интервала QT, коронарное шунтирование, расслоение аорты, аневризма восходящей или брюшной аорты, а также рекомендуются молодым женщинам репродуктивного возраста и беременным женщинам [18–21]. Вместе с тем рекомендации по применению бета-блокаторов в качестве антигипертензивных средств первой линии при неосложненной АГ различаются в разных руководствах. Так, некоторые из них рекомендуют другие классы вместо бета-блокаторов, а, например, в Российской Федерации и странах Азиатско-Тихоокеанского региона предлагают бета-блокаторы в качестве антигипертензивных средств первой линии [22, 23]. В ряде исследований было показано, что в странах Азии АГ возникает в относительно молодом возрасте (20–44 года), что подвергает многих молодых пациентов повышенному риску преждевременной смерти из-за сердечно-сосудистых причин [24, 25].

Высокая частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое (>80 уд/мин) при АГ указывает на повышенную симпатическую активность. По мере повышения ЧСС увеличивается риск возникновения ФП, СН и смерти [26]. Современные клинические рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества по гипертонии (European Society of Hypertension) подчеркивают, что бета-блокаторы следует рассматривать в качестве первого выбора для лечения пациентов с АГ с ЧСС в состоянии покоя > 80 уд/мин [27, 28]. Симпатическая дисрегуляция наблюдается на разных стадиях АГ, в разных возрастных группах (молодой, средний и пожилой возраст), при таких состояниях, как АГ «белого халата», маскированная АГ, гипертензивные расстройства во время беременности, обструктивное апноэ сна, метаболический синдром, почечная АГ и истинная резистентная АГ [29]. Повышенная симпатическая активность играет важную роль в развитии и прогрессировании сосудистого ремоделирования, эндотелиальной дисфункции и повышенной артериальной жесткости, наблюдаемой при АГ [30]. В одном исследовании было показано, что у пациентов с легкой и умеренной АГ бисопролол лучше снижает среднюю динамическую ЧСС, чем метопролол [31]. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, сравнивающее карведилол, бисопролол и небиволол, также продемонстрировало наиболее выраженное быстрое снижение ЧСС при применении бисопролола [32].

В других исследованиях сравнивали бета-блокаторы с остальными основными антигипертензивными препаратами с несколько противоречивыми результатами. В метаанализе N. Khan et al. авторы изучали сердечно-сосудистые события (мозговой инсульт, инфаркт миокарда и смертельный исход) среди 145 811 пациентов из 21 исследования. Было показано, что среди пациентов в возрасте до 60 лет бета-блокаторы снижали частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов по сравнению с плацебо (относительный риск [ОР] 0,86; 95% ДИ 0,74–0,99) и были эквивалентны другим антигипертензивным препаратам (ОР 0,97; 95% ДИ 0,88–1,07). В то же время у пациентов в возрасте ⩾ 60 лет бета-блокаторы были эквивалентны плацебо (ОР 0,89; 95% ДИ 0,75–1,09) и были менее эффективны в снижении сердечно-сосудистых исходов, чем другие антигипертензивные классы (ОР 1,06; 95% ДИ 1,01–1,10). Эти результаты показали улучшение клинических исходов при применении бета-блокаторов у молодых пациентов с АГ. Кроме того, было установлено, что клинические события в большей степени определялись контролем АД, а не конкретным классом антигипертензивных препаратов, за некоторыми исключениями: БМКК в большей степени снижали частоту мозговых инсультов, а бета-блокаторы обеспечивали преимущество в выживании в течение 2 лет после сердечно-сосудистой катастрофы [33].

В метаанализе 2020 г. было показано значительное снижение риска сердечно-сосудистых событий (-15%), смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (-23%) и смертности от всех причин (-19%) на фоне применения бета-блокаторов. Субанализ пациентов с сердечной недостаточностью (СН) или после инфаркта миокарда (ИМ) показал протективный эффект бета-блокаторов при этих заболеваниях, что подтверждало их эффективность во вторичной сердечно-сосудистой профилактике [34]. В то же время анализ, проведенный после исключения пациентов с СН и после ИМ, сделал более доказанным протективный эффект бета-блокаторов в первичной сердечно-сосудистой профилактике, в т. ч. у пациентов с повышенным АД [35, 36].

В последнем метаанализе 2024 г. 115 исследований по снижению АД с включением 241 089 пациентов с предшествующими сердечно-сосудистыми событиями и 198 937 пациентов без сердечно-сосудистых событий авторы провели прямое сравнение определенных препаратов с другими классами антигипертензивных лекарственных средств. По всем группам препаратов были показаны схожие значения отношения рисков для возникновения серьезных коронарных событий (MACE) в исследованиях первичной и вторичной профилактики [37]. Отдельный интерес представлял анализ возникновения инсультов на фоне применения основных классов антигипертензивных препаратов. Несмотря на то что многочисленные факторы (демография, клинические аспекты, исходные и достигнутые значения АД, фоновые сердечно-сосудистые препараты и т. д.) ограничивают сравнения между плацебо-контролируемыми исследованиями, по данным двух метаанализов было показано,

что снижение риска инсульта при приеме бета-блокаторов (-17% и -27%) хоть и было меньше, чем при приеме диуретиков (-38% и -37%) и БМКК (-34% и -34%), но не меньше, чем риск инсульта, связанный с применением ИАПФ (-22% и -21%) или БРА, данные по которым были доступны только в 1 метаанализе, показывающем снижение риска инсульта на 10% [38, 39]. Риск возникновения инсульта очень чувствителен к колебаниям АД, поэтому различия в частоте инсульта при использовании бета-блокаторов и других антигипертензивных средств, полученных по данным метаанализов, следует рассматривать с осторожностью, поскольку это может быть обусловлено небольшими различиями АД в отдельно взятых испытаниях, которые потенциально можно было избежать при своевременной корректировке антигипертензивной терапии [40].

Бета-блокаторы могут быть рекомендованы пациентам с резистентной АГ в дополнение к другим лекарственным препаратам, особенно в случае индивидуальной непереносимости антагонистов минералокортикоидных рецепторов [41]. Байесовский сетевой метаанализ F. Xing et al. показал, что регрессия гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), на фоне приема селективных бета1-блокаторов аналогична эффекту применения ингибиторов АПФ и БРА, но более выражена по сравнению с применением диуретиков или БМКК, что продемонстрировало их наибольшую эффективность, особенно у пациентов с гипертрофией левого желудочка [42]. В более ранних рандомизированных клинических исследованиях бисопролол показал более выраженное снижение систолического и диастолического АД по сравнению с атенололом, особенно в утренние часы [43]. В другом рандомизированном исследовании бисопролол вызывал более выраженное снижение центрального аортального АД по сравнению с атенололом [44]. Кроме того, было показано, что однократный прием бисопролола дополнительно способствует стойкому контролю более низкого АД посредством постоянной блокады бета1-рецепторов, что может не достигаться при многократном приеме других бета1-блокаторов [45].

Таким образом, нет никаких очевидных доказательств, за исключением исследований с атенололом, что бета-блокаторы уступают по своему действию или снижению сердечно-сосудистого риска препаратам других антигипертензивных классов.

БЕТА-БЛОКАТОРЫ И ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Бета-блокаторы были включены в стандарт лечения ИБС из-за их определенных клинических преимуществ [46]. В ряде исследований было показано снижение риска неблагоприятных последствий острого ИМ (включая ишемию миокарда, повторный инфаркт и смерть) при использовании бета-блокаторов [47]. Раннее назначение внутривенной терапии бета-блокаторами в сочетании с чрескожным коронарным вмешательством улучшает функцию левого желудочка, снижает частоту злокачественных аритмий и долгосрочную повторную госпитализацию по поводу СН [48–50]. Следует отметить, что парентеральное введение бета-блокаторов почти у трети пациентов связано с такими побочными эффектами, как артериальная гипотензия, шок и брадикардия, особенно у гемодинамически нестабильных пациентов, что требует тщательного наблюдения за пациентами [51]. Эффективность стратегии ранней пероральной терапии бета-блокаторами оценивалась в большой когорте больных с ОКС и была связана со значимым уменьшением летальности (отношение шансов (ОШ) 0,41; 95% ДИ 0,21–0,80) и снижением частоты тяжелой дисфункции ЛЖ (ОШ 0,57; 95% ДИ 0,42–0,78) по сравнению с отсроченной пероральной терапией бета-блокаторами [52].

В рекомендациях Российского кардиологического общества и Европейского общества кардиологов (ESC) рекомендуется назначать пероральные бета-блокаторы (уровень доказательности – класс I) в течение первых 24 ч всем пациентам с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), за исключением тех, у кого есть признаки СН, признаки низкого выброса, повышенный риск кардиогенного шока или другие противопоказания к использованию пероральных бета-блокаторов [53, 54]. Аналогичным образом пероральная терапия бета-блокаторами рекомендуется всем пациентам с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ИМбST) при отсутствии противопоказаний [55, 56].

В ряде метаанализов было показано, что бета-блокаторы не снижают смертность у пациентов со стабильной стенокардией по сравнению с плацебо или другими антиангинальными методами лечения [57–59]. По данным еще одного метаанализа было продемонстрировано снижение смертности у пациентов со стабильной стенокардией, перенесших чрескожную реваскуляризацию при лечении бета-блокаторами (ОШ 0,84 [95% ДИ 0,78–0,91]) независимо от фракции выброса левого желудочка [60]. Кроме того, недавнее исследование реальной клинической практики, основанное на данных первичной медико-санитарной помощи в Великобритании у пациентов со стенокардией, показало, что лечение бисопрололом было связано с более низким риском смертности и серьезных неблагоприятных сердечных событий по сравнению с другими бета-блокаторами или терапией без бета-блокаторов, что требует дальнейшего подтверждения [61]. Имеются ограниченные данные, касающиеся использования бета-блокаторов при стабильной ИБС без инфаркта миокарда [62, 63]. Более того, только бета-блокаторы могут улучшить долгосрочные сердечно-сосудистые исходы, если они назначаются в течение первого года после острого инфаркта миокарда [64].

Многочисленные исследования показали, что долгосрочная терапия бета-блокаторами после инфаркта миокарда снижает смертность примерно на 20% [65–67]. Однако эти результаты получены в ходе испытаний, проводимых в 80-е гг. прошлого столетия, в которых в основном участвовали пациенты с обширными инфарктами миокарда и систолической дисфункцией левого желудочка. Метаанализ 2014 г. показал, что в эпоху современных стратегий реперфузии бета-блокаторы незначительно

снижали смертность [68]. Данные об эффективности долгосрочной терапии бета-блокаторами у пациентов с острым инфарктом миокарда и сохраненной фракцией выброса отсутствуют в современных, достаточно мощных рандомизированных клинических исследованиях. Противоречивые результаты были получены в результате обширных наблюдательных исследований и метаанализов таких исследований [68–70]. Так, по результатам Кохрановского метаанализа 2021 г. бета-блокаторы по сравнению с плацебо или отсутствием лечения показали минимальное снижение на 10% для относительного риска смертности от всех причин, серьезных сердечно-сосудистых событий, сердечно-сосудистой смертности и инфаркта миокарда [71]; однако необходимы дальнейшие исследования по оценке длительного перорального лечения бета-блокаторами у пациентов с острым инфарктом миокарда и сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

В 2024 г. были опубликованы результаты проспективного рандомизированного открытого параллельно-группового исследования REDUCE-AMI с включением 5 020 пациентов, целью которого было изучение, приведет ли длительное пероральное лечение бета-блокаторами у пациентов с острым инфарктом миокарда и сохраненной фракцией выброса левого желудочка к более низкому риску составной конечной точки смерти по любой причине или нового инфаркта миокарда в сравнении с отсутствием использования бета-блокаторов. В группе приема бета-блокаторов средняя стартовая доза метопролола составила 50 мг (интерквартильный размах от 25 до 50), а медианная целевая доза составила 100 мг (интерквартильный размах от 100 до 100); для бисопролола медианная начальная доза составила 2,5 мг (интерквартильный размах от 2,5 до 2,5), а медианная целевая доза составила 5,0 мг (межквартильный размах от 2,5 до 5,0). Результаты исследования показали, что раннее начало лечения пероральными бета-блокаторами после острого инфаркта миокарда у пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка не привело к снижению совокупной частоты смерти от любой причины или нового инфаркта миокарда (комбинированная первичная конечная точка). Кроме того, не наблюдалось существенных различий между группами в анализах вторичных конечных точек эффективности и безопасности [72]. Дозы бета-блокаторов, которые использовались в исследовании, были ниже, чем в предыдущих исследованиях, однако они отражали реальную практику применения бета-блокаторов, причем не было выявлено никакой очевидной связи между планируемой целевой дозой лечения бета-блокаторами и первичной конечной точкой [73]. В настоящее время продолжаются другие крупные исследования, изучающие долгосрочное лечение бета-блокаторами у пациентов с инфарктом миокарда и сохраненной фракцией (не менее 40%) [74–76].

Таким образом, необходимы дальнейшие исследования по использованию бета-блокаторов в комбинации с другими антиангинальными препаратами, особенно у пациентов со стабильной стенокардией в сочетании с артериальной гипертензией, гипертрофией левого желудочка и сахарным диабетом 2-го типа, а также у пациентов с инфарктом миокарда, перенесших раннюю коронарную ангиографию и имевших сохраненную фракцию выброса левого желудочка.

БЕТА-БЛОКАТОРЫ И СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Применение бета-блокаторов при сердечной недостаточности первоначально противоречило имеющимся представлениям в связи с их отрицательными инотропными эффектами. Однако в исследованиях среди пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса (MERIT-HF, COPERNICUS, CIBIS II, SENIORS) было доказано, что изучаемые бета-блокаторы имели преимущества в снижении смертности на треть [77–80]. Исследование бисопролола при сердечной недостаточности (CIBIS-II) было разработано для получения клинически значимых выводов у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ). Расчетная годовая смертность в группе бисопролола и группе плацебо составила 8,8 и 13,2% (ОР 0,66; 95% ДИ 0,54–0,81) соответственно. Пациенты, получавшие бисопролол, с меньшей вероятностью попадали в больницу ($p < 0,001$) или умирали из-за сердечных причин ($p = 0,005$) по сравнению с теми, кто получал плацебо [77].

С учетом имеющихся доказательств пользы терапии бета-блокаторами, в частности бисопролола, метопролола сукцинат и карведилола, в аспекте снижения смертности и риска развития ХСН со сниженной ФВ международные руководства рекомендуют их использование в данной клинической ситуации [81–83]. Учитывая дозозависимое влияние бета-блокаторов на выживаемость, рекомендуется титровать дозу до целевой или максимально переносимой дозы в каждом конкретном случае [84]. В исследовании S. Toyoda et al. авторы показали лучшую эффективность бисопролола по сравнению с карведилолом в отношении защиты от повреждения миокарда и сохранения функции легких у пациентов с ХСН со сниженной ФВ [85]. Кроме того, непереносимость терапии карведилолом из-за увеличения веса, артериальной гипотензии и ортостатических симптомов требует перехода на прием бисопролола во избежание обсуждаемых эффектов и продолжения терапии [86].

Однако их преимущества у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ остаются неизвестными, хотя в клинической практике они по-прежнему повсеместно используются при СН независимо от систолической функции левого желудочка (ЛЖ). Недавние клинические исследования пациентов с ХСН с сохраненной ФВ продемонстрировали, что бета-блокаторы использовались в 80–85% случаев в исследованиях EMPEROR-preserved и PARAGON [87, 88]. В исследовании TOPCAT было показано, что применение бета-блокаторов увеличивало количество госпитализаций по поводу СН у пациентов с сохраненной ФВ и не дало никаких преимуществ в отношении смертности у пациентов с ФВ ЛЖ более 50% [89]. В исследовании C.S. Park et al. авторы обследовали около 2 000 пациентов с ХСН с ФВ ЛЖ более 40% в регистре STRATS-AHF

и обнаружили, что у пациентов с низкой глобальной продольной деформацией (ГПД) менее 14% наблюдалась значительно более низкая смертность, чем у пациентов с ФВЛЖ 40% и ГПД более 14% [90]. Бета-блокаторы препятствовали ремоделированию сердца у пациентов с желудочковой дисфункцией, в то время как у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ имеющаяся патология необязательно включает ремоделирование сердца, что может быть возможной причиной неэффективности бета-блокаторов при ХСН с сохраненной ФВ [91].

Таким образом, с учетом того, что темпы снижения смертности при сердечной недостаточности со сниженной ФВ при применении бета-блокаторов не превосходят ни один другой препарат, включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, ингибиторы рецепторов ангиотензина-неприлизина, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, их применение в комплексной фармакотерапии данной патологии остается ключевым, положительно влияющим на сердечно-сосудистые исходы и прогноз в целом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование бета-блокаторов на протяжении многих лет определялось протективными эффектами на сердечно-сосудистую систему на всех этапах сердечно-сосудистого континуума. Отсутствие доказательной базы в определенных клинических ситуациях и результаты новых исследований должны со временем изменять представление врачей о роли бета-блокаторов в лечении пациентов с ИБС, СН с сохраненной ФВ и ряде других клинических ситуаций уже в качестве препаратов второй линии. Однако имеющиеся доказательства о меньшем защитном эффекте бета-блокаторов при бессимптомном поражении органов-мишеней, дисметаболических эффектах ряда препаратов этого класса, меньших протективных свойствах в отношении развития сердечно-сосудистых катастроф не должны использоваться в качестве единственного и окончательного инструмента при принятии решения об их применении.

Поступила / Received 10.09.2024
Поступила после рецензирования / Revised 27.09.2024
Принята в печать / Accepted 03.10.2024

Список литературы / References

1. Koracevic G, Micic S, Stojanovic M, Lovic D, Simic D, Colic M et al. Compelling indications should be listed for individual beta-blockers (due to diversity), not for the whole class. *Curr Vasc Pharmacol*. 2021;19(4):343–346. https://doi.org/10.2174/1570161118666200518113833.
2. Ziff OJ, Samra M, Howard JP, Bromage DI, Ruschitzka F, Francis DP et al. Beta-blocker efficacy across different cardiovascular indications: an umbrella review and meta-analytic assessment. *BMC Med*. 2020;18(1):103. https://doi.org/10.1186/s12916-020-01564-3.
3. Ågesen FN, Weeke PE, Tfelt-Hansen P, Tfelt-Hansen J. Pharmacokinetic variability of beta-adrenergic blocking agents used in cardiology. *Pharmacol Res Perspect*. 2019;7(4):e00496-e. https://doi.org/10.1002/prp2.496.
4. Maack C, Tyroller S, Schnabel P, Cremers B, Dabew E, Südkamp M et al. Characterization of beta(1)-selectivity, adrenoceptor-G(s)-protein interaction and inverse agonism of nebivolol in human myocardium. *Br J Pharmacol*. 2001;132(8):1817–1826. https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0703992.
5. Bundkirchen A, Brixius K, Bölck B, Nguyen Q, Schwinger RH. Beta 1-adrenoceptor selectivity of nebivolol and bisoprolol. A comparison of [3H]CGP 12.177 and [125I]iodocyanopindolol binding studies. *Eur J Pharmacol*. 2003;460(1):19–26. https://doi.org/10.1016/s0014-2999(02)02875-3.
6. AlHabeeb W, Mrabeti S, Abdelsalam AAI. Therapeutic Properties of Highly Selective β-blockers With or Without Additional Vasodilator Properties: Focus on Bisoprolol and Nebivolol in Patients With Cardiovascular Disease. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2022;36(5):959–971. https://doi.org/10.1007/s10557-021-07205-y.
7. Czuriga I, Riecansky I, Bodnar J, Fulop T, Kruzsicz V, Kristof E et al. Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: the Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS). *Cardiovasc Drugs Ther*. 2003;17(3):257–263. https://doi.org/10.1023/a:1026180325278.
8. Taddei S, Tsabedze N, Tan RS. β-blockers are not all the same: pharmacologic similarities and differences, potential combinations and clinical implications. *Curr Med Res Opin*. 2024;40(1):15–23. https://doi.org/10.1080/03007995.2024.2318058.
9. Briciu C, Neag M, Muntean D, Bocsan C, Buzoianu A, Antonescu O et al. Phenotypic differences in nebivolol metabolism and bioavailability in healthy volunteers. *Clujul Med*. 2015;88(2):208–213. https://doi.org/10.15386/cjmed-395.
10. Pathak A, Mrabeti S. β-blockade for patients with hypertension, ischemic heart disease or heart failure: where are we now? *Vasc Health Risk Manag*. 2021;17:337–348. https://doi.org/10.2147/VHRM.S285907.
11. Lainscak M, Podbregar M, Kovacic D, Rozman J, von Haehling S. Differences between bisoprolol and carvedilol in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Respir Med*. 2011;105(Suppl. 1):S44–S49. https://doi.org/10.1016/S0954-6111(11)70010-5.
12. Yang YL, Xiang ZJ, Yang JH, Wang WJ, Xu ZC, Xiang RL. Association of β-blocker use with survival and pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2020;41(46):4415–4422. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa793.
13. Park Y, Choi BG, Rha SW, Baek MJ, Ryu YG, Choi SY et al. Selective ß1-blockers are not associated with new-onset diabetes mellitus in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2018;71(1):38–45. https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000543.
14. Foch C, Allignol A, Hohenberger T, Boutmy E, Schaefer S, Hostalek U. Effectiveness of bisoprolol versus other β-blockers and other antihypertensive classes: a cohort study in the clinical practice research datalink. *J Comp Eff Res*. 2022;11(6):423–436. https://doi.org/10.2217/cer-2021-0305.
15. Marti H-P, López AAP, Schwartzmann P. Safety and tolerability of β-blockers: importance of cardioselectivity. *Curr Med Res Opin*. 2024;40(Suppl. 1):55–62. https://doi.org/10.1080/03007995.2024.2317433.
16. Silvestri A, Galetta P, Cerquetani E, Marazzi G, Patrizi R, Fini M et al. Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side effects and is reversed by placebo. *Eur Heart J*. 2003;24(21):1928–1932. https://doi.org/10.1016/j.ehj.2003.08.016.
17. Barron AJ, Zaman N, Cole GD, Wensel R, Okonko DO, Francis DP. Systematic review of genuine versus spurious side-effects of beta-blockers in heart failure using placebo control: recommendations for patient information. *Int J Cardiol*. 2013;168(4):3572–3579. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.05.068.
18. Чулков ВС, Николенко ЕС, Николаева ВД, Минина ЕЕ, Чулков ВС. Антигипертензивная терапия у беременных с хронической артериальной гипертензией. *Медицинский совет*. 2024;18(13):34–44. https://doi.org/10.21518/ms2024-277.
Chulkov VS, Nikolenko ES, Nikolaeva VD, Minina EE, Chulkov VS. Antihypertensive therapy in pregnant women with chronic hypertension. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;(13):34–44. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-277.
19. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DEJr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C et al. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):e13–e115. https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000065.
20. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334–1357. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.

21. McEvoy JW, Touyz RM, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J.* 2024:ehae178. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178.
22. Кобалава ЖД, Конради АО, Недогода СВ, Шляхто ЕВ, Арутюнов ГП, Баранова ЕИ и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(9):6117. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6117. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2024. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(9):6117. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6117.
23. Joint Committee for Guideline Revision. 2018 Chinese guidelines for prevention and treatment of hypertension-a report of the revision committee of chinese guidelines for prevention and treatment of hypertension. *J Geriatr Cardiol.* 2019;16(3):182–241. https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2019.03.014.
24. Kaul U, Bhagwat A, Omboni S, Pancholia AK, Hardas S, Bardoloi N et al. Blood pressure and heart rate related to sex in untreated subjects: the India ABPM study. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2020;22(7):1154–1162. https://doi.org/10.1111/jch.13894.
25. 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. 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.
26. Grassi G, Drager LF. Sympathetic overactivity, hypertension and cardiovascular disease: state of the art. *Curr Med Res Opin.* 2024;40(Supp. 1):5–13. https://doi.org/10.1080/03007995.2024.2305248.
27. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A et al. 2023 ESH guidelines for the management of arterial hypertension the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens.* 2023;41(12):1874–2071. https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480.
28. Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Muiesan ML et al. 2024 European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur J Intern Med.* 2024;126:1–15. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2024.05.033.
29. Dalal J, Dasbiswas A, Sathyamurthy I, Maddury SR, Kerkar P, Bansal S et al. Heart Rate in Hypertension: Review and Expert Opinion. *Int J Hypertens.* 2019;2087064. https://doi.org/10.1155/2019/2087064.
30. Grassi G. Sympathetic overdrive in hypertension: clinical and therapeutic relevance. *ESC Council Cardiol Pract.* 2015;13:36–24. https://doi.org/10.1093/ajh/hpab124.
31. Yang T, Jiang Y, Hao Y, Zhou S, Xu X, Qu B et al. Comparison of bisoprolol to a metoprolol CR/ZOK tablet for control of heart rate and blood pressure in mild-to-moderate hypertensive patients: the CREATIVE study. *Hypertens Res.* 2017;40(1):79–86. https://doi.org/10.1038/hr.2016.101.
32. Stoschitzky K, Stoschitzky G, Brussee H, Bonelli C, Dobnig H. Comparing beta-blocking effects of bisoprolol, carvedilol and nebivolol. *Cardiology.* 2006;106(4):199–206. https://doi.org/10.1159/000093060.
33. Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ.* 2006;174(12):1737–1742. https://doi.org/10.1503/cmaj.060110.
34. Termopoulos C, Bazoukis G, Tsioufis C, Mancia G. Beta-blockers in hypertension: overview and meta-analysis of randomized outcome trials. *J Hypertens.* 2020;38:1669–1681. https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002523.
35. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthelemy O, Bauersachs J, Bhatt DL et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021;42:1289–1367. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa57.
36. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42:3599–3726. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368.
37. Manta E, Thomopoulos C, Kariori M, Polyzos D, Mihas C, Konstantinidis D et al. Revisiting Cardiovascular Benefits of Blood Pressure Reduction in Primary and Secondary Prevention: Focus on Targets and Residual Risk-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension.* 2024;81(5):1076–1086. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.22610.
38. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ.* 2009;338:b1665. https://doi.org/10.1136/bmj.b1665.
39. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs – overview and meta-analyses. *J Hypertens.* 2015;33:195–211. https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000447.
40. Mancia G, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Kjeldsen SE et al. Rationale for the Inclusion of β-Blockers Among Major Antihypertensive Drugs in the 2023 European Society of Hypertension Guidelines. *Hypertension.* 2024;81(5):1021–1030. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.124.22821.
41. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021–3104. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339.
42. Xing F, Chen J, Zhao B, Jiang J, Tang A, Chen Y. Real role of β-blockers in regression of left ventricular mass in hypertension patients: Bayesian network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(10):e6290. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006290.
43. Ray S, Nair T, Sawhney J, Erwinanto, Rosman A, Reyes E et al. Role of β-blockers in the cardiovascular disease continuum: a collaborative Delphi survey-based consensus from Asia-Pacific. *Curr Med Res Opin.* 2023;39(12):1671–1683. https://doi.org/10.1080/03007995.2023.2256218.
44. Zhou WJ, Wang RY, Li Y, Chen DR, Chen EZ, Zhu DL et al. A randomized controlled study on the effects of bisoprolol and atenolol on sympathetic nervous activity and Central aortic pressure in patients with essential hypertension. *PLoS ONE.* 2013;8(9):e72102. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072102.
45. Haasis R, Bethge H. Exercise blood pressure and heart rate reduction 24 and 3 hours after drug intake in hypertensive patients follwing 4 weeks of treatment with bisoprolol and metoprolol: a randomized multicentre double-blind study (BISOMET). *Eur Heart J.* 1987;8(Suppl. M):103–113. https://doi.org/10.1093/eurheartj/8.suppl_m.103.
46. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4076. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4076. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4076. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4076.
47. Chatterjee S, Chaudhuri D, Vedanthan R, Fuster V, Ibanez B, Bangalore S et al. Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome – a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol.* 2013;168(2):915–921. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.10.050.
48. Sterling LH, Filion KB, Atallah R, Reynier P, Eisenberg MJ. Intravenous beta-blockers in ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017;228:295–302. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.133.
49. García-Ruiz JM, Fernández-Jiménez R, García-Alvarez A, Pizarro G, Galán-Arriola C, Fernández-Friera L et al. Impact of the timing of metoprolol administration during STEMI on infarct size and ventricular function. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(18):2093–2104. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.050.
50. Podlesnikar T, Pizarro G, Fernández-Jiménez R, Montero-Cabezas JM, Greif N, Sánchez-González J et al. Left ventricular functional recovery of infarcted and remote myocardium after ST-segment elevation myocardial infarction (METOCARD-CNIC randomized clinical trial substudy). *J Cardiovasc Magn Reson.* 2020;22(1):44. https://doi.org/10.1186/s12968-020-00638-8.
51. Boudonas GE. β-Blockers in coronary artery disease management. *Hippokratia.* 2010;14(4):231–235. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21311628.
52. Bugiardini R, Cenko E, Ricci B, Vasiljevic Z, Dorobantu M, Kedev S et al. Comparison of early versus delayed oral β-blockers in acute coronary syndromes and effect on outcomes. *Am J Cardiol.* 2016;117(5):760–767. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.11.059.
53. Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4103. https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4103. Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4103. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4103.
54. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal.* 2018;39(2):119–177. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393.
55. Барбараш ОЛ, Дупляков ДВ, Затейщиков ДА, Панченко ЕП, Шахнович РМ, Явелов ИС и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский*

кардиологический журнал. 2021;26(4):4449. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4449.
Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateischikov DA, Panchenko EP, Shakhnovich RM, Yavelov IS et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4449. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4449.
56. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL et al. 2020 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289–1367. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575.
57. Huang HL, Fox KA. The impact of beta-blockers on mortality in stable angina: a meta-analysis. *Scott Med J*. 2012;57(2):69–75. https://doi.org/10.1258/smj.2011.011274.
58. Shu de F, Dong BR, Lin XF, Wu TX, Liu GJ. Long-term beta blockers for stable angina: systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19(3):330–341. https://doi.org/10.1177/1741826711409325.
59. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK, Hlatky MA. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA*. 1999;281(20):1927–1936. https://doi.org/10.1001/jama.281.20.1927.
60. Peyracchia M, Errigo D, Raposeiras Rubin S, Conrotto F, DiNicolantonio JJ, Omedè P et al. Beta-blocker therapy reduces mortality in patients with coronary artery disease treated with percutaneous revascularization: a meta-analysis of adjusted results. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2018;19(7):337–343. https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000662.
61. Sabidó M, Thilo H, Guido G. Long-term effectiveness of bisoprolol in patients with angina: a real-world evidence study. *Pharmacol Res*. 2019;139:106–112. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.10.031.
62. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S et al. β-Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA*. 2012;308(13):1340–1349. https://doi.org/10.1001/jama.2012.12559.
63. Bangalore S, Bhatt DL, Steg PG, Weber MA, Boden WE, Hamm CW et al. β-blockers and cardiovascular events in patients with and without myocardial infarction: post hoc analysis from the CHARISMA trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7(6):872–881. https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001073.
64. Sorbets E, Steg PG, Young R, Danchin N, Greenlaw N, Ford I et al. Beta-blockers, calcium antagonists, and mortality in stable coronary artery disease: an international cohort study. *Eur Heart J*. 2019;40:1399–407. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy811.
65. Norwegian Multicenter Study Group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1981;304(14):801–807. https://doi.org/10.1056/NEJM198104023041401.
66. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, Holmberg S, Málek I, Nyberg G et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomised trial. *Lancet*. 1981;2(8251):823–827. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(81)91101-6.
67. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA*. 1982;247(12):1707–1714. https://doi.org/10.1001/jama.1982.03320370021023.
Bangalore S, Makani H, Radford M, Thakur K, Toklu B, Katz SD et al. Clinical outcomes with β-blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med*. 2014;127(10):939–953. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.05.032.
68. Dondo TB, Hall M, West RM, Jernberg T, Lindahl B, Bueno H et al. β-Blockers and Mortality After Acute Myocardial Infarction in Patients Without Heart Failure or Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(22):2710–2720. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.03.578.
69. Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Redondo-Diéguez A, González-Ferreiro R, López-López A, Bouzas-Cruz N, et al. Prognostic Benefit of Beta-blockers After Acute Coronary Syndrome With Preserved Systolic Function. Still Relevant Today? *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68(7):585–591. https://doi.org/10.1016/j.rec.2014.07.028.
70. Joo SJ, Kim SY, Choi JH, Park HK, Beom JW, Lee JG et al. Effect of beta-blocker therapy in patients with or without left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021;7(6):475–482. https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa029.
71. Safi S, Sethi NJ, Korang SK, Nielsen EE, Feinberg J, Gluud C et al. Beta-blockers in patients without heart failure after myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;11(11):CD012565. https://doi.org/10.1002/14651858.CD012565.pub2.
72. Yndigegn T, Lindahl B, Mars K, Alfredsson J, Benatar J, Brandin L et al. Beta-Blockers after Myocardial Infarction and Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2024;390(15):1372–1381. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2401479.
73. van Diepen S, Halvorsen S, Menon V. The REDUCE-AMI trial: an important step in cardiovascular drug de-prescription. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2024;13(4):370–372. https://doi.org/ 10.1093/ehjacc/zuae049.
74. Munkhaugen J, Ruddox V, Halvorsen S, Dammen T, Fagerland MW, Hernæs KH et al. BEtablocker Treatment After acute Myocardial Infarction in revascularized patients without reduced left ventricular ejection fraction (BETAMI): Rationale and design of a prospective, randomized, open, blinded end point study. *Am Heart J*. 2019;208:37–46. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.10.005.
75. Kristensen AMD, Bovin A, Zwisler AD, Cerquira C, Torp-Pedersen C, Bøtker HE et al. Design and rationale of the Danish trial of beta-blocker treatment after myocardial infarction without reduced ejection fraction: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020;21(1):415. https://doi.org/10.1186/s13063-020-4214-6.
76. Rossello X, Raposeiras-Roubin S, Latini R, Dominguez-Rodriguez A, Barrabés JA, Sánchez PL et al. Rationale and design of the pragmatic clinical trial tREatment with Beta-blockers after myOcardial infarction withOut reduced ejection fracTion (REBOOT). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2022;8(3):291–301. https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvab060.
77. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;2;353(9146):9–13. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10023943.
78. Group M-HS. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomised intervention trial in-congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353(9169):2001–2007. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10376614.
79. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26(3):215–225. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi115.
80. Eichhorn EJ, Bristow MR. The carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) trial. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2001;2(1):20–23. https://doi.org/10.1186/cvm-2-1-020.
81. Peikert A, Bart BA, Vaduganathan M, Claggett BL, Kulac IJ, Kosiborod MN et al. Contemporary Use and Implications of Beta-Blockers in Patients With HFmrEF or HFpEF: The DELIVER Trial. *JACC Heart Fail*. 2024;12(4):631–644. https://doi.org/10.1016/j.jchf.2023.09.007.
82. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach 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 J Heart Fail*. 2021;42(36):3599–3726. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368.
83. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895–e1032. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063.
84. Maddox TM, Januzzi JLJr, Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL et al. 2021 Update to the 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology solution set oversight committee. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(6):772–810. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.022.
85. Toyoda S, Haruyama A, Inami S, Amano H, Arikawa T, Sakuma M et al. Protective effects of bisoprolol against myocardial injury and pulmonary dysfunction in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2017;226:71–76. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.10.046.
86. Taniguchi T, Ohtani T, Mizote I, Kanzaki M, Ichibori Y, Minamiguchi H et al. Switching from carvedilol to bisoprolol ameliorates adverse effects in heart failure patients with dizziness or hypotension. *J Cardiol*. 2013;61(6):417–422. https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2013.01.009.
87. 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.
88. Ferreira JP, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Schueler E, Steubl D et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonists and Empagliflozin in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(12):1129–1137. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.01.029.
89. Silverman DN, Plante TB, Infeld M, Callas PW, Juraschek SP, Dougherty GB et al. Association of β-Blocker Use With Heart Failure Hospitalizations and Cardiovascular Disease Mortality Among Patients With Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction: A Secondary Analysis of the TOPCAT Trial. *JAMA Netw Open*. 2019;2(12):e1916598. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.16598.
90. Park CS, Park JB, Park JJ, Park JH, Cho GY. Impact of sex and myocardial function on association of obesity with mortality in Asian patients with acute heart failure: a retrospective analysis from the STRATS-AHF registry. *BMJ Open*. 2020;10(2):e031608. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031608.
91. Dar JA, Jacob JR. Beta Blockers in Contemporary Cardiology: Is It Better to Cast Them Out? *Korean Circ J*. 2024;54(4):165–171. https://doi.org/10.4070/kcj.2023.0209.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **В.С. Чулков**
Концепция и дизайн исследования – **В.С. Чулков**
Написание текста – **В.С. Чулков**
Сбор и обработка материала – **О.В. Азовцева, Е.Е. Минина**
Обзор литературы – **М.З. Гасанов, Вл.С. Чулков**
Анализ материала – **В.С. Чулков, Е.Е. Минина**
Редактирование – **В.С. Чулков, Е.Е. Минина, М.З. Гасанов**
Утверждение окончательного варианта статьи – **В.С. Чулков**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Vasiliy S. Chulkov**
Study concept and design – **Vasiliy S. Chulkov**
Text development – **Vasiliy S. Chulkov**
Collection and processing of material – **Olga V. Azovtseva, Elena E. Minina**
Literature review – **Mitkhat Z. Gasanov, Vladislav S. Chulkov**
Material analysis – **Vasiliy S. Chulkov, Elena E. Minina**
Editing – **Vasiliy S. Chulkov, Elena E. Minina, Mitkhat Z. Gasanov**
Approval of the final version of the article – **Vasiliy S. Chulkov**

Информация об авторах:

Чулков Василий Сергеевич, д.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого; 173003, Россия, Великий Новгород, ул. Б. Санкт-Петербургская, д. 41; vschulkov@rambler.ru
Гасанов Митхат Зульфугарович, к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого; 173003, Россия, Великий Новгород, ул. Б. Санкт-Петербургская, д. 41; mitkhat@mail.ru
Азовцева Ольга Владимировна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого; 173003, Россия, Великий Новгород, ул. Б. Санкт-Петербургская, д. 41; olga.azovtseva@novsu.ru
Минина Елена Евгеньевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии имени Н.С. Тюриной, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; eminina79@mail.ru
Чулков Владислав Сергеевич, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; vlad.chulkov.1989@mail.ru

Information about the authors:

Vasiliy S. Chulkov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor at the Department of Internal Medicine, Yaroslav the Wise Novgorod State University; 41, Bolshaya Sankt-Peterburgskaya St., Veliky Novgorod, 173003, Russia; vschulkov@rambler.ru
Mitkhat Z. Gasanov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Internal Medicine, Yaroslav the Wise Novgorod State University; 41, Bolshaya Sankt-Peterburgskaya St., Veliky Novgorod, 173003, Russia; mitkhat@mail.ru
Olga V. Azovtseva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head at the Department of Microbiology, Immunology and Infectious Diseases, Yaroslav the Wise Novgorod State University; 41, Bolshaya Sankt-Peterburgskaya St., Veliky Novgorod, 173003, Russia; olga.azovtseva@novsu.ru
Elena E. Minina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Faculty Pediatrics named after N.S. Tyurina, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; eminina79@mail.ru
Vladislav S. Chulkov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; vlad.chulkov.1989@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-426

Клинический случай / Clinical case

Идиопатическая легочная гипертензия у взрослого с открытым овальным окном

А.А. Шумилин[1], А.И. Павлов[1], А.А. Прохорчик[1], А.Л. Черняев[2], М.В. Самсонова[2,3], М.А. Славецкая[4]✉, marinaslavecki@gmail.com

[1] Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий имени А.А. Вишневского; 143420,Россия, Московская область, Красногорск, п. Новый, д. 1

[2] Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

[3] Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 1

[4] Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5

Резюме

Статья посвящена клиническому случаю сочетания идиопатической легочной гипертензии и открытого овального окна межпредсердной перегородки у молодого мужчины 21 года с прогрессирующим снижением вентиляционной функции легких. Взаимоотношение легочной артериальной гипертензии с открытым овальным окном межпредсердной перегородки практически не описано в литературе, поскольку редко встречается в клинической практике. Согласно классификации легочную гипертензию делят на идиопатическую (первичную), вторичную и легочную гипертензию, вызванную другими причинами. В патогенезе любой легочной артериальной гипертензии важная роль принадлежит комплексу сосудистых изменений. Верификация сосудистых изменений проводится на гистологическом уровне. Вариантами идиопатической легочной гипертензии являются плексиформная и тромботическая артериопатия, веноокклюзивная болезнь, капиллярный гемангиоматоз. Открытое овальное окно как структурная аномалия сердца взрослого (рудимент эмбрионального кровообращения) обуславливает разнообразные гемодинамические нарушения, которые могут влиять на патогенез развития легочной гипертензии. В силу этого вызывает интерес преклиническое наблюдение сочетания плексиформной и тромботической артериопатии с открытым овальным окном межпредсердной перегородки у молодого мужчины 21 года и попытка определить роль открытого овального окна в прогрессировании легочной гипертензии и влиянии его на лечение. Диагноз идиопатической легочной гипертензии был поставлен на основании клинической картины, лабораторных показателей, результатов эхокардиографии, данных КТ и гистологического исследования сосудов легких. В данной статье обсуждается вопрос о значении открытого овального окна в патогенезе идиопатической легочной гипертензии.

Ключевые слова: легочные артерии, foramen ovale, ЭхоКГ, КТ легких, биопсия легких, патологическая анатомия, пульмонология

Для цитирования: Шумилин АА, Павлов АИ, Прохорчик АА, Черняев АЛ, Самсонова МВ, Славецкая МА. Идиопатическая легочная гипертензия у взрослого с открытым овальным окном. *Медицинский совет*. 2024;18(16):38–45. https://doi.org/10.21518/ms2024-426.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Idiopathic pulmonary hypertension in an adult with patent foramen ovale

Aleksey A. Shumilin[1], Alexandr I. Pavlov[1], Alexander A. Prokhorchik[1], Andrey L. Cherniaev[2], Maria V. Samsonova[2,3], Marina A. Slavetskya[4]✉, marinaslavecki@gmail.com

[1] National Medical Research Center of High Medical Technologies named after A.A. Vishnevsky; 1, Novy Village, Moscow Region, Krasnogorsk, 143420, Russia

[2] Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 28, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

[3] Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 1, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia

[4] Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center named after S.P. Botkin; 5, 2nd Botkinsky Proezd, Moscow, 125284, Russia

Abstract

the article is devoted to the clinical case of combined idiopathic pulmonary hypertension with an open foramen ovale of the atrial septum in a young man of 21 years old with progressive decrease in lung ventilation function. The relationship of pulmonary arterial hypertension with an open foramen ovale of the atrial septum is nearly not described in the literature, as it is rarely found in clinical practice. According to the classification, pulmonary hypertension is divided into idiopathic (primary), secondary and pulmonary hypertension caused by other causes. In the pathogenesis of any PAH, an important role belongs to a complex of vascular changes. Verification of vascular changes is carried out histologically. Variants of idiopathic pulmonary hypertension are plexiform and thrombotic arteriopathy, veno-occlusive disease, capillary hemangiomatosis. An open foramen ovale as a structural anomaly of the adult heart (a vestige of embryonic blood circulation) causes a variety of hemodynamic

© Шумилин АА, Павлов АИ, Прохорчик АА, Черняев АЛ, Самсонова МВ, Славецкая МА, 2024

disorders that can affect the pathogenesis of pulmonary hypertension. Because of this, preclinical observation of a combination of plexiform and thrombotic arteriopathy with a patent foramen ovale of the interatrial septum in a young man of 21 years old and an attempt to determine the role of an open oval window in the progression of pulmonary hypertension and its effect on treatment is of interest. The diagnosis of idiopathic pulmonary hypertension was made based on the clinical picture, laboratory parameters, echocardiography and histological examination of pulmonary vessels. The article discusses the importance of a patent foramen ovale in the pathogenesis of idiopathic pulmonary hypertension.

Keywords: pulmonary arteries, open foramen ovale, instrumental research methods, echocardiography, computed tomography, lung biopsy, pathological anatomy, pulmonology

For citation: Shumilin AA, Pavlov AI, Prokhorchik AA, Cherniaev AL, Samsonova MV, Slavetskya MA. Idiopathic pulmonary hypertension in an adult with patent foramen ovale. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(16):38–45. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-426.

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

ВВЕДЕНИЕ

Легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) называется состояние, когда при катетеризации легочной артерии катетером Сванганса и эхокардиографии (ЭхоКГ) определяется повышение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) более 30 мм рт. ст. [1]. Классификация ЛАГ имела несколько редакций и претерпела определенную эволюцию, последний вариант был принят в Ницце в 2013 г., в которой выделили идиопатическую (ранее – первичную) и вторичную легочную гипертензию, а также другие варианты, при которых имеет место повышение давления в легочной артерии [2–5]. Существует классификация, разделяющая ЛАГ на капиллярную, пре- и посткапиллярную [6]. D. Heath, J.E. Edwards в 1958 г. морфологически выделили 6 классов выраженности артериальной гипертензии [7].

В практике патологоанатомов используется классификация легочной гипертензии (ЛГ) по локализации (артерии или вены) ее развития [1, 8]. При поражении ветвей легочной артерии выделяют идиопатическую (первичную) ЛГ, тромботическую / тромбоэмболическую ЛГ, гипертензию, связанную с другими причинами. При поражении венозной системы легких выделяют вено-окклюзивную болезнь, экстралегочную венозную обструкцию, капиллярный гемангиоматоз [9, 10].

Основными признаками ЛАГ являются гипертрофия мышечной оболочки разной степени выраженности в сочетании с экстенсивным сужением просветов ветвей легочной артерии (ЛА) за счет фиброэластоза интимы, мускуляризация стенок артериол, с образованием плексусов и развитием ангиоматоза вокруг части из них [8, 11]. В патогенезе любой ЛАГ важная роль принадлежит комплексу сосудистых изменений, включающих образование плексусов, дисфункцию эндотелиальных клеток, их апоптоза, пролиферацию гладких мышц стенок сосудов и их трансдифференцировку [12].

Идиопатическая (первичная) ЛАГ (ИЛАГ) в общей популяции встречается от 1 до 3,7 наблюдений на 1 000 000 населения [13, 14]. ИЛАГ чаще наблюдают у женщин – соотношение женщин и мужчин составляет 1,8–3,9 : 1 [13, 14]. Идиопатическую (первичную) ЛГ разделяют на плексиформную артериопатию, тромботическую ЛГ, легочную вено-окклюзивную болезнь, легочный капиллярный гемангиоматоз [15, 16]. Некоторые авторы выделяют нетромботическую первичную легочную артериопатию [17]. Биопсия легкого не всегда может определять заболеваемость и смертность, возможность трансплантации легких, что должны определять клиницисты [18].

Клинически ИЛАГ возникает, как правило, в возрасте 20–40 лет, при этом плексиформная ангиопатия в 2 раза чаще возникает у женщин в 4-й декаде жизни. Для этого варианта ЛАГ свойственна одышка, синкопальные состояния, усталость, головокружение. Этот вариант ИЛАГ реже носит семейный характер, 5-летняя выживаемость пациентов колеблется от 25 до 50% [19]. Мутация в кодирующей области гена рецептора костного морфогенетического белка 2 (BMPR 2) встречается в половине семейных случаев и примерно в четверти спорадических случаев.

Открытое овальное окно (ООО) не является врожденным пороком, но рудиментом нормального кровообращения эмбриона, и относится к структурным аномалиям сердца у взрослых (САС) [20], при этом имеет место гемодинамический сброс. Форма ООО может быть разнообразной от простого отверстия, прикрытого заслонкой, до длинного извилистого прохода [21], с краями разной толщины, иногда – с наличием клапана [22, 23]. Распространенность ООО при анализе 9000 аутопсий колеблется от 15 до 35% [24], а при анализе данных ЭхоКГ – от 15 до 25% [25]. ООО, как правило, не приводят к повышению давления в легочной артерии в отличие от других вариантов врожденных и приобретенных пороков сердца, способствующих развитию посткапиллярной ЛАГ [6]. Упорная гипоксемия у взрослых с ООО может быть связана с повышением давления в правом желудочке сердца и может сочетаться с идиопатической легочной гипертензией, эмболией легочной артерии, а также способствовать развитию тромбоэмболического синдрома в системе большого круга кровообращения [20]. В краях ООО могут формироваться пристеночные тромбы с развитием парадоксальной венозной эмболии, которая может быть связана с повышенной свертываемостью крови, иногда приводя у молодых к острым инфарктам миокарда, ишемическим инфарктам головного мозга [20].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

М. 21 года 28.09.2023 поступил в ФГБУ «НМИЦ ВМТ имени А.А. Вишневского» Минобороны России, находился на искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Анамнез болезни. Болен с июня 2023 г., когда после перенесенной пневмонии появилась одышка при ходьбе на 50–100 метров, периодически возникал болевой синдром за грудиной, откашливание кровянистой пенистой мокроты. В сентябре 2023 г. обратился в ФГКУ «1586 ВКГ» Минобороны России, где была заподозрена рецидивирующая тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА), острое легочное сердце. 28.09.2023 был переведен в ФГБУ «НМИЦ ВМТ имени А.А. Вишневского» Минобороны России. При поступлении общее состояние пациента было расценено как тяжелое, обусловленное декомпенсацией сердечной и дыхательной недостаточности. При осмотре: пациент нормостенического телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы бледные, умеренной влажности. Температура тела 36,8 °С. Пациенту осуществлялась поддержка дыхания путем ИВЛ через трахеостомическую трубку, в режиме P-SIMV с параметрами вентиляции: ЧД 14 в мин, Р поддержки 13 см H_2O, PEEP 5 см H2O, FiO_2 40%, V 550–650 мл, МОД 8–9 л/мин, SpO_2 94%. При аускультации – дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипов не выслушивается. Визуально область сердца не изменена. Пульс – 96 в 1 мин., ритмичный, удовлетворительного наполнения, не напряжен, дефицита пульса нет. Артериальное давление – 124/76 мм рт. ст. Тоны сердца ослаблены, ритмичны, акцент второго тона на ЛА, синусовая тахикардия до 120 в мин., снижение сатурации до 88% при дыхании атмосферным воздухом, при УЗИ был выявлен выпот в плевральных полостях. В день поступления была выполнена КТ-ангиопульмонография, признаков ТЭЛА не обнаружено. При катетеризации легочной артерии с проведением теста на вазореактивность – СДЛА составило 130 мм рт. ст. На фоне подключения инсуфляции NO отмечено кратковременное улучшение в виде уменьшения выраженности одышки, увеличения насыщения кислородом артериальной крови, однако сохранялась постоянная потребность в ингаляции кислорода через носовые канюли. Проводилась дифференциальная диагностика между туберкулезом легких, онкопатологией, тромбофилией, идиопатическим интерстициальным заболеванием легких.

ЭхоКГ было проведено 09.09.2023, 04.10.2023, 24.10.2023, 17.11.2023, 28.05.2024, 31.05.2024, 03.06.2024. При ЭхоКГ наблюдали дилатацию правых камер сердца (объем правого предсердия (ПП) – 74, 95 мл), с уменьшением объемов левых камер сердца (объем левого предсердия (ЛП) – 11, 17 мл). Парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, выбухание межпредсердной перегородки (МПП) в сторону ЛП с признаками функционирующего овального окна с право-левым шунтирующим кровотоком через него (шириной 4 мм). СДЛА составило 60, 70, 100, 140, 160 мм рт. ст. соответственно. Выявлена дилатация легочной артерии и ее ветвей при снижении скоростных показателей легочного кровотока; тромбов на уровне ствола легочной артерии и визуализируемой части ее ветвей не было выявлено. Толщина свободной стенки ПЖ составила 0,5–0,6 см с выраженной трабекулярностью полости. Регургитация на клапане легочной артерии – 1–2-й ст. Трикуспидальная регургитация – 2-й ст. Митральная регургитация – 1-й ст. НПВ 18 мм, коллабирует на вдохе более 50%. TAPSE – 15 мм. Признаков нарушения локальной сократительной функции ЛЖ не выявлено, фракция выброса (ФВ) ЛЖ незначительно увеличивалась с 54 до 59%.

При ЭхоКГ от 17.11.2023 на фоне в/в введения добутамина и кислородной поддержки была выявлена синусовая тахикардии (ЧСС 116/мин). Для оценки ответа на пробную терапию до ингаляции NO с помощью аппарата «ТИАНОКС» расчетное СДЛА по потоку трикуспидальной регургитации составило 160 мм рт. ст. После 5–7 мин. ингаляции NO расчетное СДЛА составило 120 мм рт. ст.

При неоднократных перфузионных сцинтиграфиях легких с ОФЭКТ/КТ были выявлены множественные очаговые перфузионные изменения в обоих легких без достоверных КТ-признаков изменений легочной паренхимы в зонах гипоперфузии, что указывало на высокую вероятность ТЭЛА при общем дефиците перфузии около 33–35%.

При КТ легких от 28.09.2023 и 19.02.2024 была выявлена картина двусторонних прикорневых интерстициальных инфильтративных изменений с наличием разрозненных полисегментарных участков альвеолярной инфильтрации в обоих легких, что соответствовало смешанному отеку легких и/или изменениям инфекционно-воспалительного генеза, при наличии признаков перегрузки правых отделов сердца с ретроградным рефлюксом в нижнюю полую и печеночные вены, а также КТ-признаки артериальной легочной гипертензии.

13.05.2024 при КТ легких имело место уменьшение площади и интенсивности консолидации в субплевральных отделах при сохранении участков уплотнения по типу «матового стекла» в прикорневых областях с обеих сторон.

29.05.2024 при сравнении с КТ-исследованием от 13.05.2024 обнаружено появление в нижних долях обоих легких, больше слева, множественных перибронхиальных участков инфильтрации, в виде слияния между собой части очагов в зону консолидации, при этом в обоих легких сохранялись участки интерстициальной инфильтрации в прикорневых отделах. Отмечено также некоторое увеличение субплевральных участков инфильтрации.

При исследовании ФВД от 30.10.2023 и 26.02.2024 имело место тяжелое нарушение вентиляционной функции легких (ОФВ1 – 48%; снижение скорости выдоха на всем протяжении кривой поток-объем форсированного выдоха со значительным снижением жизненной емкости легких). Маневр ФЖЕЛ выполнить не удалось (продолжительность выдоха менее 2 секунд). В процессе выполнения дыхательного маневра развилось головокружение, сатурация снизилась до 83%.

Решением консилиума 12.04.2024 пациенту была выполнена торакоскопическая биопсия правого легкого, при которой были выявлены минимальные признаки идиопатической легочной гипертензии. При пересмотре гистологических препаратов в ФГБУ «НИИ пульмонологии»

ФМБА России были описаны поражение кровеносных сосудов преимущественно артериального типа, очаговая субплевральная инфаркт-пневмония, плексиформная легочная артериопатия в сочетании с рецидивирующей легочной тромбоэмболией, что в совокупности морфологических признаков может указывать на идиопатическую ЛГ.

29.05.2024 больному была выполнена установка перкутанной эндоскопической гастростомы на переднюю брюшную стенку.

При ЭхоКГ от 31.05.2024 на фоне ИВЛ, в/в введения дофамина, добутамина при сравнении с данными от 28.05.2024 сохраняется дилатация правых камер сердца, легочной артерии при некотором улучшении сократительной способности миокарда левого желудочка с сохранением парадоксального движения межжелудочковой перегородки. ФВ ЛЖ 56%. Размеры камер сердца без существенной динамики. Высокая легочная гипертензия, СДЛА составила 130 мм рт. ст.

Пациенту проводили антибактериальную, гастропротективную (омепразол), антикоагулянтную, пробиотическую, инфузионную терапию, проводили ингаляции оксида азота и алпростадила.

Несмотря на проведенное лечение, наблюдали прогрессирование заболевания, усугубление дыхательной и правожелудочковой недостаточности, с рецидивирующими эпизодами интерстициального отека легких на фоне легочно-гипертензионных кризов.

Анализы крови: NT-pro BNP 629 пг/мл, креатинин – 146,8 мкмоль/л, мочевина – 31,8–11,9 ммоль/л, общий билирубин – 30,1 мкмоль/л, прямой билирубин – 11,9 мкмоль/л, АЛТ – 118 Ед/л, АСТ – 60 Ед/л.

С 25.05.2024 в связи с нарастанием дыхательной недостаточности была продолжена ИВЛ, терапия NO. Попытки разрешения легочной гипертензии консервативными методами лечения в ходе госпитализации (амлодипин, силденафил, ингаляции «Илопрост», введение добутамина, системных ГКС, инсуфляция оксида азота) – без положительного терапевтического эффекта (сохраняется тяжелая легочная гипертензия, СДЛА 120–130 мм рт. ст., выраженная дилатация правых камер сердца, застойные явления по большому кругу кровообращения с нарушением венозного возврата, сопровождающиеся нарастающей тканевой гипоксией).

Формирование декомпенсированного легочного сердца в свою очередь привело к усугублению проявлений печеночно-почечной недостаточности. Смерть пациента наступила при явлениях полиорганной (сердечно-легочной, дыхательной, белковой, печеночно-почечной) недостаточности.

Биологическая смерть пациента была зафиксирована 05.06.2024 в 12:40.

Заключительный клинический диагноз

Основное заболевание. Первичная легочная гипертензия тяжелой степени.

Осложнение основного заболевания. Хроническое декомпенсированное легочное сердце васкулярного генеза. Врожденный порок сердца: открытое овальное окно с право-левым сбросом. ХСН с ФВ 2А, 4 ФК по NYHA. Нозокомиальная двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелого течения. ОРДС тяжелой степени (индекс оксигенации 115%).

Острая болезнь почек преренального генеза от 26.05.2024 KDIGO 1-й ст.

Кардиальный фиброз печени с белок-синтетической недостаточностью и умеренным цитолитическим синдромом.

Операции и манипуляции. Эндовидеоторакоскопия справа, краевая резекция участка нижней доли правого легкого (12.04.2024). Срединная трахеостомия (28.05.2024). Перкутанная эндоскопическая гастростомия (29.05.2024).

Макроскопически легкие с поверхности сероватокрасные, лакового вида на разрезе с участками неправильной и треугольной формы темно-красного цвета, преимущественно перибронхиально и под висцеральной плеврой, с поверхности разрезов стекает умеренное количество жидкости, с трудом выдавливаемое из ткани, сегментарные легочные артерии на разрезе над поверхностью разрезов, стенки уплотнены, в интиме фиброзные бляшки. Сердце массой 370 г, желудочковый индекс (ЖИ) = 0,9, открытое овальное окно межпредсердной перегородки диаметром 0,4 см.

Гистологически мускуляризация части стенок артериол с сужением просветов до точечного, очаговое расширение и полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок (*рис. 1*), множественные плексусы разного вида (*рис. 2*); фиброэластоз интимы части ветвей легочной артерии, иногда с почти полным закрытием просветов в сочетании с гипертрофией мышечной оболочки (*рис. 3*), в части просветов ветвей легочной артерии обтурирующие и пристеночные фибриновые тромбы (*рис. 4*), реканализация части средних и крупных ветвей в виде многоствольных сосудов (*рис. 5*), в интиме крупных ветвей легочной артерии фиброзные бляшки (*рис. 6*), в просветах части альвеол и единичных респираторных бронхиол скопление эритроцитов и сидерофагов. Бронхи и бронхиолы обычного строения.

Гипертрофия кардиомиоцитов обоих желудочков с наличием перинуклеарного липофусцина в виде зерен, прослойки и небольшие поля фиброзной ткани между кардиомиоцитами в миокарде правого желудочка сердца.

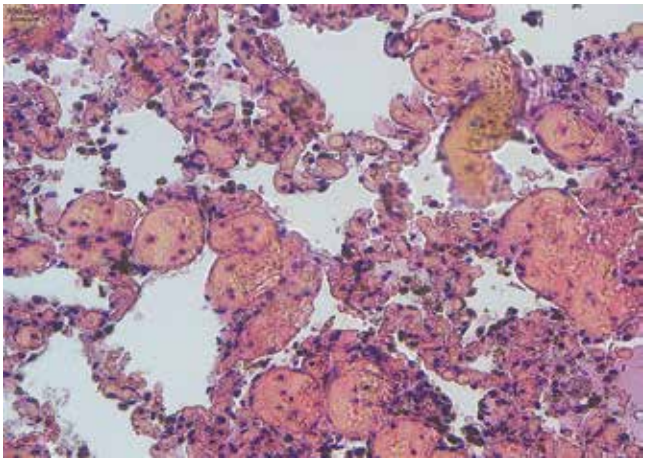
Патологоанатомический диагноз

Основное заболевание. I27.0. Идиопатическая легочная гипертензия (плексогенная артериопатия и тромботическая), 4-й класс по Хету – Эдвардсу с легочным сердцем: СДЛА 100–160 мм рт. ст., атеросклероз легочной артерии и ее ветвей (2-я стадия, 2-я степень), толщина миокарда правого желудочка 0,6 см, ЖИ = 0,9, диффузный кардиосклероз правого желудочка.

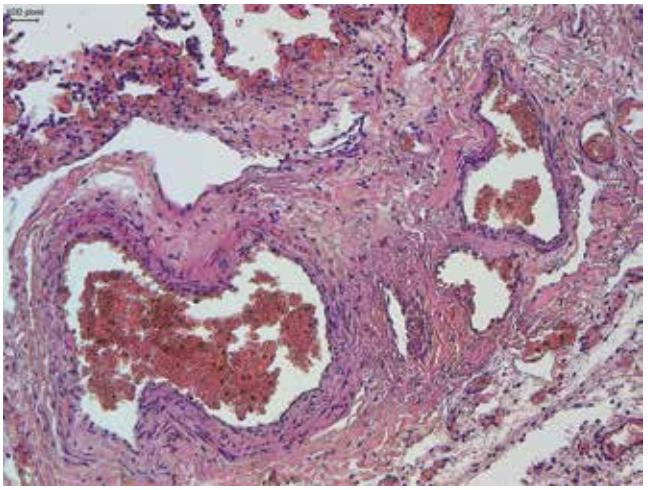
Основное сочетанное заболевание. Q21.1. Открытое овальное окно межпредсердной перегородки.

Осложнение основного заболевания. Хроническое венозное полнокровие внутренних органов: цианотическая индурация почек и селезенки, мускатная печень. Альвеоло-геморрагический синдром. Геморрагические инфаркты легких. Отек головного мозга. Шоковые легкие.

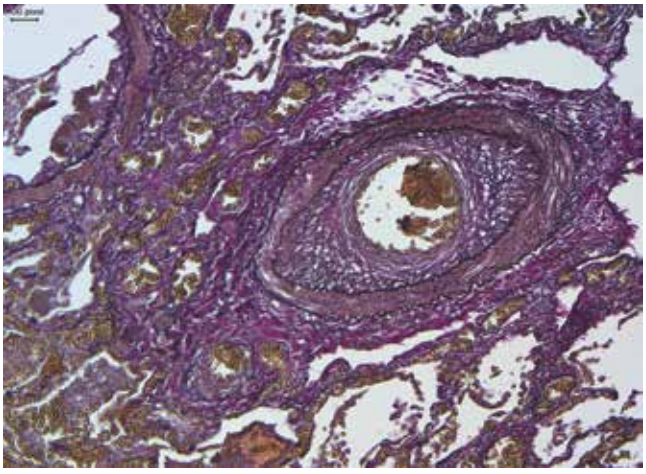
● ***Рисунок 1.*** Расширение и полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок. Окраска гематоксилином и эозином (×400)
● ***Figure 1.*** Dilatation and plethora of the capillaries of the interalveolar septa. Hematoxylin and eosin staining (×400)



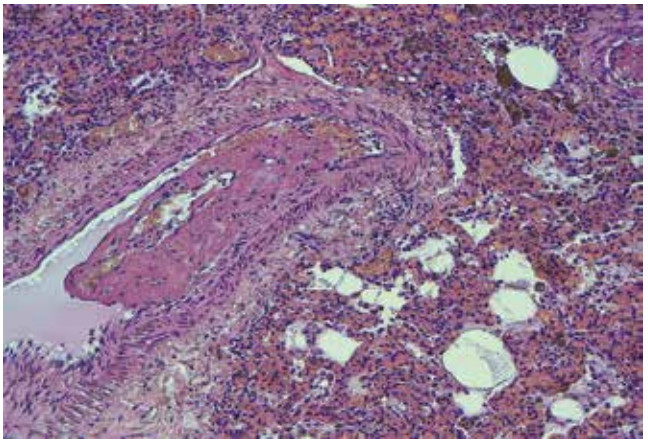
● ***Рисунок 2.*** Плексус ветви легочной артерии. Окраска гематоксилином и эозином (×100)
● ***Figure 2.*** The plexus of pulmonary artery branch. Hematoxylin and eosin staining (×100)



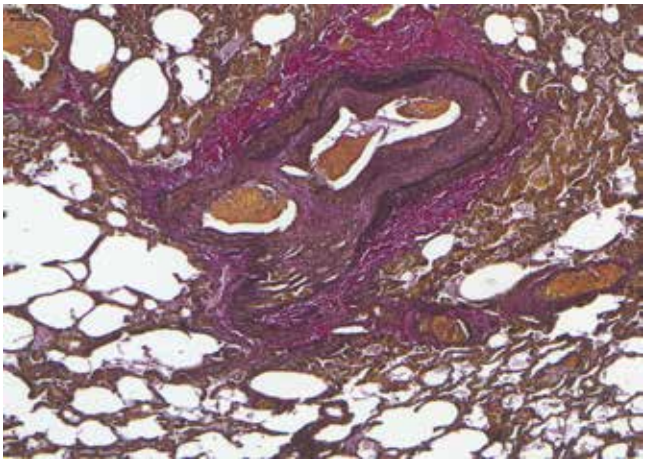
● ***Рисунок 3.*** Фиброэластоз интимы с гипертрофией мышечной оболочки ветви легочной артерии. Окраска по Верхоффу – Ван-Гизону (×200)
● ***Figure 3.*** Fibroelastosis of intima with media hypertrophy of pulmonary artery branch. Verhoff – van Gieson stain (×200)



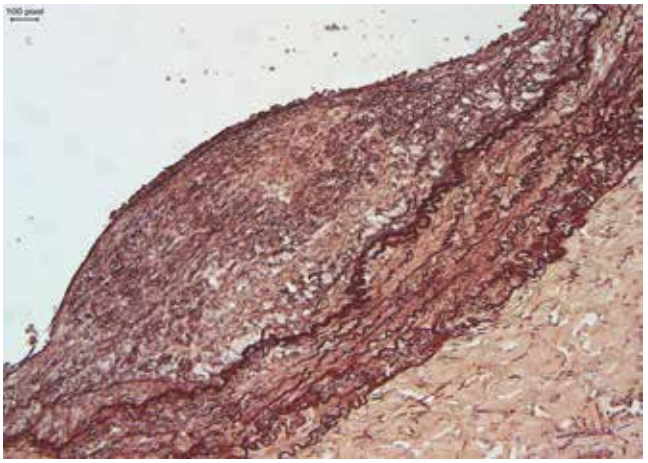
● ***Рисунок 4.*** В просвете ветви легочной артерии пристеночный и частично обтурирующий фибриновый тромб. Окраска гематоксилином и эозином (×100)
● ***Figure 4.*** There is a parietal and partially obstructing fibrinous thrombus in the lumen of the branch of the pulmonary artery. Hematoxylin and eosin staining (×100)



● ***Рисунок 5.*** Реканализация ветви легочной артерии в виде многоствольного сосуда. Окраска по Верхоффу – Ван-Гизону (×40)
● ***Figure 5.*** Recanalization of a branch of the pulmonary artery in the form of a multi-stemmed vessel. Verhoff – van Gieson stain (×40)



● ***Рисунок 6.*** В интиме крупной ветви легочной артерии фиброзная бляшка. Окраска орсеином (×40)
● ***Figure 6.*** There is a fibrous plaque in the intima of a large branch of the pulmonary artery. Orsein stain (×40)



ОБСУЖДЕНИЕ

При идиопатической ЛГ иногда бывает довольно сложно разделить плексиформную ангиопатию (ПАП) и тромботическую гипертензию (ТГ). Прежде всего из-за того, что при ПАП в мелких ветвях легочной артерии имеют место пристеночные и/или обтурирующие фибриновые тромбы. В некоторых случаях можно обнаружить организованные тромбы [8, 10]. При ТГ обтурирующие тромбы обнаруживают как в мелких, так и в крупных ветвях легочной артерии, наряду с реканализацией. Гистологически в ряде наблюдений бывает сложно разделить плексусы и реканализованные тромбы [18]. Существует мнение, что тромботическая и плексиформная легочная артериопатия являются составляющей одного морфологического типа идиопатической легочной гипертензии [26]. Однако при наличии плексусов, вокруг них имеет место ангиоматоз (множественные расширенные тонкостенные полнокровные сосуды). Этого практически никогда не наблюдается при реканализации тромбов. В приведенном наблюдении, по нашему мнению, имеет место сочетание плексиформной артериопатии с тромботической гипертензией, поскольку организованные реканализованные тромбы наблюдали в артериях среднего и крупного калибра, что не наблюдается при плексиформной артериопатии. При КТ легких у пациента были выявлены множественные участки инфильтрации, «матового стекла» и консолидации. На аутопсии этим изменениям соответствовали зоны геморрагических инфарктов разной давности и кровоизлияний. При этом признаков бактериальной инфекции (бронхопневмонии) выявлено не было. На аутопсии, наряду с легочной гипертензией, были обнаружены признаки легочного сердца, о чем свидетельствует гипертрофия миокарда и диффузный кардиосклероз правого желудочка, ЖИ равный 0,9. По данным S. Andersen et al. в 2019 г., фиброз правого желудочка приводит к ухудшению работы сердца и играет решающую роль в развитии недостаточности правого желудочка. При ИЛАГ и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии правый желудочек подвергается нагрузке давлением, увеличенным примерно в 5 раз, что приводит к гипертрофии, которая на начальном этапе является частью адаптивной реакции, направленной на предотвращение перенапряжения кардиомиоцитов и поддержанию формы правого желудочка для оптимального функционирования. Но в дальнейшем при прогрессировании приводит к дилатации правого желудочка, что свидетельствует о дизадаптации, нарушении возбуждения кардиомиоцитов и координации сокращений миокарда [27].

Для прогноза течения и смертности при легочной гипертензии имеют важное значение показатели ЭХОКГ [28]. В нашем наблюдении при ЭХОКГ имели место дилатация правых камер сердца с уменьшением объемов левых камер сердца, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки при снижении скоростных показателей легочного кровотока, регургитация на клапане легочной артерии 1–2-й ст., трикуспидальная регургитация 2-й ст., митральная регургитация 1-й ст. Эти изменения согласуются с данными M. Bustamante-Labarta et al. 2002 г. и S.A. Van Wolferen et al. 2007 г., показавшими, что такие изменения являются плохими прогностическими признаками для течения легочной гипертензии [29, 30], приводящими больных к смерти, как это случилось в описанном выше наблюдении.

Взаимоотношение ЛАГ с открытым овальным окном межпредсердной перегородки практически не описано в литературе, поскольку редко встречается в клинической практике. С другой стороны, при выраженной гипоксии открытое овальное окно может сочетаться с идиопатической легочной гипертензией [20]. Однако следует помнить, что при выраженной легочной гипертензии может возникать спонтанное раскрытие овального окна, что на какой-то период снижает давление в легочной артерии. Кроме того, имеет место вариант лечения легочной гипертензии, когда открывают овальное окно намеренно для снижения давления в легочной артерии. В приведенном нами наблюдении сложно сказать, существовали у больного идиопатическая легочная гипертензия и открытое овальное окно параллельно или последнее возникло в результате выраженного повышения давления в легочной артерии. Терапия монооксидом азота «Тианокс» на короткое время способствовала уменьшению значения СДЛА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенностью приведенного наблюдения является сочетание плексиформной артериопатии и тромботической гипертензии при наличии открытого овального окна межпредсердной перегородки. Длительное лечение пациента в условиях стационара с использованием консервативной терапии и ингаляции NO привело к некоторой положительной динамике, однако полиорганная недостаточность явилась причиной летального исхода.

Поступила / Received 27.08.2024
Поступила после рецензирования / Revised 09.09.2024
Принята в печать / Accepted 12.09.2024

Список литературы / References

1. Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12 Suppl. S):25S–32S. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.02.033.
2. Voelkel NF, Cool C. Pathology of pulmonary hypertension. *Cardiol Clin*. 2004;22(3):343–351. https://doi.org/10.1016/j.ccl.2004.04.010.
3. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl.):D34–D41. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.029.
4. Foshat M, Boroumand N. The Evolving Classification of Pulmonary Hypertension. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141(5):696–703. https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0035-ra.
5. Kosanovic D, Avdeev SN, Milovanov AP, Chernyaev AL. Northern Pulmonary Hypertension: A Forgotten Kind of Pulmonary Circulation Pathology. *Life (Basel)*. 2024;14(7):875. https://doi.org/10.3390/life14070875.
6. Есипова ИК. *Патологическая анатомия легких*. М.: Медицина; 1976. 183 с. Режим доступа: https://search.rsl.ru/ru/record/01006933092?ysclid=m1krdaei13320449297.

7. Heath D, Edwards JE. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease; a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. *Circulation*. 1958;18(4 Part 1):533–547. https://doi.org/10.1161/01.cir.18.4.533.
8. Katzenstein A-LA. *Diagnostic Atlas of Non-Neoplastic Lung Disease. A Practical Guide for Surgical Pathologists*. 1st ed., NY: Demos Medical Publishing, LLC/Springer Publishing Company; 2016, 352 p. Available at: https://www.semanticscholar.org/paper/Diagnostic-Atlas-of-Non-Neoplastic-Lung-Disease-Katzenstein/ace69a92af0c81aa63a93d36202033a3a3b63f61.
9. Wagenvoort CA. Grading of pulmonary vascular lesions – a reappraisal. *Histopathology*. 1981;5(6):595–598. https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1981.tb01826.x.
10. Caslin AW, Heath D, Madden B, Yacoub M, Gosney JR, Smith P. The histopathology of 36 cases of plexogenic pulmonary arteriopathy. *Histopathology*. 1990;16(1):9–19. https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1990.tb01054.x.
11. Bjornsson J, Edwards WD. Primary pulmonary hypertension: a histopathologic study of 80 cases. *Mayo Clin Proc*. 1985;60(1):16–25. https://doi.org/10.1016/s0025-6196(12)65277-x.
12. Sakao S, Tatsumi K, Voelkel NF. Endothelial cells and pulmonary arterial hypertension: apoptosis, proliferation, interaction and transdifferentiation. *Respir Res*. 2009;10(1):95. https://doi.org/10.1186/1465-9921-10-95.
13. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest*. 2010;137(2):376–387. https://doi.org/10.1378/chest.09-1140.
14. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1997;336(2):111–117. https://doi.org/10.1056/nejm199701093360207.
15. Burke AP, Farb A, Virmani R. The pathology of primary pulmonary hypertension. *Mod Pathol*. 1991;4(2):269–282. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2047387/.
16. Chazova I, Robbins I, Loyd J, Newman J, Tapson V, Zhdaov V, Meyrick B. Venous and arterial changes in pulmonary veno-occlusive disease, mitral stenosis and fibrosing mediastinitis. *Eur Respir J*. 2000;15(1):116–122. https://doi.org/10.1183/09031936.00.15111600.
17. Nossent EJ, Smits JA, Seegers C, Meijboom LJ, Boonstra A, Aman J et al. Clinical Correlates of a Nonplexiform Vasculopathy in Patients With a Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2024;166(1):190–200. https://doi.org/10.1016/j.chest.2024.02.046.
18. Wagenvoort CA. Lung biopsy specimens in the evaluation of pulmonary vascular disease. *Chest*. 1980;77(5):614–625. https://doi.org/10.1378/chest.77.5.614.
19. Pietra GG, Edwards WD, Kay JM, Rich S, Kernis J, Schloo B et al. Histopathology of primary pulmonary hypertension. A qualitative and quantitative study of pulmonary blood vessels from 58 patients in the National Heart, Lung, and Blood Institute, Primary Pulmonary Hypertension Registry. *Circulation*. 1989;80(5):1198–1206. https://doi.org/10.1161/01.cir.80.5.1198.
20. Рудой АС, Бова АА, Нехайчик ТА. Открытое овальное окно и ассоциированные клинические состояния. *Клиническая медицина*. 2017;95(7):607–612. Режим доступа: https://elibrary.ru/zhrjjr.
Rudoy AS, Bova AA, Nekhaichik TA. Open oval window and associated clinical conditions. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2017;95(7):607–612. Available at: https://elibrary.ru/zhrjjr.
21. Davison P, Clift PF, Steeds RP. The role of echocardiography in diagnosis, monitoring closure and post-procedural assessment of patent foramen ovale. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(10):i27–34. https://doi.org/10.1093/ejechocard/jeq120.
22. Шарыкин АС. *Врожденные пороки сердца*. 2-е изд. М.: БИНОМ; 2009. 111–122 с. Режим доступа: https://djvu.online/file/Zt0nUUh9VXjLv.
23. Calvert PA, Rana BS, Kydd AC, Shapiro LM. Patent foramen ovale: anatomy, outcomes, and closure. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(3):148–160. https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.224.
24. Sun YP, Homma S. Patent Foramen Ovale and Stroke. *Circ J*. 2016;80(8):1665–1673. https://doi.org/10.1253/circj.cj-16-0534.
25. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, Petty GW, Sheps SG, Schwartz GL et al. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(2):440–445. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.10.044.
26. Чазова ИЕ, Жданов ВС, Веселова СП, Мареев ВЮ. Патология первичной легочной гипертензии. *Архив патологии*. 1993;(3):52–55.
Chazova IE, Zhdanov VS, Veselova SP, Mareev VYu. Pathology of primary pulmonary hypertension. *Archives of Pathology*. 1993;(3):52–55. (In Russ.)
27. Andersen S, Nielsen-Kudsk JE, Vonk Noordegraaf A, de Man FS. Right Ventricular Fibrosis. *Circulation*. 2019;139(2):269–285. https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.035326.
28. Bradlow WM, Assomull RG, Williams F, Taegtmeyeret A, Gin-sing W, Strange J et al. Cardiovascular magnetic resonance measured right ventricular mass influences prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2010;31:8. Available at: https://www.researchgate.net/publication/295116646_Cardiovascular_magnetic_resonance_measured_right_ventricular_mass_influences_prognosis_in_pulmonary_arterial_hypertension.
29. Bustamante-Labarta M, Perrone S, De La Fuente RL, Stutzbach P, De La Hoz RP, Torino A, Favaloro R. Right atrial size and tricuspid regurgitation severity predict mortality or transplantation in primary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002;15(10):1160–1164. https://doi.org/10.1067/mje.2002.123962.
30. van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, Marques KM, Bronzwaer JG, Spreeuwenberg MD et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2007;28(10):1250–1257. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl477.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **А.Л. Черняев, М.В Самсонова**
Написание текста – **А.Л. Черняев, М.В. Самсонова**
Сбор и обработка материала – **А.А. Шумилин, А.И. Павлов, А.А. Прохорчик**
Обзор литературы – **А.Л. Черняев, А.А. Прохорчик**
Анализ материала – **А.А. Шумилин, М.А. Славецкая**
Редактирование – **М.В. Самсонова, А.И. Павлов**
Утверждение окончательного варианта статьи – **А.Л. Черняев, А.И. Павлов, М.В. Самсонова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Andrey L. Cherniaev, Maria V. Samsonova**
Text writing – **Andrey L. Cherniaev, Maria V. Samsonova**
Collection and processing of material – **Aleksey A. Shumilin, Alexandr I. Pavlov, Alexander A. Prokhorchik**
Literature review – **Andrey L. Cherniaev, Alexander A. Prokhorchik**
Analysis of the material – **Aleksey A. Shumilin, Marina A. Slavetskya**
Editing – **Maria V. Samsonova, Alexandr I. Pavlov**
Approval of the final version of the article – **Andrey L. Cherniaev, Alexandr I. Pavlov, Maria V. Samsonova**

Информация об авторах:

Шумилин Алексей Александрович, врач-пульмонолог, начальник 15-го пульмонологического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий имени А.А. Вишневского; 143420, Россия, Московская область, Красногорск, п. Новый, д. 1; shumilin-06@mail.ru

Павлов Александр Игоревич, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, полковник медицинской службы, заместитель начальника по медицинской части, Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий имени А.А. Вишневского; 143420, Россия, Московская область, Красногорск, п. Новый, д. 1; https://orcid.org/0000-0003-1836-7946; doctor-pavlov@mail.ru

Прохорчик Александр Александрович, к.м.н., заслуженный врач РФ, главный терапевт, Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий имени А.А. Вишневского; 143420, Россия, Московская область, Красногорск, п. Новый, д. 1; procardio@yandex.ru
Черняев Андрей Львович, д.м.н., профессор, заведующий отделом фундаментальной пульмонологии, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; https://orcid.org/0000-0003-0973-9250; cheral12@gmail.com
Самсонова Мария Викторовна, д.м.н., заведующая лабораторией патологической анатомии, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; старший научный сотрудник лаборатории инновационной патоморфологии, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 1, корп. 1; https://orcid.org/0000-0001-8170-1260; samary@mail.ru
Славецкая Марина Анатольевна, ординатор кафедры патологической анатомии, Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5; https://orcid.org/0009-0007-2354-6996; marinaslavecki@gmail.com

Information about the authors:

Aleksey A. Shumilin, Pulmonologist, Head of the 15th Pulmonology Department, National Medical Research Center of High Medical Technologies named after A.A. Vishnevsky; 1, Novy Village, Moscow Region, Krasnogorsk, 143420, Russia; shumilin-06@mail.ru
Alexandr I. Pavlov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Colonel of the Medical Service, Deputy Head of the Medical Department, Professor of the Department of Therapy with a Course in Pharmacology and Pharmacy, National Medical Research Center of High Medical Technologies named after A.A. Vishnevsky; 1, Novy Village, Moscow Region, Krasnogorsk, 143420, Russia; https://orcid.org/0000-0003-1836-7946; doctor-pavlov@mail.ru
Alexander A. Prokhorchik, Cand. Sci. (Med.), Honored Doctor of the Russian Federation, Chief Therapist, National Medical Research Center of High Medical Technologies named after A.A. Vishnevsky; 1, Novy Village, Moscow Region, Krasnogorsk, 143420, Russia; procardio@yandex.ru
Andrey L. Cherniaev, Dr. Sci. (Med.), Head of the Division of Fundamental Medicine, Leading Scientist, Professor of Pathology Department, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 28, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; https://orcid.org/0000-0003-0973-9250; cheral12@gmail.com
Maria V. Samsonova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Pathology Department Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 28, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; Senior Research Associate, Innovative Pathomorphology Laboratory, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 1, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; https://orcid.org/0000-0001-8170-1260; samary@mail.ru
Marina A. Slavetskya, Resident of the Department of Pathological Anatomy, Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center named after S.P. Botkin; 5, 2nd Botkinsky Proezd, Moscow, 125284, Russia; https://orcid.org/0009-0007-2354-6996; marinaslavecki@gmail.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-405

Оригинальная статья / Original article

Нарушения коагуляционного гемостаза и повышенный уровень липопротеина (а) у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом

С.С. Веденская✉, ssveden@yandex.ru, **О.Г. Смоленская, Е.К. Бельтюков, В.Г. Грачев, Е.С. Клячина, А.Д. Ковалева**

Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

Резюме

Введение. Нарушения гемостаза могут выступать в качестве дополнительных факторов риска у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и мультифокальным атеросклеротическим поражением (МФАП). Повышенный уровень липопротеина (а) (Лп(а)) может усугублять прокоагулянтные сдвиги.

Цель. Выявить нарушения в коагуляционном звене гемостаза у пациентов с АГ и МФАП в зависимости от уровня Лп(а).

Материалы и методы. В исследование были включены 219 пациентов с АГ и МФАП, медиана возраста 59 (53; 66) лет, из них 110 пациентов с контролируемой АГ I–II стадии (1-я группа) и 109 пациентов с контролируемой АГ III стадии с ишемическим инсультом в анамнезе. В зависимости от уровня Лп(а) пациенты каждой группы были распределены на 2 подгруппы: с уровнем Лп(а) ⩽50 мг/дл и с уровнем Лп(а) выше 50 мг/дл. Пациенты обеих групп получали антигипертензивную, липиднижающую, антиагрегантную терапию и имели сопоставимые значения артериального давления и липидного спектра.

Результаты. У пациентов группы 2 достоверно чаще регистрировались прокоагулянтные сдвиги, несмотря на постоянный прием антиагрегантной терапии. Нарушения показателей гемостаза в зависимости от уровня Лп(а) наблюдались в подгруппах 1b и 2b. По результатам множественных апостериорных сравнений наиболее существенные гиперкоагуляционные изменения наблюдались у пациентов с перенесенным инсультом, а также с уровнем Лп(а) > 50 мг/дл.

Заключение. Таким образом, у части пациентов с АГ и МФАП, несмотря на прием антигипертензивной, гиполипидемической и антиагрегантной терапии могут иметь место нарушения коагуляционного гемостаза. Повышенный уровень Лп(а) сочетается с более выраженными нарушениями гемостаза, особенно при наличии предшествующего инсульта. Интенсификация антитромботической терапии может быть рассмотрена у таких пациентов для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: многососудистое поражение, артериальное давление, инсульт, липопротеин (а), гиперкоагуляция

Для цитирования: Веденская СС, Смоленская ОГ, Бельтюков ЕК, Грачев ВГ, Клячина ЕС, Ковалева АД. Нарушения коагуляционного гемостаза и повышенный уровень липопротеина (а) у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом. *Медицинский совет*. 2024;18(16):46–52. https://doi.org/10.21518/ms2024-405.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Coagulation hemostasis disorders and elevated lipoprotein (a) levels in patients with arterial hypertension and multifocal atherosclerosis

Svetlana S. Vedenskaya✉, ssveden@yandex.ru, **Olga G. Smolenskaya, Evgeny K. Beltyukov, Vadim G. Grachev, Ekaterina S. Klyachina, Adelina D. Kovaleva**

Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia

Abstract

Introduction. Hemostatic disorders may act as additional risk factors in patients with arterial hypertension (AH) and multifocal atherosclerotic lesion (MFAL). Elevated lipoprotein (a) (Lp(a)) levels may exacerbate procoagulant shifts.

Aim. To identify disorders in the coagulation link of hemostasis in patients with AH and MFAL, depending on the level of Lp(a).

Materials and methods. The study included 219 patients with hypertension and MFAL, median age 59 (53; 66) years, of which 110 patients with stage I–II controlled hypertension (group 1) and 109 patients with stage III controlled hypertension with a history of ischemic stroke. Depending on the level of Lp(a), patients in each group were divided into 2 subgroups with Lp(a) levels < 50 mg/dl and with Lp(a) levels above 50 mg/dl. Patients of both groups received antihypertensive, lipid-lowering, antiplatelet therapy and had comparable values of blood pressure and lipid spectrum.

Results. In group 2 patients, procoagulant shifts were significantly more often recorded, despite the constant use of antiplatelet therapy. Violations of hemostasis parameters depending on the level of Lp(a) were observed in subgroups 1b and 2b. According to the results of multiple a posteriori comparisons, the most significant hypercoagulation changes were observed in patients with stroke, as well as with Lp(a) levels > 50 mg/dl.

© Веденская СС, Смоленская ОГ, Бельтюков ЕК, Грачев ВГ, Клячина ЕС, Ковалева АД, 2024

Conclusions. Thus, in some patients with hypertension and MFAL, despite taking antihypertensive, lipid-lowering and antiplatelet therapy, coagulation hemostasis disorders may occur. Elevated Lp(a) levels are combined with more pronounced hemostatic disorders, especially in the presence of a previous stroke. Intensification of antithrombotic therapy may be considered in such patients to prevent cardiovascular complications.

Keywords: polyvascular lesion, blood pressure, stroke, lipoprotein (a), hypercoagulation

For citation: Vedenskaya SS, Smolenskaya OG, Beltyukov EK, Grachev VG, Klyachina ES, Kovaleva AD. Coagulation hemostasis disorders and elevated lipoprotein (a) levels in patients with arterial hypertension and multifocal atherosclerosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(16):46–52. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-405.

Conflict of interest: authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Пациенты с артериальной гипертензией (АГ) и мультифокальным атеросклеротическим поражением (МФАП) относятся к категории высокого и очень высокого риска. В качестве дополнительных факторов риска у таких пациентов могут выступать нарушения гемостаза. Несмотря на то что роль тромбоцитов в процессе атерогенеза общепризнана, появляется все больше данных о вкладе системы свертывания крови в формирование атеросклероза и развитие МФАП [1]. Атеросклеротическое поражение артерий характеризуется повреждением эндотелия, неспецифическим воспалением, накоплением липидов и образованием бляшек [2]. Атеросклеротические бляшки содержат большое количество тканевого фактора (ТФ) [3]. При эрозии или разрыве бляшки происходит экспрессия ТФ и запускается каскад коагуляции с одновременной активацией тромбоцитов и медиаторов воспаления [4]. У пациентов с АГ и МФАП прокоагулянтные сдвиги наблюдаются как на ранних, так и на поздних стадиях атеросклероза [5]. Процессы коагуляции и атеросклероза у пациентов с АГ и МФАП тесно связаны наличием специфических белков, таких как ТФ и фактор VII, находящихся внутри атеросклеротической бляшки [6]. Состояние гиперкоагуляции еще более отчетливо выражено после перенесенного ишемического инсульта (ИИ). У таких пациентов сохраняется высокая концентрация тромбина [7] и ТФ в головном мозге [8], что сопровождается повышением свертываемости крови. Одним из факторов, который может усугублять прокоагулянтные сдвиги у пациентов с АГ и МФАП, может быть липопротеин (а) (Лп(а)). Литературные данные свидетельствуют, что Лп(а) является более атерогенным, чем холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП), т.к. содержит все компоненты ХС-ЛНП и аполипопротеин (а) [9]. Лп(а) проникает через эндотелий и накапливается в субэндотелиальном пространстве, обладая тромбогенным и атерогенным потенциалом. Аполипопротеин (а), входящий в состав Лп(а), имеет структурное сходство с плазминогеном, вытесняет плазминоген из мест его связывания, способствуя формированию протромботического фенотипа [10]. У пациентов с МФАП помимо ингибирования образования плазмина, Лп(а) способствует тромбозу за счет подавления функции ингибитора пути ТФ и повышения экспрессии ингибитора активатора плазминогена [11]. Кроме того, Лп(а) изменяет структуру фибриновой сети, делая ее менее проницаемой и более устойчивой к лизису [12]. Еще одним фактором риска у пациентов с АГ и МФАП, который может оказывать влияние на гемостаз, является моноцитоз. Провоспалительные моноциты при атеросклеротическом поражении обладают большей способностью проникать в ткани и становиться макрофагами [13]. Лп(а) активирует моноциты, вызывая воспаление и тромбоз [14]. Поскольку маркеры гемостаза играют важную роль в атеросклеротическом процессе у пациентов с АГ и МФАП, а в современной литературе представлено мало данных по нарушениям гемостаза в зависимости от уровня Лп(а), **целью** данного исследования было выявить нарушения коагуляционного звена гемостаза у пациентов с АГ и МФАП в связи с уровнем Лп(а).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего обследовано 219 пациентов в возрасте 40–70 лет (медиана возраста 59 (53; 66) лет), имеющих АГ I–III стадии, у которых подтверждено наличие атеросклеротического поражения как минимум 2 артериальных бассейнов, из них 110 пациентов с контролируемой АГ I–II стадии (1-я группа) и 109 пациентов с АГ III стадии на основании перенесенного ИИ (2-я группа). Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Критерии невключения в исследование: пациенты с симптомным атеросклеротическим заболеванием (ишемическая болезнь сердца и/или заболевания сосудов нижних конечностей), с наличием сахарного диабета, фибрилляции предсердий, геморрагического инсульта в анамнезе. Также не включали пациентов с другими декомпенсированными заболеваниями сердца, печени и почек, эндокринной системы, злокачественными новообразованиями, аутоиммунными заболеваниями, психическими заболеваниями, соматическими заболеваниями в острой стадии. Исследование одобрено Этическим комитетом УГМУ (протокол от 19.11.2021 № 10). Диагноз МФАП устанавливался при поражении более одного артериального бассейна по данным сонографии с использованием цветового допплеровского картирования и импульсно-волновой или постоянно-волновой допплерографии. Диагноз АГ устанавливался согласно Российским рекомендациям «Артериальная гипертензия у взрослых Российского научного кардиологического общества» (РКО, 2020) [15]. Все пациенты имели сопоставимые значения АД, липидного спектра и получали антигипертензивную, гиполипидемическую и антиагрегантную

терапию (ацетилсалициловая кислота – 100 мг 1 р/сут). Уровень Лп(а) определяли иммунохемилюминесцентным методом с помощью автоматизированной модульной платформы Roche Cobas 8000 с биохимическим модулем c702, Roche Diagnostics, Швейцария (аналитическая чувствительность тест-системы: 0,83 мг/дл). Согласно действующим рекомендациям «Нарушения липидного обмена» (РКО, 2023) [16] уровень Лп(а) > 50 мг/дл связан с повышенным сердечно-сосудистым риском. В зависимости от уровня Лп(а) пациенты каждой группы были распределены на 2 подгруппы. В группе 1 у 88 пациентов (80%) уровень Лп(а) составил ⩽50 мг/дл (подгруппа 1a), у 22 пациентов (20%) Лп(а) был выше 50 мг/дл (подгруппа 1b). В группе 2 уровень Лп(а) ⩽50 мг/дл регистрировался у 84 пациентов (77,1%) (подгруппа 2a), Лп(а) > 50 мг/дл – у 25 человек (22,9%) (подгруппа 2b).

Для выявления нарушений коагуляционного гемостаза применяли локальные (рутинные) и глобальные (интегральные) тесты [17]. С помощью локальных тестов определяли стандартные показатели: протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген, Д-димер и антитромбин III. Глобальные тесты гемостаза позволяют проследить рост фибринового сгустка с течением времени, тем самым обеспечивая более глубокое понимание кинетических аспектов коагуляции. В качестве такого теста использовался тест тромбодинамики (ТД) на анализаторе «Регистратор тромбодинамики Т-2» (ООО «ГемаКор», Москва, Россия). Основными параметрами теста являются хронометрические (начальная скорость роста сгустка, Vi, мкм/мин, скорость роста сгустка, V, мкм/мин, стационарная скорость роста сгустка, VSt, мкм/мин, время задержки роста сгустка Tlag, мин) и структурные (размер фибринового сгустка, CS, мкм и плотность сгустка, D, усл. ед.). Для определения количества моноцитов проводили общий анализ крови на гематологическом анализаторе SYSMEX XN-1000. Статистический анализ был рассчитан с использованием программы IBM SPSS Statistics 27.0.1.0 версии. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1–Q3]. Парные сравнения двух независимых выборок по количественным характеристикам проводили с помощью критерия Mann – Whitney. Множественные межгрупповые сравнения проводили с помощью критерия Kruskal – Wallis. При обнаружении статистически значимых различий между группами проводили апостериорные сравнения с использованием критерия Mann – Whitney с поправкой Bonferroni. Статистическая значимость рассматривалась при p < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для оценки нарушений в системе коагуляционного гемостаза использовали локальные и глобальные тесты. Показатели тестов гемостаза пациентов обеих групп представлены в *табл. 1*.

● ***Таблица 1.*** Локальные и глобальные тесты гемостаза у пациентов группы 1 и 2

● ***Table 1.*** Local and global assays of hemostasis in patients of Groups 1 and 2

Показатель	Группа 1 (n = 110)	Группа 2 (n = 109)	p
Показатели локальных тестов гемостаза			
ПТИ,%	98,7 (89,3; 109,3)	98,7 (90; 108,5)	0,99
МНО, у.е.	0,96 (0,9; 1)	0,99 (0,9; 1)	0,002*
АЧТВ, сек	27,7 (25,1; 30,2)	26,3 (23,4; 28,4)	0,008*
Фибриноген, г/л	3,1 (2,6; 3,5)	3,3 (2,9; 3,8)	0,001*
Д-димер, мкг/мл	0,36 (0,24; 0,46)	0,38 (0,28; 0,48)	0,30
Антитромбин III,%	98,8 (90,5; 106,4)	98,1 (90,8; 106,7)	0,73
Параметры глобальных тестов гемостаза			
V, мкм/мин	27,9 (25,4; 29,3)	29,1 (26,8; 31,6)	0,03*
Tlag, мин	0,9 (0,8; 1)	1 (0,9; 1,1)	0,008*
Vi, мкм/мин	53,6 (50,1; 57)	56,2 (53,8; 59)	<0,01**
VSt, мкм/мин	27,9 (25,4; 29,3)	29,1 (26,8; 31,6)	0,03*
CS, мкм	1140,8 (1059; 1219)	1158,3 (1080; 1245)	0,29
D, усл. ед	22851 (21070; 24844)	23264,7 (21276; 25176)	0,25

Примечание. Данные представлены в виде Me (25%; 75%). * p < 0,05, ** p < 0,001.
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, МНО – международное нормализованное отношение, ПТИ – протромбиновый индекс, CS – размер фибринового сгустка, D – плотность сгустка, Tlag – время задержки роста сгустка, V – скорость роста сгустка, Vi – начальная скорость роста сгустка, VSt – стационарная скорость роста сгустка.

Такой показатель локальных тестов гемостаза, как фибриноген (p = 0,001) был значимо выше, а АЧТВ (p = 0,008) значимо ниже у пациентов группы 2, при этом все параметры находились в пределах референсных значений. МНО было достоверно ниже у пациентов группы 1, также не выходя за пределы нормальных измерений. Что касается глобальных тестов гемостаза, такие показатели, как начальная скорость роста сгустка (p < 0,01), скорость роста сгустка (p = 0,03) и стационарная скорость роста сгустка (p = 0,03) были достоверно выше у пациентов группы 2 и превышали нормальные показатели, несмотря на постоянный прием антиагрегантной терапии. Время задержки роста сгустка (p = 0,008) было значимо ниже у пациентов группы 1, хотя и находилось в пределах референсных значений. Абсолютное количество моноцитов (10^9/л) преобладало у пациентов группы 2: 0,62 (0,47; 0,76) против 0,51 (0,4; 0,62), p < 0,01.

Среднее значение Лп(а) в группе 1 составило 27,7 мг/дл, в группе 2 – 31,1 мг/дл. На следующем этапе сравнивались показатели гемостаза в связи с уровнем Лп(а) между подгруппами в каждой группе. Результаты тестов представлены в *табл. 2*.

В группе 1 показатели локальных тестов (МНО) были значимо ниже (в рамках референсных значений) (p = 0,04) в подгруппе 1b. Такая же закономерность зафиксирована в отношении интегральных показателей

коагуляционного гемостаза: V, Vst и CS были достоверно выше в подгруппе 1b (p = 0,03, p = 0,03, p = 0,01 соответственно). Среди пациентов группы 2 не было разницы между подгруппами ни по одному показателю, характеризующему гемостаз, за исключением антитромбина III, который был значимо ниже, в пределах нормальных значений, у пациентов подгруппы 2a. Однако средние показатели, характеризующие инициацию и распространение свертывания, были смещены в прокоагулянтную область в подгруппе 2a и 2b. Количество моноцитов (10^9/л) не отличалось между подгруппами 1a и 1b: 0,50 (0,39; 0,60) и 0,55 (0,41; 0,68), p = 0,19 и подгруппами 2a и 2b: 0,60 (0,43; 0,72) и 0,68 (0,54; 0,85), p = 0,08, однако у пациентов, перенесших инсульт, средние показатели превышали референсные значения.

При сравнении всех 4 подгрупп с помощью критерия Kruskal – Wallis различия были зафиксированы по таким показателям гемостаза, как МНО, фибриноген, скорость роста сгустка, задержка роста сгустка, начальная скорость роста сгустка, стационарная скорость роста сгустка и моноциты. По результатам множественных апостериорных сравнений получены следующие результаты между всеми подгруппами (*табл. 3*).

Установлено, что пациенты подгруппы 2a имели более выраженные нарушения гемостаза в сравнении с подгруппой 1a: уровни МНО и фибриногена, находясь в пределах референсных значений, были достоверно выше у пациентов, перенесших ИИ. Такая же закономерность отмечалась и среди глобальных показателей гемостаза, которые значимо выше были у пациентов

● ***Таблица 2.*** Показатели локальных и глобальных тестов гемостаза у пациентов в зависимости от уровня Лп(а)
● ***Table 2.*** Results of local and global assays of hemostasis in patients according to Lp(a) levels

Показатель	Подгруппа 1a (n = 88)	Подгруппа 1b (n = 22)	p	Подгруппа 2a (n = 84)	Подгруппа 2b (n = 25)	p
Показатели локальных тестов гемостаза						
ПТИ,%	97,4 (89,2; 107)	103,9 (95,4; 112,6)	0,11	98,4 (90; 108,5)	99,4 (90,5; 107,5)	0,75
МНО, у.е.	0,97 (0,9; 1)	0,93 (0,9; 1)	0,04*	1 (0,9; 1)	1 (0,9; 1)	0,06
АЧТВ, сек	27,6 (25,1; 30)	28,3 (25,7; 31,9)	0,43	26,5 (23,5; 28,4)	25,6 (22,7; 28,8)	0,31
Фибриноген, г/л	3,1 (2,6; 3,5)	3 (2,6; 3,6)	0,75	3,4 (2,9; 3,9)	3,3 (2,9; 3,7)	0,68
Д-димер, мкг/мл	0,35 (0,24; 0,46)	0,40 (0,28; 0,51)	0,13	0,38 (0,27; 0,48)	0,38 (0,27; 0,49)	0,90
Антитромбин III,%	98,4 (90,3; 104,3)	100,2 (93,3; 109,1)	0,53	96,6 (90; 103,8)	103,2 (96,3; 111,2)	0,04*
Параметры глобальных тестов гемостаза						
V, мкм/мин	27,5 (25,3; 28,8)	29,6 (26; 31,3)	0,03*	29 (26,2; 31,5)	29,5 (27,7; 32,2)	0,56
Tlag, мин	0,9 (0,8; 1)	1 (0,8; 1,1)	0,24	1 (0,9; 1,1)	1 (0,9; 1,1)	0,93
Vi, мкм/мин	53,4 (49,8; 57,3)	54,1 (51,2; 56,6)	0,62	56 (53,6; 59)	56,9 (54,6; 59,7)	0,36
VSt, мкм/мин	27,5 (25,3; 28,8)	29,6 (26; 31,3)	0,03*	29 (26,2; 31,5)	29,5 (27,7; 32,2)	0,56
CS, мкм	1127 (1050; 1190)	1196 (1076; 1282)	0,01*	1151,9 (1057; 1236)	1180,1 (1121; 1281)	0,33
D, усл. ед.	22601,6 (20868; 24606)	23848,5 (21355; 26277)	0,07	23286,5 (21272; 25181)	23191,7 (21554; 25255)	0,86

Примечание. Данные представлены в виде Me (25%; 75%). * p < 0,05. АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, МНО – международное нормализованное отношение, ПТИ – протромбиновый индекс, CS – размер фибринового сгустка, D – плотность сгустка, Tlag – время задержки роста сгустка, V – скорость роста сгустка, Vi – начальная скорость роста сгустка, VSt – стационарная скорость роста сгустка.

● ***Таблица 3.*** Различия показателей локальной и глобальной системы гемостаза между подгруппами 1a, 1b, 2a, 2b
● ***Table 3.*** Differences in the profile of local and global hemostasis between Subgroups 1a, 1b, 2a, 2b

Подгруппа	МНО	Фибриноген	V	Tlag	Vi	Vst	Моноциты
	p	p	p	p	p	p	p
1a–1b	0,23	1,00	0,22	0,83	1,00	0,22	1,00
1a–2a	0,02*	0,04*	0,01*	0,03*	0,01*	0,01*	0,01*
1a–2b	1,00	0,76	0,01*	0,47	0,01*	0,01*	<0,01**
1b–2a	<0,01*	0,28	1,00	1,00	0,50	1,00	1,00
1b–2b	0,31	1,00	1,00	1,00	0,17	1,00	0,20
2a–2b	0,55	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,32

Примечание. * p < 0,05, ** p < 0,001. МНО – международное нормализованное отношение, Tlag – время задержки роста сгустка, V – скорость роста сгустка, Vi – начальная скорость роста сгустка, VSt – стационарная скорость роста сгустка.

подгруппы 2a, как и абсолютное количество моноцитов. При попарном сравнении подгрупп 1a и 2b было установлено, что у пациентов с уровнем Лп(а) >50 мг/дл, перенесших ИИ, все параметры интегральных тестов коагуляционного гемостаза были значимо смещены в прокоагулянтную область, за исключением времени задержки роста сгустка. Количество моноцитов также было выше у пациентов подгруппы 2b. Анализ по подгруппам 1b и 2a выявил достоверное снижение МНО, не выходящее за пределы референсных значений у пациентов с повышенным уровнем Лп(а). По остальным подгруппам различий не зафиксировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с АГ и МФАП могут встречаться нарушения коагуляционного гемостаза. Прокоагулянтные сдвиги у этой категории пациентов могут быть обусловлены повышенным уровнем ТФ, который запускает каскад свертывания крови, способствуя образованию тромбина [18]. При АГ ангиотензин II стимулирует экспрессию ТФ как *in vitro*, так и *in vivo* [19]. Все вышеперечисленные механизмы приводят к гиперкоагуляции и могут способствовать повышенному риску ишемических осложнений у пациентов с АГ и МФАП. Более выраженные изменения коагуляции отмечаются у пациентов с перенесенным ИИ, у которых уровни ТФ в плазме остаются длительно повышенными, что может приводить к прокоагулянтным сдвигам [20]. Можно предположить, что у обследованных пациентов группы 2 гиперкоагуляционному состоянию могут способствовать высокие уровни ТФ и тромбина. Кроме того, тромбин в высоких концентрациях активирует микроглию и вызывает гибель астроцитов и нейронов [21], что усиливает отрицательное влияние на исход патологического процесса. Моноциты являются одним из основных источников ТФ как ключевого элемента внешнего каскада коагуляции [22]. У пациентов с перенесенным инсультом абсолютное количество моноцитов было значимо выше, что также может быть косвенным подтверждением гиперкоагуляции.

В реальной клинической практике нарушения гемостаза могут часто сочетаться с высоким уровнем Лп(а). У пациентов с повышенными значениями Лп(а) баланс между коагуляцией и фибринолизом нарушается в пользу коагуляции [23]. Среди обследованных пациентов группы 1 гиперкоагуляционные сдвиги наблюдались в основном в коагуляционном звене гемостаза у пациентов подгруппы 1b. Липопротеин(а) влияет на путь коагуляции посредством стимулирования экспрессии ТФ, запускающего каскад свертывания. Протромботический эффект Лп(а) может быть опосредован несколькими механизмами, одним из которых является ингибирование активации плазминогена [24]. Помимо скоростных показателей у пациентов в группе 1b мы отметили увеличение размеров фибринового сгустка. Повышенный уровень Лп(а) может изменять структуру волокон и приводить к уменьшенной проницаемости фибринового сгустка [25], что в свою очередь затрудняет лизис и увеличивает риск развития ИИ [26]. Таким образом, пациенты с АГ и МФАП имеют значимые нарушения коагуляционного гемостаза, особенно при наличии повышенного уровня Лп(а). В группе 2 не было обнаружено достоверных отличий между подгруппами 2a и 2b по всем показателям гемостаза. Это может быть связано со следующими факторами. Считается, что Лп(а) способствует повышению риска развития острых событий посредством 3 основных механизмов: атерогенная природа его холестерин липопротеида низкой плотности – подобной части, тромбогенные / антифибринолитические и провоспалительные эффекты [27]. По данным исследования Y. Muramatsu [28], повышенный уровень Лп(а) (≥25 мг/дл) связан с более высокой распространенностью фиброатеромы с тонкой покрышкой, что свидетельствует об уязвимости бляшек. Вероятно, у пациентов группы 2 приоритетным механизмом инсульта в обеих подгруппах явился атерогенный, а нарушения гемостаза были вторичны и не зависели от уровня Лп(а), хотя и превышали референсные значения. Моноциты в абсолютном количестве преобладали у пациентов группы 1b и 2b. При контакте Лп(а) с моноцитами повышается выработка ТФ и его количество на клеточной мембране [29], что усугубляет прокоагулянтные нарушения.

При попарном сравнении всех 4 подгрупп нарушения как локальных, так и глобальных тестов гемостаза наблюдались у пациентов с перенесенным инсультом, а также с уровнем Лп(а) >50 мг/дл. Гиперкоагуляционные сдвиги можно рассматривать как остаточный риск развития неблагоприятных исходов у пациентов с АГ и МФАП, особенно при наличии повышенного уровня Лп(а), который по данным ряда авторов является независимым фактором риска ИИ [30]. В связи с отсутствием специфической терапии, направленной на снижение Лп(а) [31], коррекция нарушений гемостаза в контексте ингибирования обоих путей тромбообразования у пациентов с АГ и МФАП может снизить остаточный риск у этой категории пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у пациентов с АГ и МФАП, несмотря на прием антигипертензивной, гиполипидемической и антиагрегантной терапии, могут выявляться нарушения коагуляционного гемостаза, наиболее выраженные у больных с повышенным уровнем Лп(а). Предшествующий инсульт вносит свой дополнительный вклад в нарушения гемостаза. Наличие этих факторов (повышение Лп(а) и ИИ) необходимо учитывать при интенсификации антитромботической терапии у таких пациентов для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений.

Ограничением данного исследования является наблюдательный характер, что не позволяет исключить неучтенные факторы, которые могли бы повлиять на уровни Лп(а) и/или систему гемостаза.

Поступила / Received 01.09.2024
Поступила после рецензирования / Revised 14.09.2024
Принята в печать / Accepted 17.09.2024

Список литературы / References

1. Miceli G, Basso MG, Rizzo G, Pintus C, Tuttolomondo A. The Role of the Coagulation System in Peripheral Arterial Disease: Interactions with the Arterial Wall and Its Vascular Microenvironment and Implications for Rational Therapies. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23):14914. https://doi.org/10.3390/ijms232314914.
2. Ambrosini S, Mohammed SA, Costantino S, Paneni F. Disentangling the epigenetic landscape in cardiovascular patients: a path toward personalized medicine. *Minerva Cardiol Angiol*. 2021;69(3):331–345. https://doi.org/10.23736/S2724-5683.20.05326-8.
3. Grover SP, Mackman N. Tissue factor in atherosclerosis and atherothrombosis. *Atherosclerosis*. 2020;307:80–86. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.06.003.
4. Saha D, Saha S, Sergeeva EG, Ionova ZI, Gorbach AV. Tissue factor and atherothrombosis. *Curr Pharm Des*. 2015;21(9):1152–1157. https://doi.org/10.2174/1381612820666141013154946.
5. Ten Cate H, Guzik TJ, Eikelboom J, Spronk HMH. Pleiotropic actions of factor Xa inhibition in cardiovascular prevention: mechanistic insights and implications for anti-thrombotic treatment. *Cardiovasc Res*. 2021;117(9):2030–2044. https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa263.
6. Wilcox JN, Smith KM, Schwartz SM, Gordon D. Localization of tissue factor in the normal vessel wall and in the atherosclerotic plaque. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86(8):2839–2843. https://doi.org/10.1073/pnas.86.8.2839.
7. De Luca C, Colangelo AM, Alberghina L, Papa M. Neuro-Immune Hemostasis: Homeostasis and Diseases in the Central Nervous System. *Front Cell Neurosci*. 2018;12:459. https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00459.
8. Mackman N, Sawdey MS, Keeton MR, Loskutoff DJ. Murine tissue factor gene expression in vivo. Tissue and cell specificity and regulation by lipopolysaccharide. *Am J Pathol*. 1993;143(1):76–84. Available at: https://europepmc.org/article/MED/8317556.
9. Enas EA, Varkey B, Dharmarajan TS, Pare G, Bahl VK. Lipoprotein(a): An independent, genetic, and causal factor for cardiovascular disease and acute myocardial infarction. *Indian Heart J*. 2019;71(2):99–112. https://doi.org/10.1016/j.ihj.2019.03.004.
10. Romagnuolo R, Marcovina SM, Boffa MB, Koschinsky ML. Inhibition of plasminogen activation by apo(a): role of carboxyl-terminal lysines and identification of inhibitory domains in apo(a). *J Lipid Res*. 2014;55(4):625–634. https://doi.org/10.1194/jlr.M036566.
11. Pavlatos N, Kalra DK. The Role of Lipoprotein(a) in Peripheral Artery Disease. *Biomedicines*. 2024;12(6):1229. https://doi.org/10.3390/biomedicines12061229.
12. Boffa MB. Beyond fibrinolysis: The confounding role of Lp(a) in thrombosis. *Atherosclerosis*. 2022;349:72–81. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.009.
13. Amengual J, Barrett TJ. Monocytes and macrophages in atherogenesis. *Curr Opin Lipidol*. 2019;30(5):401–408. https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000634.
14. Rosenson RS, Tate A, Chen Q, Grushko O, Damodaran D, Mejia P et al. Lipoprotein(a) integrates monocyte-mediated thrombosis and inflammation in atherosclerotic cardiovascular disease.*Circulation*.2022;146(Suppl. 1):11904. https://doi.org/10.1161/circ.146.suppl_1.11904.
15. Кобалава ЖД, Конради АО, Недогода СВ, Шляхто ЕВ, Арутюнов ГП, Баранова ЕИ и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
16. Ежов МВ, Кухарчук ВВ, Сергиенко ИВ, Алиева АС, Анциферов МБ, Аншелес АА и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471.
Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, Alieva AS, Antsiferov MB, Ansheles AA et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471.
17. Чеботарева НВ, Харионовская ЕА, Бирюкова ЕА, Бернс СА, Вуймо ТА. Сравнение методов тромбодинамики и рутинных тестов гемостаза в оценке гиперкоагуляционного синдрома при хроническом гломерулонефрите. *Терапевтический архив*. 2024;96(6):565–570. https://doi.org/10.26442/00403660.2024.06.202723.
Chebotareva NV, Kharionovskaya EA, Biryukova EA, Berns SA, Vuimo TA. Comparison of thrombodynamic methods and routine hemostasis tests in the evaluation of hypercoagulable syndrome in chronic glomerulonephritis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2024;96(6):565–570. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/00403660.2024.06.202723.
18. Borissoff JI, Heeneman S, Kilinç E, Kassák P, Van Oerle R, Winckers K et al. Early atherosclerosis exhibits an enhanced procoagulant state. *Circulation*. 2010;122(8):821–830. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.907121.
19. Celi A, Cianchetti S, Dell'Omo G, Pedrinelli R. Angiotensin II, tissue factor and the thrombotic paradox of hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010;8(12):1723–1729. https://doi.org/10.1586/erc.10.161.
20. Reganon E, Vila V, Martínez-Sales V, Vaya A, Lago A, Alonso P, Aznar J. Association between inflammation and hemostatic markers in atherothrombotic stroke. *Thromb Res*. 2003;112(4):217–221. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2003.12.008.
21. Ye F, Garton HJL, Hua Y, Keep RF, Xi G. The Role of Thrombin in Brain Injury After Hemorrhagic and Ischemic Stroke. *Transl Stroke Res*. 2021;12(3):496–511. https://doi.org/10.1007/s12975-020-00855-4.
22. Han Z, Liu Q, Li H, Zhang M, You L, Lin Y et al. The role of monocytes in thrombotic diseases: a review. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1113827. https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1113827.
23. Ugovšek S, Rehberger Likozar A, Levstek T, Trebušak Podkrajšek K, Zupan J, Šebeštjen M. Haplotype of the Lipoprotein(a) Gene Variants rs10455872 and rs3798220 Is Associated with Parameters of Coagulation, Fibrinolysis, and Inflammation in Patients after Myocardial Infarction and Highly Elevated Lipoprotein(a) Values. *Int J Mol Sci*. 2024;25(2):736. https://doi.org/10.3390/ijms25020736.
24. Hancock MA, Boffa MB, Marcovina SM, Nesheim ME, Koschinsky ML. Inhibition of plasminogen activation by lipoprotein(a): critical domains in apolipoprotein(a) and mechanism of inhibition on fibrin and degraded fibrin surfaces. *J Biol Chem*. 2003;278(26):23260–23269. https://doi.org/10.1074/jbc.M302780200.
25. Boffa MB, Koschinsky ML. Lipoprotein (a): truly a direct prothrombotic factor in cardiovascular disease? *J Lipid Res*. 2016;57(5):745–757. https://doi.org/10.1194/jlr.R060582.
26. Risman RA, Belcher HA, Ramanujam RK, Weisel JW, Hudson NE, Tutwiler V. Comprehensive Analysis of the Role of Fibrinogen and Thrombin in Clot Formation and Structure for Plasma and Purified Fibrinogen. *Biomolecules*. 2024;14(2):230. https://doi.org/10.3390/biom14020230.
27. Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(6):692–711. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.042.
28. Muramatsu Y, Minami Y, Kato A, Katsura A, Sato T, Kakizaki R et al. Lipoprotein (a) level is associated with plaque vulnerability in patients with coronary artery disease: An optical coherence tomography study. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019;24:100382. https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2019.100382.
29. Ferretti G, Bacchetti T, Johnston TP, Banach M, Pirro M, Sahebkar A. Lipoprotein(a): A missing culprit in the management of athero-thrombosis? *J Cell Physiol*. 2018;233(4):2966–2981. https://doi.org/10.1002/jcp.26050.
30. Nave AH, Lange KS, Leonards CO, Siegerink B, Doehner W, Landmesser U et al. Lipoprotein (a) as a risk factor for ischemic stroke: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2015;242(2):496–503. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.021.
31. Shiyovich A, Berman AN, Besser SA, Biery DW, Kaur G, Divakaran S et al. Association of Lipoprotein (a) and Standard Modifiable Cardiovascular Risk Factors With Incident Myocardial Infarction: The Mass General Brigham Lp(a) Registry. *J Am Heart Assoc*. 2024;13(10):e034493. https://doi.org/10.1161/JAHA.123.034493.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **С.С. Веденская, О.Г. Смоленская, Е.К. Бельтюков**
Концепция и дизайн исследования – **С.С. Веденская, О.Г. Смоленская**
Написание текста – **С.С. Веденская**
Сбор и обработка материала – **С.С. Веденская, В.Г. Грачев**
Обзор литературы – **С.С. Веденская, Е.С. Клячина, А.Д. Ковалева**
Анализ материала – **С.С. Веденская, О.Г. Смоленская, Е.К. Бельтюков**
Статистическая обработка – **С.С. Веденская, Е.С. Клячина**
Редактирование – **О.Г. Смоленская, Е.К. Бельтюков**
Утверждение окончательного варианта статьи – **О.Г. Смоленская, Е.К. Бельтюков**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Svetlana S. Vedenskaya, Olga G. Smolenskaya, Evgeny K. Beltyukov**
Study concept and design – **Svetlana S. Vedenskaya, Olga G. Smolenskaya**
Text development – **Svetlana S. Vedenskaya**
Collection and processing of material – **Svetlana S. Vedenskaya, Vadim G. Grachev**
Literature review – **Svetlana S. Vedenskaya, Ekaterina S. Klyachina, Adelina D. Kovaleva**
Material analysis – **Svetlana S. Vedenskaya, Olga G. Smolenskaya, Evgeny K. Beltyukov**
Statistical processing – **Svetlana S. Vedenskaya, Ekaterina S. Klyachina**
Editing – **Olga G. Smolenskaya, Evgeny K. Beltyukov**
Approval of the final version of the article – **Olga G. Smolenskaya, Evgeny K. Beltyukov**

Информация об авторах:

Веденская Светлана Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; https://orcid.org/0000-0001-5219-9216; ssveden@yandex.ru
Смоленская Ольга Георгиевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; https://orcid.org/0000-0002-0705-6651; o.smolenskaya@mail.ru
Бельтюков Евгений Кронидович, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; https://orcid.org/0000-0003-2485-2243; asthma@mail.ru
Грачев Вадим Геннадьевич, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; https://orcid.org/0000-0001-9397-4063; grach_vad@mail.ru
Клячина Екатерина Сергеевна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; https://orcid.org/0000-0001-5063-5571; katrina.s.sharm@gmail.com
Ковалева Аделина Дмитриевна, студент, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; https://orcid.org/0009-0007-4068-0388; adelinababak0301@gmail.com

Information about the authors:

Svetlana S. Vedenskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; https://orcid.org/0000-0001-5219-9216; ssveden@yandex.ru
Olga G. Smolenskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; https://orcid.org/0000-0002-0705-6651; o.smolenskaya@mail.ru
Evgeny K. Beltyukov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; https://orcid.org/0000-0003-2485-2243; asthma@mail.ru
Vadim G. Grachev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; https://orcid.org/0000-0001-9397-4063; grach_vad@mail.ru
Ekaterina S. Klyachina, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; https://orcid.org/0000-0001-5063-5571; katrina.s.sharm@gmail.com
Adelina D. Kovaleva, Student, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; https://orcid.org/0009-0007-4068-0388; adelinababak0301@gmail.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-388

Обзорная статья / Review article

Фибрилляция предсердий и полиморбидность: как выбрать идеальный прямой оральный антикоагулянт?

О.Д. Остроумова[1,2]✉, ostroumova.olga@mail.ru, **А.В. Дубинина**[1], **С.С. Телкова**[1], **А.И. Кочетков**[1], **Н.Е. Гаврилова**[1,3], **Е.Ю. Эбзеева**[1], **А.В. Араблинский**[1,4], **О.А. Милованова**[1]

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

[2] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

[3] ООО «Скандинавский центр здоровья»; 111024, Россия, Москва, ул. 2-я Кабельная, д. 2, стр. 25

[4] Городская клиническая больница имени С.П. Боткина; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5

Резюме

Фибрилляция предсердий является одной из наиболее часто встречаемых тахиаритмий, распространенность которой в связи с увеличением доли пожилого населения неуклонно растет. Наличие большого числа сопутствующей патологии у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий, увеличивая риск тромбоэмболических событий, оказывает значимое влияние на клиническое течение фибрилляции предсердий, а также на выбор терапевтической тактики, в особенности антикоагулянтной терапии с доказанной эффективностью и низким риском развития кровотечений. Одними из частых сопутствующих заболеваний у пациентов с фибрилляцией предсердий являются нарушение функции почек, анемия, а также ишемическая болезнь сердца, которые не только повышают риск развития инсульта и (или) системной эмболии, но и сопровождаются увеличением риска сердечно-сосудистой смертности, смертности от всех причин, развития геморрагических событий. При этом, по данным исследований, около половины полиморбидных пациентов с фибрилляцией предсердий не получают антикоагулянтную терапию, что свидетельствует о низкой информированности врачей о рациональной, основанной на клинических рекомендациях фармакотерапии данной когорты пациентов. Препаратом выбора с наиболее изученным профилем безопасности и высокой степенью эффективности у таких пациентов является апиксабан из группы прямых оральных антикоагулянтов. В отличие от антагонистов витамина К и других представителей прямых оральных антикоагулянтов, апиксабан, по данным проведенных исследований, ассоциирован с более значимым снижением риска развития тромбоэмболических событий, а главное, в меньшей степени оказывает влияние на риски кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий и сопутствующей ишемической болезнью сердца, анемией, хронической болезнью почек, и так предрасположенных к возникновению геморрагических осложнений.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек, анемия, прямые оральные антикоагулянты, апиксабан

Для цитирования: Остроумова ОД, Дубинина АВ, Телкова СС, Кочетков АИ, Гаврилова НЕ, Эбзеева ЕЮ, Араблинский АВ, Милованова ОА. Фибрилляция предсердий и полиморбидность: как выбрать идеальный прямой оральный антикоагулянт? *Медицинский совет*. 2024;18(16):54–62. https://doi.org/10.21518/ms2024-388.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Atrial fibrillation and multimorbidity: How to choose the perfect direct oral anticoagulant?

Olga D. Ostroumova[1,2]✉, ostroumova.olga@mail.ru, **Anna V. Dubinina**[1], **Svetlana S. Telkova**[1], **Alexey I. Kochetkov**[1], **Natalia E. Gavrilova**[1,3], **Elizaveta Yu. Ebzeeva**[1], **Alexander V. Arablinskiy**[1,4], **Olga A. Milovanova**[1]

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

[2] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

[3] Scandinavian Health Center LLC; 2, Bldg. 25, 2nd Kabelnaya St., Moscow, 111024, Russia

[4] Botkin City Clinical Hospital; 5, 2nd Botkinsky Proezd, Moscow, 125284, Russia

Abstract

Atrial fibrillation is one of the most common tachyarrhythmias, the prevalence of which is steadily increasing due to an increase in the proportion of the elderly population. The presence of a comorbidities in elderly patients with atrial fibrillation, increasing the risk of thromboembolic events, has a significant impact on the clinical strategy of atrial fibrillation, as well as on the choice of therapeutic tactics, especially anticoagulant therapy with proven efficacy and low risk of bleeding. One of the most common concomitant diseases in patients with atrial fibrillation are chronic kidney disease, anemia and coronary artery disease. These comorbidities in patients with atrial fibrillation not only increase the risk of stroke and/or systemic embolism, but are also

© Остроумова ОД, Дубинина АВ, Телкова СС, Кочетков АИ, Гаврилова НЕ, Эбзеева ЕЮ, Араблинский АВ, Милованова ОА, 2024

accompanied by an increased risk of cardiovascular mortality, all causes mortality, and hemorrhagic events. At the same time, according to research data, about half of polymorbid patients with atrial fibrillation do not receive anticoagulant therapy, which indicates a low awareness of physicians about rational pharmacotherapy based on clinical recommendations for this cohort of patients. The drug of choice with the most studied safety profile and a high degree of efficacy in these patients is apixaban from the group of direct oral anticoagulants. Unlike vitamin K antagonists and other representatives of direct oral anticoagulants, apixaban, according to the conducted studies, is associated with a more significant reduction in the risk of thromboembolic events, and most importantly, has a lesser effect on the risks of bleeding in patients, predisposing to hemorrhagic complications, with atrial fibrillationand concomitant coronary artery disease, anemia, chronic kidney disease.

Keywords: atrial fibrillation, coronary artery disease, chronic kidney disease, anemia, multimorbidity, direct oral anticoagulants, apixaban

For citation: Ostroumova OD, Dubinina AV, Telkova SS, Kochetkov AI, Gavrilova NE, Ebzeeva EYu, Arablinskiy AV, Milovanova OA. Atrial fibrillation and multimorbidity: How to choose the perfect direct oral anticoagulant? *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(16):54–62. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-388.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время, согласно результатам многочисленных исследований, распространенность фибрилляции предсердий (ФП), которой страдают 1–2% населения, неуклонно растет [1–3]. Так, по данным Глобального бремени болезней (Global Burden of Disease), к 2019 г. частота диагностированной ФП увеличилась более чем в 2 раза (+120,7%) по сравнению с данными 1990 г. [4], а согласно результатам Фрамингемского исследования, ФП диагностируется у каждого 4-го пациента в возрасте старше 40 лет [5]. По некоторым оценкам, к 2060 г. около 18 млн человек в Европе будут иметь ФП [1, 3]. Необходимо отметить, что ФП является одной из основных причин смерти пациентов от сердечно-сосудистых заболеваний, частота которой возрастает в 1,5–2 раза при отсутствии адекватной терапии заболевания [6]. Результаты указанного Фрамингемского исследования также продемонстрировали, что показатели смертности у пациентов с ФП на 50–90% превышали таковые у лиц без данной патологии [7]. Кроме того, ФП выступает в качестве основной причины госпитализации пациентов с аритмией: на ее долю приходится 35% всех случаев [6]. ФП представляет собой серьезную медико-социальную проблему, приводя к увеличению экономического бремени на систему здравоохранения [1–3, 8].

Рост распространенности ФП обусловлен увеличением не только средней продолжительности жизни населения в мире и доли пожилого населения, но и частоты заболеваний, являющихся факторами риска развития данной аритмии, в особенности ишемической болезни сердца (ИБС) [8, 9]. Пожилой возраст является значимым фактором риска развития тромбоэмболических событий у пациентов с ФП, что подчеркивает необходимость применения антикоагулянтной терапии у данной когорты [10]. Однако стоит отметить, что у пожилых пациентов также возрастает риск кровотечений, ассоциированный, в частности, со снижением остроты зрения, склонностью к падениям, полипрагмазией, значимо повышаясь при приеме антикоагулянтов [11].

Сопутствующие хронические заболевания, часто встречающиеся у пожилых пациентов с ФП, также оказывают влияние на клиническое течение ФП и выбор терапевтической стратегии. В исследовании H. van den Bussche et al. [12] (n = 123 224, возраст 65 лет и старше) в 62% случаев у пациентов было выявлено 3 и более коморбидных заболевания. По данным J.C. LaMori et al. (n = 1297, средний возраст 64,9 года) [13], 98% пациентов имели помимо ФП как минимум одно сопутствующее заболевание, а у 63% пациентов диагностировано 4 сопутствующие патологии и более. Стоит подчеркнуть, что у 15% пациентов индекс коморбидности Чарлсона составил 3–4 балла [13].

Бóльшая часть полиморбидных пациентов с ФП при оценке по шкале CHA_2DS_2-VASc имеют высокий риск развития инсульта и (или) системной тромбоэмболии (2 балла и более) и, соответственно, нуждаются в назначении пероральной антикоагулянтной терапии [12–14]. Однако, по данным исследования Global Registry on Long-Term Oral Anti-thrombotic Treatment In Patients With Atrial Fibrillation (GLORIA-AF, n = 21 241, у 71,2% пациентов 2 сопутствующих хронических заболевания и более) [14], в 16% случаев антикоагулянтная терапия назначена не была. Это подтверждается и другими работами, согласно которым только 48–50% пациентов с ФП (балл по CHA_2DS_2-VASc 3 балла и более для женщин и 2 балла и более для мужчин) принимали антикоагулянтную терапию [13, 15]. При этом решение о назначении антикоагулянтов пациентам с ФП и полиморбидной патологией коррелировало с возрастом пациентов, значением индекса массы тела, формой ФП (пароксизмальная или постоянная), наличием сердечно-сосудистых факторов риска (статус курения), сопутствующих заболеваний (артериальная гипертензия, ИБС, инфаркт миокарда (ИМ), предшествующие транзиторная ишемическая атака или инсульт), нарушений функции почек, кровотечений в анамнезе, выбором стратегии контроля ритма (аблация/кардиоверсия) [14–19]. Это подчеркивает проблему низкой информированности врачей о стратегиях рациональной фармакотерапии и тактики ведения пациентов с ФП с учетом полиморбидной патологии, в особенности – в вопросах выбора схемы антитромботической терапии, в клинической практике. Ниже будут рассмотрены вопросы назначения антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и рядом сопутствующих заболеваний с фокусом на снижение риска кровотечений и повышение приверженности пациентов к лечению.

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ И ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

Потребность в антикоагулянтной терапии у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) выше, чем в общей популяции, поскольку при снижении функции почек распространенность ФП возрастает [20]. Так, среди пациентов с додиализными стадиями ХБП распространенность ФП оценивается в 8–21% [21], а у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (ТПН) – в 7–27% [22]. У пациентов с ФП в структуре полиморбидности ХБП встречается, по разным данным, с частотой от 25,8 до 55,9% [23–25]. В крупной общенациональной базе данных Тайваня (404 703 пациента, наблюдение в среднем 5,1 года) частота возникновения ФП составила 5,0; 7,3 и 12,1 события на 1000 пациентов в год в общей популяции, когортах с ХБП и ТПН соответственно, а риск инсульта или системной эмболии (СЭ) увеличивался на 7% на каждые 10 мл/мин снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) [26]. В целом сочетание ХБП и ФП обусловливает значительное увеличение риска развития неблагоприятных исходов: у таких пациентов риск инсульта повышен в 5 раз, а риск застойной сердечной недостаточности – в 3 раза [27], также повышен риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и всех причин [28]. Несмотря на более высокий риск тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у пациентов с сочетанием ФП и ХБП, в этой когорте пациентов имеются существенные ограничения в применении антикоагулянтов в связи с более высокой частотой больших кровотечений [28]. Так, при приеме антикоагулянтной терапии риски развития кровотечений возрастают в несколько раз – от 0,63 события на 100 пациенто-лет у пациентов с ФП без ХБП до 1,85 события на 100 пациенто-лет у пациентов с ФП и ХБП 3-й стадии [29].

Балансируя между рисками ТЭО и кровотечений, у пациентов с ХБП и ФП наиболее остро стоит вопрос о выборе антикоагулянта. В этой клинической ситуации препаратами первого выбора в подавляющем большинстве случаев являются прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), а не варфарин [30]. Так, в ретроспективном анализе 17 349 пациентов с неклапанной ФП лечение варфарином было ассоциировано с повышенным риском кровотечения при ХБП 3-й (относительный риск (ОР) 1,18; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,07–1,31), 4-й (ОР 1,11; 95% ДИ 0,87–1,42) и 5-й стадии (ОР 2,01; 95% ДИ 1,14–3,54) по сравнению с отсутствием антикоагулянтной терапии [31].

В систематическом обзоре и метаанализе, проведенном P. Sitticharoenchai et al. (18 исследований, всего 285 201 пациент с ФП, 118 863 пациента получали варфарин и 166 338 – ПОАК), сравнивали терапию варфарином и ПОАК (апиксабан, ривароксабан, дабигатран, эдоксабан) в отношении возникновения неблагоприятных почечных исходов [32]. Результаты показывают, что пациенты, получавшие терапию ПОАК, имели статистически значимо более низкие риски развития острого повреждения почек (ОР 0,70; 95% ДИ 0,64–0,76; p < 0,001), ухудшения их функции (ОР 0,83; 95% ДИ 0,73–0,95; p = 0,006), удвоения уровня креатинина в сыворотке крови (ОР 0,58; 95% ДИ 0,41–0,82; p = 0,002) и развития ТПН (ОР 0,82; 95% ДИ 0,78–0,86; p < 0,001). Учитывая, что ХБП компрометирует пациентов по рискам ухудшения почечной функции, это исследование подтверждает приоритетный выбор ПОАК у пациентов с уже имеющимся повреждением почек ввиду меньших неблагоприятных почечных исходов по сравнению с варфарином [32].

Эффективность и безопасность каждого из ПОАК по сравнению с варфарином у пациентов с ФП и сопутствующей ХБП оценивали в ряде исследований [33–36]. У пациентов с умеренной ХБП лечение дабигатраном в дозе 150 мг 2 раза в сутки и апиксабаном были ассоциированы с более низкой частотой инсульта/ТЭО [33, 34], тогда как частота инсульта/ТЭО у этих пациентов при применении дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в сутки, ривароксабана и эдоксабана была сопоставима с таковой на фоне приема варфарина [33, 35, 36]. Однако у пациентов со сниженной функцией почек (креатинин в крови (КК) <80 мл/мин) для обеих доз дабигатрана по сравнению с варфарином статистически значимых различий по безопасности выявлено не было [33]. При сравнении безопасности ривароксабана и варфарина обнаружено, что в группе пациентов с КК >80 мл/мин на фоне лечения ривароксабаном большие и малые кровотечения возникали статистически значимо чаще, чем на фоне терапии варфарином (ОР 1,32; 95% ДИ 1,01–1,74), по мере снижения почечной функции частота кровотечений увеличивалась в обеих группах без статистически значимых различий между ними в отношении безопасности терапии [35].

Центральным исследованием для апиксабана является исследование Apixaban for reduction in stroke and other ThromboembоLic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) [37], при этом были проведены специальные субанализы, в которых изучена эффективность и безопасность апиксабана у пациентов с ФП в зависимости от функции почек. Так, S. Hohnloser et al. [34] представили результаты субанализа исследования ARISTOTLE, в котором сравнивали эффективность апиксабана и варфарина у пациентов с ФП в зависимости от СКФ. Исходно у 7518 (42%) пациентов СКФ, определяемая по формуле Кокрофта – Голта, была >80 мл/мин, у 7587 (42%) – между 50 и 80 мл/мин и у 3917 (15%) – ≤50 мл/мин. Авторы выявили, что апиксабан превосходил варфарин в снижении рисков развития инсульта, смертности от всех причин и больших кровотечений независимо от функции почек. Так, у пациентов, принимающих апиксабан, с рСКФ ≤50 мл/мин, определяемой как по формуле Кокрофта – Голта (ОР 0,50; 95% ДИ 0,38–0,66, p = 0,005 для взаимодействия), так и по CKD-EPI (ОР 0,48; 95% ДИ 0,37–0,64, p = 0,003 для взаимодействия), наблюдалось снижение риска развития больших кровотечений по сравнению с таковым на фоне терапии варфарином [34].

Z. Hijazi et al. [38] анализировали изменения функции почек за период наблюдения (в среднем 1,8 года) и их взаимосвязь с различными исходами. Ухудшение функции почек определялось как ежегодное снижение рСКФ

более чем на 20%: оно было выявлено у 13,6% пациентов. У этих пациентов риск развития инсульта/СЭ, большого кровотечения и летального исхода был выше: соответственно ОР 1,53; 95% ДИ 1,17–2,01; ОР 1,56; 95% ДИ 1,27–1,93; ОР 2,31; 95% ДИ 1,98–2,68. При этом результаты субанализа свидетельствуют о большей эффективности и безопасности апиксабана по сравнению с варфарином во всех подгруппах пациентов, в том числе с ухудшением функции почек за период наблюдения [38].

Апиксабан является наиболее часто изучаемым ПОАК при более тяжелых стадиях ХБП – 4-й стадии. В частности, в субанализе исследования ARISTOTLE 269 пациентов с КК 25–30 мл/мин получали либо апиксабан (2,5/5 мг), либо варфарин. Применение апиксабана было ассоциировано с более низким риском развития инсульта/СЭ (ОР 0,55; 95% ДИ 0,20–1,51) и больших кровотечений (ОР 0,34; 95% ДИ 0,14–0,80), что соответствует основным результатам исследования ARISTOTLE [39].

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ И ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Примерно у 17–30% пациентов с ФП имеется сопутствующая ИБС [40], а частота острого коронарного синдрома (ОКС) среди пациентов с ФП выше, чем в общей популяции. Так, в исследовании The REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) ФП была независимо ассоциирована с двукратным повышением риска развития ИМ (ОР 1,96; 95% ДИ 1,52–2,52) [41]. Острый ИМ (ОИМ) является установленным фактором риска возникновения пароксизмов ФП, при этом ФП встречается у 6–21% пациентов с ОИМ [42], а по другим данным, у 5–10% пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) [43, 44]. У каждого 4-го пациента без предшествующей ФП во время или после ИМ развивается ФП [45], а пациенты с ОИМ и ФП в анамнезе имеют более высокий уровень смертности по сравнению с пациентами без ФП [46].

Сочетание ИБС и ФП неблагоприятно влияет на прогноз: риск ИМ увеличивается на 14–16%, инсульта – на 119–144%, смерти – на 49–72% [47]. Другие данные также свидетельствуют, что пациенты с любым типом ФП (ранее существовавшая, впервые выявленная, вновь развившаяся за период наблюдения) при ОИМ подвержены более высокому риску развития повторного ИМ, инсульта, сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти [47, 48].

В упомянутом исследовании ARISTOTLE среди пациентов с ФП 36,5% имели сопутствующую ИБС [37]. В одном из субанализов оценивалась эффективность и безопасность апиксабана по сравнению с варфарином в зависимости от наличия сопутствующей ИБС [49]. В результате было установлено, что апиксабан был одинаково эффективен у пациентов как с ФП без ИБС, так и с сопутствующей ИБС: риск инсульта/СЭ и смерти от любой причины статистически значимо не различался в этих подгруппах (соответственно ОР 0,95; 95% ДИ 0,71–1,27, p = 0,12; ОР 0,96; 95% ДИ 0,81–1,13, p = 0,28). В то же время риск возникновения больших кровотечений у пациентов с ФП и ИБС при приеме апиксабана был статистически значимо ниже по сравнению с варфарином (ОР 0,784; 95% ДИ 0,624–0,985) [49]. Авторы подчеркивают, что у пациентов с ФП апиксабан вызывал меньше кровотечений, чем варфарин, независимо от наличия сопутствующей ИБС.

Более затруднительная клиническая ситуация возникает, когда у пациентов с ФП, принимающих ПОАК, развивается ОКС и (или) им требуется ЧКВ. Антагонисты витамина К (АВК) не продемонстрировали своей способности предотвращать тромбоз стента и не показаны для вторичной профилактики после ОКС, тогда как двойная антиагрегантная терапия не обеспечивает значимого лечебного эффекта в профилактике инсультов, ассоциированных с ФП [50, 51]. Добавление двух антиагрегантных препаратов к АВК (тройная терапия) значительно увеличивает риск кровотечений [52, 53]. Поэтому не прекращался поиск оптимальной стратегии антитромботической терапии с приемлемым профилем пользы и риска для лечения пациентов с ФП и сопутствующим ОКС. С этой целью был проведен ряд крупных исследований [54–57]. Однако точку в этом вопросе поставили результаты исследования Antithrombotic Therapy After Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation (AUGUSTUS) [54]. В этом исследовании 4614 пациентов (средний возраст 70,7 года, 29,0% – женщины) из 33 стран были рандомизированы в группы приема апиксабана или АВК (варфарин) и ацетилсалициловой кислоты (АСК) или соответствующего плацебо. Среди включенных в исследование пациентов 37,3% было выполнено ЧКВ при развитии ОКС, 38,8% ЧКВ было проведено в плановом порядке, а 23,9% пациентов получали консервативную терапию по поводу ОКС. Медиана итогового балла по CHA_2DS_2-VASc составила 4 [3; 5] балла, а медиана итогового балла по шкале HAS-BLED – 3 [2; 3] балла. У пациентов, получавших апиксабан, частота кровотечений за 6 мес. наблюдения на 100 пациенто-лет была на 31% ниже, чем среди тех, кто получал АВК (ОР 0,69; 95% ДИ 0,58–0,81, p < 0,001). Число пациентов с кровотечением было самым высоким среди тех, кто получал и АВК, и АСК (18,7%), а самым низким – среди тех, кто получал апиксабан и плацебо (7,3%). Частота комбинированной конечной точки, смертность от всех причин / любая госпитализация на 100 пациенто-лет (ОР 0,83; 95% ДИ 0,74–0,93, p = 0,002) также были статистически значимо ниже при приеме апиксабана, разница между группами в этом случае была обусловлена более низкой частотой госпитализаций, поскольку частота смерти была схожей. Частота ишемических событий (ИМ, определенный или вероятный тромбоз стента, инсульт или экстренная реваскуляризация) была даже несколько ниже в группе апиксабана, хотя различия и не достигли статистической значимости (ОР 0,50; 95% ДИ 0,26–0,97, p = 0,28). Таким образом, режим антитромботической терапии «клопидогрел + апиксабан» в дозе, показанной для профилактики инсульта (5/2,5 мг 2 раза в сутки), т. е. двойная антитромботическая терапия без АСК, оказался

оптимальным: он не был ассоциирован с избыточными нежелательными явлениями в виде кровотечений, при этом оказался не менее эффективным в плане профилактики ишемических событий в данной когорте пациентов высокого риска [54].

Исследования эффективности и безопасности других ПОАК в той же когорте пациентов с ФП и ИБС, подвергшихся ЧКВ, несколько отличаются по дизайну от исследования AUGUSTUS, но главное – они имеют существенные и важные ограничения. Так, в исследовании An Open-Label, Randomized, Controlled, Multicenter Study Exploring Two Treatment Strategies of Rivaroxaban and a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy in Subjects With Atrial Fibrillation Who Undergo Percutaneous Coronary Intervention (PIONEER AF-PCI) частота ишемических событий была схожей среди пациентов, получающих соответственно ривароксабан и варфарин, но дозы ривароксабана в этом исследовании были ниже, чем одобренная доза для профилактики инсульта у пациентов с ФП, что вызвало опасения относительно эффективности этих схем в отношении профилактики ишемического инсульта [55]. Хотя в исследовании Randomized Evaluation of Dual Antithrombotic Therapy With Dabigatran vs. Triple Therapy With Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention (RE-DUAL PCI) тестировались дозы дабигатрана, которые ранее изучались в исследовании Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapY with dabigatran etexilate (RE-LY) [56] с участием пациентов с ФП, частота ИМ и тромбоза стента была выше, хоть и незначительно, среди пациентов, которым был назначен дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки (без АСК), чем среди тех, кому был назначен варфарин + ингибитор $P2Y_{12}$ + АСК [57]. В то же время, согласно результатам исследования AUGUSTUS, апиксабан в дозе 5/2,5 мг 2 раза в сутки статистически значимо превосходил АВК (варфарин) как по эффективности, так и по безопасности [54].

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ И АНЕМИЯ

Еще одним частным сопутствующим заболеванием и потенциально обратимым фактором риска развития кровотечений у пациентов с ФП является анемия [58–62]. В субанализе исследования ARISTOTLE [59] (n = 18 103) анемия была выявлена у 12,5% пациентов с ФП на момент их включения в исследование. Однако следует уточнить, что пациенты с уровнем гемоглобина <9,0 г/дл не включались в это исследование (критерий невключения), в связи с чем истинная частота встречаемости анемии при ФП может быть недооценена [59]. По данным метаанализа (28 исследований, n = 365 484 пациента) [60], частота встречаемости анемии у пациентов с ФП составила 16%, а согласно результатам датского обсервационного когортного исследования (n = 18 734) [61], у 3796 пациентов с ФП (20%) встречалась анемия легкой степени, у 2562 (14%) – умеренная/тяжелая анемия.

По данным субанализа исследования RE-LY (n = 17 796) [58], наличие анемии у пациентов с ФП, принимающих антикоагулянтную терапию, было ассоциировано с более высоким риском как тромбоэмболических событий (скорректированное ОР (сОР) 1,50; 95% ДИ 1,32–1,71), так и больших кровотечений (сОР 2,14; 95% ДИ 1,87–2,46). Сходные результаты были получены и в субанализе исследования ARISTOTLE [59], согласно которому наличие анемии у пациентов с ФП на момент включения в исследование было ассоциировано с увеличением частоты больших кровотечений согласно критериям International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH) в 1,9 раза (сОР 1,92; 95% ДИ 1,62–2,28, p < 0,0001). Помимо этого, наличие анемии являлось независимым предиктором повышенного риска смертности от всех причин (сОР 1,68; 95% ДИ 1,46–1,93, p < 0,0001), однако статистически значимой корреляции с риском развития инсульта/СЭ выявлено не было (сОР 0,92; 95% ДИ 0,70–1,21) [59]. Также стоит подчеркнуть, что снижение уровня гемоглобина на 1 мг/дл было ассоциировано с увеличением риска развития больших кровотечений на 29% [59].

В метаанализе S.J. Tu et al. [60] было обнаружено, что наличие анемии у пациентов с ФП было ассоциировано с возрастанием риска развития больших кровотечений и смертности от всех причин на 78%, а также с повышением риска инсульта или системных тромбоэмболий на 15%, при этом снижение уровня гемоглобина на каждый 1 г/дл увеличивало риск смертности от всех причин на 24%. Исследование датского регистра (18 734 пациента с ФП) [61] также показало, что наличие анемии у пациентов с ФП статистически значимо ассоциировано с высоким риском больших кровотечений, инсульта, ТЭО и смертности от всех причин по сравнению с пациентами с ФП без анемии.

Кровотечения вносят значимый вклад в развитие анемии у пациентов с ФП, а их риск увеличивается при применении антикоагулянтной терапии [59, 60, 62]. При этом следует иметь в виду, что риск развития кровотечений и, соответственно, анемии, у пациентов с ФП зависит от конкретного принимаемого пациентом антикоагулянта, что является следствием существующих различий в профиле безопасности отдельных лекарственных средств из данной группы, в особенности при наличии сопутствующей анемии.

Так, в субанализе исследования ARISTOTLE (18 103 пациента, медиана периода наблюдения 1,8 года) [59] за время наблюдения анемия *de novo* развилась у 30% пациентов после инициации терапии варфарином. У пациентов, рандомизированных в группу апиксабана (5/2,5 мг 2 раза в сутки), частота впервые выявленной анемии была статистически значимо ниже по сравнению с пациентами, принимающими варфарин (ОР 0,91; 95% ДИ 0,84–0,98, p = 0,037) [59]. При этом у пациентов с ФП и наличием анемии на момент включения в исследование на фоне приема апиксабана риск развития инсульта/СЭ и кровотечений, в том числе больших, был статистически значимо ниже по сравнению с варфарином (соответственно сОР 0,564; 95% ДИ 0,335–0,949; сОР 0,769; 95% ДИ 0,671–0,882 и сОР 0,387; 95% ДИ 0,236–0,633

по Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI)) [59]. Эти результаты подтверждаются и данными исследования P. Alboni et al. [63], согласно которым у пациентов как с легкой, так и с тяжелой сопутствующей анемией прием апиксабана был ассоциирован с более низкой частотой развития больших кровотечений по сравнению с варфарином.

Безопасность приема апиксабана у пациентов с ФП и анемией была также доказана в японском многоцентровом проспективном наблюдательном исследовании Multicenter Prospective Cohort Study to Investigate the Effectiveness and Safety of Apixaban in Japanese Elderly Atrial Fibrillation Patients (AF J-ELD) (3015 пациентов в возрасте ⩾75 лет) [64]. Согласно полученным данным, анемия умеренной/тяжелой степени у пациентов с ФП, принимающих в качестве антикоагулянтной терапии апиксабан, не была ассоциирована с повышением риска инсульта и (или) СЭ и кровотечений, требующих госпитализации.

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ И СМЕРТНОСТЬ ОТ ВСЕХ ПРИЧИН

При выборе рациональной терапевтической стратегии ведения пациентов с ФП наряду с традиционными показателями эффективности и безопасности используемой фармакотерапии необходимо оценивать влияние препаратов на прогноз, в особенности на смертность от всех причин. Это положение особенно актуально для лечения полиморбидных пациентов.

Смертность от всех причин представляет собой прогностически значимый статистический показатель и рассчитывается как отношение числа умерших в течение календарного года к среднегодовой численности населения, а его снижение является одной из основных целей рациональной фармакотерапии [65]. Этот показатель особенно значим для пациентов с ФП, у которых практически всегда имеются различные сопутствующие заболевания и состояния. По данным исследования J. Fan et al. (512 723 пациента среднего и пожилого возраста, средний возраст 52 ± 10,7 года; медиана наблюдения 10,8 года) [66] продемонстрировано, что наличие у пациента кардиометаболического фенотипа полиморбидности (в данной работе – одновременное наличие 2 и более заболеваний из следующих: ИБС, артериальная гипертензия, сахарный диабет, инсульт), по сравнению с пациентами без полиморбидной патологии (одно из 15 хронических заболеваний) было ассоциировано со статистически значимо более высокими рисками смертности от всех причин (ОР 2,20; 95% ДИ 2,14–2,26). Кроме того, авторы установили, что риск смертности от всех причин возрастал на 36% (ОР 1,36; 95% ДИ 1,35–1,37) с каждым дополнительным сопутствующим заболеванием [66]. Сходные результаты были получены и в популяционном проспективном когортном исследовании, проведенном в Японии (38 889 пациентов в возрасте старше 65 лет, период наблюдения – 6 лет) [67], согласно которым наличие полиморбидности (определялась как наличие 2 и более из 17 анализируемых хронических заболеваний, включая нарушения ритма сердца) также было ассоциировано со статистически значимым увеличением риска смертности от всех причин (ОР 1,07; 95% ДИ 1,01–1,14, p = 0,02).

Полученные данные имеют важнейшее значение при выборе ПОАК. Из назначаемых полиморбидным пациентам с ФП пероральных антикоагулянтов только апиксабан продемонстрировал статистически значимое снижение смертности от всех причин по сравнению с варфарином. Так, в упомянутом ранее рандомизированном двойном слепом исследовании ARISTOTLE [37] при сравнении приема апиксабана (в дозе 2,5–5 мг 2 раза в день) с варфарином (целевое международное нормализованное отношение от 2,0 до 3,0) у 18 201 пациента с ФП и по крайней мере одним дополнительным фактором риска инсульта было показано, что уровень смертности от всех причин был статистически значимо ниже в группе апиксабана, чем в группе варфарина (в год 3,52% против 3,94% соответственно; ОР 0,89; 95% ДИ 0,80–0,99, p = 0,047) [37]. Важно подчеркнуть, что терапия другими ПОАК в соответствующих исследованиях (ривароксабан – ROCKET-AF и дабигатран – RE-LY) [35, 56] не привела к статистически значимому снижению смертности от всех причин. Это еще раз свидетельствует о том, что при ведении пациентов с ФП и сопутствующей патологией препаратом выбора из группы антикоагулянтов является именно апиксабан.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возрастающая распространенность ФП является актуальной медико-социальной проблемой. При этом с увеличением доли пожилого населения растет количество пациентов с ФП и сопутствующими заболеваниями. Полиморбидная патология ассоциирована с увеличением риска тромбоэмболических событий, что подтверждается высокими баллами по шкале CHA_2DS_2-VASc у таких пациентов и требует комплексного подхода к выбору терапевтический стратегии и назначению антикоагулянтной терапии с наиболее доказанным профилем безопасности по отношению к риску развития геморрагических событий.

Апиксабан по данным проведенных многоцентровых исследований является препаратом первого выбора к назначению у пациентов с ФП и сопутствующей патологией (снижение функции почек, анемия, ИБС). Его прием ассоциирован с более значимым снижением риска тромбоэмболических и геморрагических событий по сравнению не только с варфарином, но и с другими лекарственными средствами из группы ПОАК. Данный препарат широко представлен на фармацевтическом рынке в виде препарата Эликвис® (Pfizer) по доступной цене в сравнении с другими ПОАК. Учитывая доказанную безопасность и эффективность его применения у пациентов с ФП и сопутствующей патологией, необходимо повышать информированность практикующих врачей в отношении оптимизации фармакотерапии у полиморбидных пациентов с ФП.

Поступила / Received 13.08.2024
Поступила после рецензирования / Revised 28.08.2024
Принята в печать / Accepted 02.09.2024

Список литературы / References

1. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke.* 2021;16(2):217–221. https://doi.org/10.1177/1747493019897870.
2. Kavousi M. Differences in Epidemiology and Risk Factors for Atrial Fibrillation Between Women and Men. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:3. https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00003.
3. Kornej J, Börschel CS, Benjamin EJ, Schnabel RB. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights. *Circ Res.* 2020;127(1):4–20. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316340.
4. Ohlrogge AH, Brederecke J, Schnabel RB. Global Burden of Atrial Fibrillation and Flutter by National Income: Results From the Global Burden of Disease 2019 Database. *J Am Heart Assoc.* 2023;12(17):e030438. https://doi.org/10.1161/JAHA.123.030438.
5. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2004;110(9):1042–1046. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42.
6. Ардашев АВ, Беленков ЮН, Матюкевич МЧ, Снежицкий ВА. Фибрилляция предсердий и смертность: прогностические факторы и терапевтические стратегии. *Кардиология.* 2021;61(2):91–98. https://doi.org/10.18087/cardio.2021.2.n1348.
   Ardashev AV, Belenkov YuN, Matsiukevich MCh, Snezhitskiy VA. Atrial Fibrillation and Mortality: Prognostic Factors and Direction of Prevention. *Kardiologiia.* 2021;61(2):91–98. (In Russ.) https://doi.org/10.18087/cardio.2021.2.n1348.
7. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1998;98(10):946–952. https://doi.org/10.1161/01.cir.98.10.946.
8. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation.* 2014;129(8):837–847. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
9. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation.* 2006;114(2):119–125. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595140.
10. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology.* 2007;69(6):546–554. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000267275.68538.8d.
11. Forman DE, Goyette RE. Oral anticoagulation therapy for elderly patients with atrial fibrillation: utility of bleeding risk covariates to better understand and moderate risks. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014;20(1):5–15. https://doi.org/10.1177/1076029613492010.
12. Van den Bussche H, Koller D, Kolonko T, Hansen H, Wegscheider K, Glaeske G et al. Which chronic diseases and disease combinations are specific to multimorbidity in the elderly? Results of a claims data based cross-sectional study in Germany. *BMC Public Health.* 2011;11:101. https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-101.
13. LaMori JC, Mody SH, Gross HJ, daCosta DiBonaventura M, Patel AA, Schein JR, Nelson WW. Burden of comorbidities among patients with atrial fibrillation. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2013;7(2):53–62. https://doi.org/10.1177/1753944712464101.
14. Kozieł M, Teutsch C, Halperin JL, Rothman KJ, Diener HC, Ma CS et al. Atrial fibrillation and comorbidities: Clinical characteristics and antithrombotic treatment in GLORIA-AF. *PLoS ONE.* 2021;16(4):e0249524. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249524.
15. Vanbeselaere V, Truyers C, Elli S, Buntinx F, De Witte H, Degryse J et al. Association between atrial fibrillation, anticoagulation, risk of cerebrovascular events and multimorbidity in general practice: a registry-based study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16:61. https://doi.org/10.1186/s12872-016-0235-1.
16. Van Walraven C, Hart RG, Connolly S, Austin PC, Mant J, Hobbs FD et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. *Stroke.* 2009;40(4):1410–1416. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.526988.
17. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;39(16):1330–1393. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136.
18. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J.* 2010;31(8):967–975. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn599.
19. Fumagalli S, Said SA, Laroche C, Gabbai D, Boni S, Marchionni N et al. Management and prognosis of atrial fibrillation in diabetic patients: an EORP-AF General Pilot Registry report. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2018;4(3):172–179. https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvx037.
20. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, Xie D, Lash JP, Rahman M et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J.* 2010;159(6):1102–1107. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.03.027.
21. Ananthapanyasut W, Napan S, Rudolph EH, Harindhanavudhi T, Ayash H, Guglielmi KE, Lerma EV. Prevalence of atrial fibrillation and its predictors in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(2):173–181. https://doi.org/10.2215/CJN.03170509.
22. Wetmore JB, Mahnken JD, Rigler SK, Ellerbeck EF, Mukhopadhyay P, Spertus JA et al. The prevalence of and factors associated with chronic atrial fibrillation in Medicare/Medicaid-eligible dialysis patients. *Kidney Int.* 2012;81(5):469–476. https://doi.org/10.1038/ki.2011.416.
23. Дружилов МА, Кузнецова ТЮ, Дружилова ОЮ, Арустамова УД, Гаврилов ДВ, Гусев АВ. Фибрилляция предсердий и хроническая болезнь почек: основные клинические характеристики пациентов в отдельных субъектах Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023;22(4):3544. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3544.
   Druzhilov MA, Kuznetsova TYu, Druzhilova OYu, Arustamova UD, Gavrilov DV, Gusev AV. Atrial fibrillation and chronic kidney disease: main clinical characteristics of patients in selected subjects of the Russian Federation. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(4):3544. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3544.
24. Yao RJR, Holmes DN, Andrade JG, Levin A, Piccini JP, Fordyce CB. Variability in Nonvitamin K Oral Anticoagulant Dose Eligibility and Adjustment According to Renal Formulae and Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation With and Without Chronic Kidney Disease: Insights From ORBIT-AF II. *J Am Heart Assoc.* 2023;12(6):e026605. https://doi.org/10.1161/JAHA.122.026605.
25. Cha MJ, Cho Y, Oh IY, Choi EK, Oh S. Validation of Conventional Thromboembolic Risk Factors in a Korean Atrial Fibrillation Population – Suggestion for a Novel Scoring System, CHA2DS2-VAK. *Circ J.* 2018;82(12):2970–2975. https://doi.org/10.1253/circj.CJ-18-0218.
26. Liao JN, Chao TF, Liu CJ, Wang KL, Chen SJ, Lin YJ et al. Incidence and risk factors for new-onset atrial fibrillation among patients with end-stage renal disease undergoing renal replacement therapy. *Kidney Int.* 2015;87(6):1209–1215. https://doi.org/10.1038/ki.2014.393.
27. Nelson SE, Shroff GR, Li S, Herzog CA. Impact of chronic kidney disease on risk of incident atrial fibrillation and subsequent survival in medicare patients. *J Am Heart Assoc.* 2012;1(4):e002097. https://doi.org/10.1161/JAHA.112.002097.
28. Arnson Y, Hoshen M, Berliner-Sendrey A, Reges O, Balicer R, Leibowitz M et al. Risk of Stroke, Bleeding, and Death in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. *Cardiology.* 2020;145(3):178–186. https://doi.org/10.1159/000504877.
29. Goto S, Angchaisuksiri P, Bassand JP, Camm AJ, Dominguez H, Illingworth L et al. Management and 1-Year Outcomes of Patients With Newly Diagnosed Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease: Results From the Prospective GARFIELD – AF Registry. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(3):e010510. https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010510.
30. Аракелян МГ, Бокерия ЛА, Васильева ЕЮ, Голицын СП, Голухова ЕЗ, Горев МВ и др. *Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых: клинические рекомендации.* М.; 2020. 152 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/382_1.
31. Bonde AN, Lip GY, Kamper AL, Fosbøl EL, Staerk L, Carlson N et al. Renal Function and the Risk of Stroke and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation: An Observational Cohort Study. *Stroke.* 2016;47(11):2707–2713. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.014422.
32. Sitticharoenchai P, Takkavatakarn K, Boonyaratavej S, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Susantitaphong P. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Provide Less Adverse Renal Outcomes Than Warfarin In Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and MetaAnalysis. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(7):e019609. https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019609.
33. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation.* 2014;129(9):961–970. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003628.
34. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2012;33(22):2821–2830. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs274.
35. Lindner SM, Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Piccini JP, Breithardt G et al. Treatment Consistency Across Levels of Baseline Renal Function With Rivaroxaban or Warfarin: A ROCKET AF (Rivaroxaban Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) Analysis. *Circulation.*

2017;135(10):1001–1003. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024666.
36. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, Kuder JF, Murphy SA, Antman EM, Braunwald E. Impact of Renal Function on Outcomes With Edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circulation.* 2016;134(1):24–36. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022361.
37. Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, Ansell J, Diaz R, Easton JD et al. Apixaban for reduction in stroke and other ThromboembolLic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J.* 2010;159(3):331–339. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.07.035.
38. Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, Alexander JH, Hanna M, Keltai M et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation in Relation to Renal Function Over Time: Insights From the ARISTOTLE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2016;1(4):451–460. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.1170.
39. Stanifer JW, Pokorney SD, Chertow GM, Hohnloser SH, Wojdyla DM, Garonzik S et al. Apixaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Chronic Kidney Disease. *Circulation.* 2020;141(17):1384–1392. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044059.
40. Michniewicz E, Mlodawska E, Lopatowska P, Tomaszuk-Kazberuk A, Malyszko J. Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease – Double trouble. *Adv Med Sci.* 2018;63(1):30–35. https://doi.org/10.1016/j.advms.2017.06.005.
41. Soliman EZ, Safford MM, Muntner P, Khodneva Y, Dawood FZ, Zakai NA et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. *JAMA Intern Med.* 2014;174(1):107–114. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.11912.
42. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J.* 2009;30(9):1038–1045. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn579.
43. Wang TY, Robinson LA, Ou FS, Roe MT, Ohman EM, Gibler WB et al. Discharge antithrombotic strategies among patients with acute coronary syndrome previously on warfarin anticoagulation: physician practice in the CRUSADE registry. *Am Heart J.* 2008;155(2):361–368. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.09.003.
44. Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen KJ, Cuisset T et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/stenting. *Thromb Haemost.* 2010;103(1):13–28. https://doi.org/10.1160/TH09-08-0580.
45. Jabre P, Jouven X, Adnet F, Thabut G, Bielinski SJ, Weston SA, Roger VL. Atrial fibrillation and death after myocardial infarction: a community study. *Circulation.* 2011;123(19):2094–2100. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.990192.
46. Alasady M, Abhayaratna WP, Leong DP, Lim HS, Abed HS, Brooks AG et al. Coronary artery disease affecting the atrial branches is an independent determinant of atrial fibrillation after myocardial infarction. *Heart Rhythm.* 2011;8(7):955–960. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.02.016.
47. Batra G, Svennblad B, Held C, Jernberg T, Johanson P, Wallentin L, Oldgren J. All types of atrial fibrillation in the setting of myocardial infarction are associated with impaired outcome. *Heart.* 2016;102(12):926–933. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308678.
48. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119–177. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393.
49. Bahit MC, Lopes RD, Wojdyla DM, Hohnloser SH, Alexander JH, Lewis BS et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation and prior coronary artery disease: insights from the ARISTOTLE trial. *Int J Cardiol.* 2013;170(2):215–220. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.10.062.
50. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998;339(23):1665–1671. https://doi.org/10.1056/NEJM199812033392303.
51. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367(9526):1903–1912. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68845-4.
52. Sørensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Andersson C, Jørgensen C et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet.* 2009;374(9706):1967–1974. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61751-7.
53. Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunsø J, Gadsbøll N et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 2010;170(16):1433–1441. https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.271.
54. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R et al. 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/NEJMoa1817083.
55. 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.
56. 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.
57. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2017;377(16):1513–1524. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708454.
58. Westenbrink BD, Alings M, Connolly SJ, Eikelboom J, Ezekowitz MD, Oldgren J et al. Anemia predicts thromboembolic events, bleeding complications and mortality in patients with atrial fibrillation: insights from the RE-LY trial. *J Thromb Haemost.* 2015;13(5):699–707. https://doi.org/10.1111/jth.12874.
59. Westenbrink BD, Alings M, Granger CB, Alexander JH, Lopes RD, Hylek EM et al. Anemia is associated with bleeding and mortality, but not stroke, in patients with atrial fibrillation: Insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Am Heart J.* 2017;185:140–149. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.12.008.
60. Tu SJ, Hanna-Rivero N, Elliott AD, Clarke N, Huang S, Pitman BM et al. Associations of anemia with stroke, bleeding, and mortality in atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2021;32(3):686–694. https://doi.org/10.1111/jce.14898.
61. Bonde AN, Blanche P, Staerk L, Gerds TA, Gundlund A, Gislason G et al. Oral anticoagulation among atrial fibrillation patients with anaemia: an observational cohort study. *Eur Heart J.* 2019;40(46):3782–3790. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz155.
62. Puurunen M, Kiviniemi T, Nammas W, Schlitt A, Rubboli A, Nyman K et al. Impact of anaemia on clinical outcome in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: insights from the AFCAS registry. *BMJ Open.* 2014;4(5):e004700. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004700.
63. Alboni P, Stucci N, Messop AC. Il trattamento anticoagulante nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare e anemia cronica: ancora zone grigie. *G Ital Cardiol (Rome).* 2021;22(4):311–318. https://doi.org/10.1714/3574.35577.
64. Tanaka N, Inoue K, Okada M, Sakata Y, Akao M, Yamashita T et al. Impact of anemia on the clinical outcomes in elderly patients with atrial fibrillation receiving apixaban: J-ELD AF registry subanalysis. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2022;40:100994. https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2022.100994.
65. Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, Willeit P, Butterworth AS, Bansal N et al. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. *JAMA.* 2015;314(1):52–60. https://doi.org/10.1001/jama.2015.7008.
66. Fan J, Sun Z, Yu C, Guo Y, Pei P, Yang L et al. Multimorbidity patterns and association with mortality in 0.5 million Chinese adults. *Chin Med J (Engl).* 2022;135(6):648–657. https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001985.
67. Kato D, Kawachi I, Saito J, Kondo N. Complex multimorbidity and mortality in Japan: a prospective propensity-matched cohort study. *BMJ Open.* 2021;11(8):e046749. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-046749.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **О.Д. Остроумова**
Написание текста – **А.В. Дубинина, С.С. Телкова**
Обзор литературы – **А.В. Дубинина, С.С. Телкова, А.И. Кочетков**
Анализ материала – **Н.Е. Гаврилова, А.В. Араблинский, О.А. Милованова**
Редактирование – **О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков, Е.Ю. Эбзеева**
Утверждение окончательного варианта статьи – **О.Д. Остроумова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Olga D. Ostroumova**
Text development – **Anna V. Dubinina, Svetlana S. Telkova**
Literature review – **Anna V. Dubinina, Svetlana S. Telkova, Alexey I. Kochetkov**
Material analysis – **Natalia E. Gavrilova, Alexandr V. Arablinskiy, Olga A. Milovanova**
Editing – **Olga D. Ostroumova, Alexey I. Kochetkov, Elizaveta Yu. Ebzeeva**
Approval of the final version of the article – **Olga D. Ostroumova**

Информация об авторах:

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; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; https://orcid.org/0000-0002-0795-8225; ostroumova.olga@mail.ru

Дубинина Анна Владимировна, аспирант 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; https://orcid.org/0009-0008-6383-0016; dubinina_anna2023@mail.ru

Телкова Светлана Сергеевна, старший лаборант 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; https://orcid.org/0000-0003-1439-7371; svetlana.t03@yandex.ru

Кочетков Алексей Иванович, к.м.н., доцент, доцент 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; https://orcid.org/0000-0001-5801-3742; ak_info@list.ru

Гаврилова Наталья Евгеньевна, д.м.н., профессор 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; генеральный директор – главный врач, ООО «Скандинавский центр здоровья»; 111024, Россия, Москва, ул. 2-я Кабельная, д. 2, стр. 25; https://orcid.org/0000-0003-4624-9189; natysja2004@yandex.ru

Эбзеева Елизавета Юрьевна, к.м.н., доцент, заведующий учебной частью 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; https://orcid.org/0000-0001-6573-4169; veta-veta67@mail.ru

Араблинский Александр Владимирович, д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии и полиморбидной патологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; заведующий отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения, Городская клиническая больница имени С.П. Боткина; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5; https://orcid.org/0000-0002-2117-5016; alexar-card@mail.ru

Милованова Ольга Андреевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры неврологии детского возраста, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; https://orcid.org/0000-0002-6260-6193; milovanova_olga@yahoo.com

Information about the authors:

Olga D. Ostroumova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Acad. M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/0000-0002-0795-8225; ostroumova.olga@mail.ru

Anna V. Dubinina, Postgraduate Student of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Acad. M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; https://orcid.org/0009-0008-6383-0016; dubinina_anna2023@mail.ru

Svetlana S. Telkova, Senior Laboratory Assistant, Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Acad. M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; https://orcid.org/0000-0003-1439-7371; svetlana.t03@yandex.ru

Alexey I. Kochetkov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Acad. M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; https://orcid.org/0000-0001-5801-3742; ak_info@list.ru

Natalia E. Gavrilova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Acad. M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; General Director – Chief Physician, Scandinavian Health Center LLC; 2, Bldg. 25, 2nd Kabelnaya St., Moscow, 111024, Russia; https://orcid.org/0000-0003-4624-9189; natysja2004@yandex.ru

Elizaveta Yu. Ebzeeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Academic Department of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Acad. M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; https://orcid.org/0000-0001-6573-4169; veta-veta67@mail.ru

Alexander V. Arablinskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Head of the Department of X-ray Surgical Diagnostic and Treatment Methods, Botkin City Clinical Hospital; 5, 2nd Botkinsky Proezd, Moscow, 125284, Russia; https://orcid.org/0000-0002-2117-5016; alexar-card@mail.ru

Olga A. Milovanova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Childhood Neurology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; https://orcid.org/0000-0002-6260-6193; milovanova_olga@yahoo.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-420

Обзорная статья / Review article

Синдром приобретенного удлиненного интервала QT как предиктор внезапной сердечной смерти: причины, критерии диагностики, стратегия лечения

В.В. Скворцов✉, https://orcid.org/0000-0002-2164-3537, vskvortsov1@ya.ru
В.В. Коломыцев, https://orcid.org/0000-0002-3595-2023, eRST142@yandex.ru
Л.В. Горюнова, https://orcid.org/0009-0006-8772-9823, Lidiagor200@mail.ru
Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1

Резюме
Несмотря на достижения медицины в диагностике и лечении, сердечно-сосудистые заболевания продолжают занимать лидирующие позиции в глобальной статистике смертности. Внезапная сердечная смерть, являясь крайним и необратимым исходом остановки сердца, наблюдается в 50% случаев, что нередко становится первой внезапно выявленной патологией. Синдром удлиненного интервала QT – вариант электрической болезни сердца, которая является следствием как врожденного, так и приобретенного нарушения функции и/или регуляции ионных каналов кардиомиоцитов, что сопровождается нарушением процессов деполяризации и реполяризации миокарда желудочков и характеризуется удлинением QT и аномалиями Т на электрокардиограмме, клинически сопровождается синкопальным состоянием, двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардией по типу «пируэт» (torsade de pointes), ассоциируется с высоким риском внезапной сердечной смерти или синдромом внезапной аритмической смерти. Эффективное ведение таких пациентов требует индивидуального подхода: тщательное обследование, расчет скорректированного QT, определение типологии (наследственный или приобретенный синдром), оценка рисков по шкале Тисдейла и подбор оптимальной терапии. Лечение должно быть комплексным и включать медикаментозные (β-адреноблокаторы, коррекция электролитного баланса) и хирургические методы (установка имплантируемого кардиовертер-дефибриллятора и грудная левосторонняя симпатическая денервация сердца), а также коррекцию образа жизни (исключить прием медикаментов, способствующих удлинению интервала QT; избегать специфических триггеров аритмии – активное плавание, воздействие громких звуков) и регулярные консультации у кардиолога. Своевременная диагностика и комплексный подход – залог успешной профилактики внезапной сердечной смерти у пациентов с синдромом удлиненного интервала QT.

Ключевые слова: СУИQT, синдромом внезапной аритмической смерти, корригированный QT, интервал QT, torsade de pointes, лекарственно-индуцированный СУИQT

Для цитирования: Скворцов ВВ, Коломыцев ВВ, Горюнова ЛВ. Синдром приобретенного удлиненного интервала QT как предиктор внезапной сердечной смерти: причины, критерии диагностики, стратегия лечения. *Медицинский совет*. 2024;(16):63–69. https://doi.org/10.21518/ms2024-420.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acquired long QT interval syndrome as a predictor of sudden cardiac death: Causes, diagnostic criteria, and management strategy

Vsevolod V. Skvortsov✉, https://orcid.org/0000-0002-2164-3537, vskvortsov1@ya.ru
Victor V. Kolomytsev, https://orcid.org/0000-0002-3595-2023, eRST142@yandex.ru
Lidia V. Goryunova, https://orcid.org/0009-0006-8772-9823, Lidiagor200@mail.ru
Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia

Abstract
Despite medical advances in diagnosis and treatment, cardiovascular disease remains the leading cause of death worldwide. Sudden cardiac death, an extreme and irreversible outcome of cardiac arrest, is observed in 50% of cases and is often the first suddenly detected pathology. Long QT syndrome is a variant of electrical heart disease resulting from both congenital and acquired dysfunction and/or regulation of cardiomyocyte ion channels, accompanied by impaired depolarization and repolarization of the ventricular myocardium and characterized by QT prolongation and T abnormalities on the electrocardiogram, clinically accompanied by syncope, bidirectional spindle ventricular tachycardia of the "pirouette" type (torsade de pointes), associated with a high risk of sudden cardiac death or sudden arrhythmic death syndrome. Effective management of these patients requires an individualized approach: careful examination, calculation of corrected QT, determination of typology (hereditary or acquired syndrome), risk assessment using the Tisdale scale, and selection of optimal therapy. Treatment should be comprehensive and include pharmacological (beta-adrenergic blockers, correction of electrolyte balance) and surgical (implantable cardioverter-defibrillator and left-sided thoracic sympathetic denervation of the heart), lifestyle (avoidance of drugs that contribute to prolongation of the QT interval, avoidance of specific arrhythmia triggers (active swimming, exposure to loud noises))

© Скворцов ВВ, Коломыцев ВВ, Горюнова ЛВ, 2024

and regular consultation with a cardiologist. Early diagnosis and a comprehensive approach are key to successful prevention of sudden cardiac death in patients with Long QT syndrome.

Keywords: LQTS, sudden arrhythmic death syndrome, corrected QT, QT interval, torsade de pointes, drug-induced LQTS

For citation: Skvortsov VV, Kolomytsev VV, Goryunova LV. Acquired long QT interval syndrome as a predictor of sudden cardiac death: Causes, diagnostic criteria, and management strategy. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(16):63–69. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-420.

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

ВВЕДЕНИЕ

Интервал QT – временной промежуток между началом деполяризации миокарда желудочков и их реполяризацией (электрическая систола), который регистрируется на электрокардиограмме (ЭКГ) как отрезок от начала комплекса QRS до конца зубца T [1]. Составными элементами QT являются: QRS (быстрая деполяризация и начальная реполяризация миокарда межжелудочковой перегородки, стенок левого и правого желудочков), сегмент ST (начальная реполяризация желудочков) и T (конечная реполяризация желудочков).

Синдром удлиненного интервала QT (СУИQT) – вариант электрической болезни сердца, которая является следствием как врожденного, так и приобретенного нарушения функции и/или регуляции ионных каналов кардиомиоцитов, что сопровождается нарушением процессов деполяризации и реполяризации миокарда желудочков и характеризуется удлинением QT и аномалиями T на ЭКГ, клинически сопровождается синкопальным состоянием (СС), двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардией по типу «пируэт» (torsade de pointes, TdP), ассоциируется с высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС) или синдромом внезапной аритмической смерти (СВАС) [1–4].

ВСС – это внезапная естественная смерть, предположительно обусловленная сердечно-сосудистым заболеванием, наступившая в течение 1 ч после появления симптомов или в случае, если смерть наступила в отсутствие свидетелей, в течение 24 ч с момента, когда человека в последний раз видели живым. При патолого-анатомическом вскрытии ВСС определяется как естественная неожиданная смерть неизвестной или кардиальной этиологии [1, 4].

СВАС – это смерть, наступившая в возрасте более 1 года при отсутствии достоверных данных патолого-анатомического и токсикологического исследований (сердце без структурной патологии при макроскопическом и гистологическом исследовании) и исключении экстракардиальных причин, когда нарушение ритма служит наиболее вероятной причиной смерти [4].

По клиническому течению СУИQT подразделяется на:

1) Бессимптомное течение.

- CC^-/QT^+ – изолированное удлинение QT без каких-либо клинических проявлений. Выявляется случайно при обследовании по поводу другого заболевания или при отягощенном семейном анамнезе.
- CC^-/QT^- – латентное течение СУИQT без зарегистрированного удлинения QT и клинических проявлений. Диагноз может быть поставлен после внезапной сердечной смерти у родственника 1-й линии с установленным СУИQT [5].

2) Синкопальное течение.

- CC^+/QT^+ – СС, развивающееся на фоне удлинения QT.
- CC^+/QT^- – СС, развивающееся на фоне удлинения QT.

Клинические особенности СС при СУИQT:

- провоцирующими факторами, как правило, являются физическая или эмоциональная нагрузка;
- приступ может протекать без потери сознания и проявляться как липотимия: резкая слабость, сердцебиение, бледность;
- приступ может протекать с потерей сознания, в таком случае определяется стадийное течение: предсинкопе (головокружение, тошнота, потемнение в глазах, нарушение ориентации в пространстве, ослабление внимания, резкая слабость, вазомоторные расстройства), синкопе (потеря сознания длительностью от нескольких секунд до 5 мин, которая в 50% случаях сопровождается арефлексией, тонико-клоническими судорогами, непроизвольным мочеиспусканием и дефекацией) и восстановительный период (сознание быстро восстанавливается, амнестические нарушения и изменение личности отсутствуют – характерно для эпилептического припадка) [5].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВНЕЗАПНОЙ ЕСТЕСТВЕННОЙ СМЕРТИ

Несмотря на современный уровень развития методов диагностики, лечения и профилактики, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний занимает лидирующие позиции во всем мире, при этом ВСС как необратимый исход и результат внезапной остановки сердца достигает 50% и в 50% случаев является впервые в жизни установленной патологией сердца [6, 7]. В России смертность от ВСС в 2021 г. составляла 22,6 на 100 тыс. населения [8]. Риск ВСС значительно увеличивается с возрастом: так, число случаев среди детей составляет 1 на 100 тыс. человеко-лет, среди лиц пожилого возраста (50–60 лет) – 50 на 100 тыс. человеко-лет и среди старческого возраста имеет большее значение – 200 на 100 тыс. человеко-лет [4]. В зависимости от пола число ВСС варьируется от 6,68 на 100 тыс. человеко-лет у мужчин и до 1,4 на 100 тыс. человеко-лет у женщин [9].

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ СИНДРОМА УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT

Частота наследственных форм СУИQT составляет 1:3000–1:2500 населения. Чаще встречается у женщин с дебютом в детском, подростковом или раннем взрослом возрасте; реже в возрасте 50 лет. Отягощенный семейный

анамнез регистрируется у 40% с СУИQT и в 30% случаев у пациентов с внезапной сердечной смертью [1, 10]. Врожденный СУИQT возникает вследствие мутации в 15 аутосомно-доминантных генах ионных каналов кардиомиоцитов, что приводит к нарушению их функции [4].

Приобретенный СУИQT более распространен (до 30% пациентов отделений интенсивной терапии) и является осложнением структурной патологии сердца или приема препаратов, удлиняющих QT (*табл. 1*). Помимо этого, причинами данного синдрома могут быть электролитный дисбаланс и патология центральной нервной системы (травмы, опухоли, острые нарушения мозгового кровообращения, инфекции). Реже приобретенная форма СУИQT встречается при диете с малым содержанием белка, злоупотреблении алкоголем, феохромоцитоме, гипотиреозе, гипогликемии, укусе ядовитых членистоногих и при оперативных вмешательствах на шее. В некоторых случаях (30%) у пациентов с лекарственно-индуцированной аритмией имеется генетическая предрасположенность [5–11].

Таблица 1. Отдельные лекарственные препараты, оказывающие влияние на длительность интервала QT [4, 10, 12–19]
Table 1. Selected drugs that affect QT interval duration [4, 10, 12–19]

Фармакологический класс		Наименование лекарственного препарата
Антиаритмические	IA	Хинидин®, Новокаинамид®, Прокаинамид®, Дизопирамид®
	IC	Энкаинид®, Флекаинид®
	III	Амиодарон®, Соталол®, Ибутилид®, Дронедарон®, Дофетилид®
Антибиотики		Азитромицин*, Эритромицин*, Кларитромицин!, Рокситромицин*, Ципрофлоксацин*, Левофлоксацин*, Моксифлоксацин!
Противогрибковые		Флуконазол!, Пентамидин! в/в, Кетоконазол!, Фликоназол!, Итраконазол!
Противомалярийные		Хинин!, Хлорохин/Гидроксихлорохин!
Нейролептики		Хлорпромазин!, Галоперидол®, Левомепромазин!, Сульпирид*, Левосульпирид*, Тиоридазин®, Пимозид®, Дроперидол!, Сертиндол®
Антидепрессант		Циталопрам!
Противорвотные		Домперидон!, Ондансетрон!
Анестетики		Пропофол®, Севофлуран®, Изофлуран!
Противоопухолевые		Акларубицин® (антрациклин), Оксалаплатин®, Вандетаниб®, Абиратерон*, Кобиметиниб!, Рибоциклиб®, Триоксид мышьяка®
Ингибитор моноаминооксидазы		Донепезил!
Спазмолитик, вазодилататор		Папаверин*
Миорелаксант		Теродилин!
Антиагреганты		Анагрелид!, Цилостазол*
Антагонист опиоидов		Метадон!
Адрено- и симпатомиметики		Адреналин®, Эфедрин®
Диуретики		Большинство, за исключением калийсберегающих!

® Высокий риск развития TdP. ! Возможный риск развития TdP. * Условный риск развития TdP.

Механизм развития лекарственно-индуцированной СУИQT и, как его следствие, TdP обусловлен:

- Ингибированием каналов быстрого компонента тока калия (I_{Kr}), что приводит к блоку быстрого тока калия в кардиомиоциты и, как следствие, пролонгации потенциала действия, повышению восприимчивости и возникновению ранней постдеполяризации, которая, в свою очередь, инициирует TdP через реимпульс в фазу 2 [20–22]. Такой механизм характерен для большинства лекарственных средств.
- Аугментацией по каналам позднего натриевого тока (I_{Na-L}), что способствует замедлению потенциала действия за счет увеличения позднего натриевого тока (дофетилид, ибутилид, соталол, тиоридазин и эритромицин) [23].
- TdP, вызванная ранней постдеполяризацией, может быть обусловлена реактивацией Са-каналов и повышением тока кальция через них в ответ на пролонгацию потенциала действия [24].

Концепция резерва реполяризации описывает риск развития СУИQT и TdP – в нормальных условиях реполяризация избыточно модулируется множеством механизмов (I_{Kr}, медленный компонент тока калия, I_{Na-L}, транзиторный внешний ток калия, ток аномального выпрямления и т. д.), тем самым формируя резерв реполяризации. Исходя из этого, селективное ингибирование I_{Kr} не способно инициировать TdP в связи с компенсацией за счет избыточности реполяризационных токов [17].

Несмотря на то что ионный дисбаланс, вызванный приемом лекарственных средств, является обязательным звеном в механизме развития TdP, его зачастую бывает недостаточно для индукции аритмии – прием препаратов, ингибирующих I_{Kr}, приводит к удлинению QT, но инициирует TdP. Однако в случае наличия у таких пациентов факторов риска, снижающих резерв реполяризации, прием лекарственных средств, удлиняющих QT, будет иметь более тяжелые последствия – TdP и ВСС [24].

Частота встречаемости TdP, по сообщениям системы фармаконадзора, среди мужчин составляет 2,5–4 на 1 млн человеко-лет в год, среди женщин – 4 на 100 000 человек ежегодно [25, 26]. Истинные значения распространенности TdP в популяции установить сложно в связи с ошибками диагностики и отсутствием собственного кода в МКБ-10.

Существует множество факторов, которые могут увеличить риск развития TdP. К немодифицируемым относятся: женский пол, возраст > 60 лет, генетическая предрасположенность, отягощенный семейный анамнез, структурные и функциональные проблемы сердца (ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, дилатационная или гипертрофическая кардиомиопатия, рецидивирующее течение мерцательной аритмии) [27]. Следует отметить, что у женщин QT более продолжителен, чем у мужчин, за счет влияния половых гормонов на активность ионных каналов миоцитов, но с возрастом данное различие нивелируется и в пожилом возрасте не столь выражено [28–30].

В свою очередь, к модифицируемым относятся:

- Электролитный дисбаланс: гипокалиемия (≤3,5 ммоль/л), тяжелая гипомагниемия (≤1,6 мг/дл), гипокальциемия (≤8,5 мг/дл), тошнота, рвота, диарея, прием петлевых диуретиков (фуросемид).
- ВИЧ-инфекция (особенно на поздней стадии заболевания или на фоне антиретровирусной терапии).
- Низкий индекс массы тела: недоедание, голодание и синдром истощения.
- Прием лекарственных препаратов, удлиняющих QT.
- Недавняя кардиоверсия с использованием препарата, удлиняющего QT.
- Нарушение функции почек.
- Нарушение функции печени.
- Гипотиреоз [16, 19].

СПОСОБЫ ОБЪЕКТИВНОЙ ОЦЕНКИ QT

С целью исключения определения «ложного» удлинения QT применяется расчетный показатель – корригированный QT (QTc) [1].

Для определения QTc может быть применен следующий алгоритм:

1) Регистрация ЭКГ и измерение продолжительности QT/RR:

- Измерение продолжительности QT: расстояние от начального перегиба Q до конца T, определяемого как пересечение касательной к самому крутому склону нисходящего фрагмента T и изолинии.
- Измерение продолжительности RR: расстояние между вершинами RR/измерение ЧСС. Интервал рассчитывается по формуле: RR = 60/ЧСС [16, 31].
- Методики измерений:
- Измерение элементов случайно выбранного комплекса.
- Измерение элементов 2 комплексов (с максимальной и минимальной продолжительностью) и расчет средних значений.
- Измерение элементов 5 последовательных комплексов и расчет средних значений [16].

2) Применение формулы для расчета QTc (*табл. 2*) [32–37].

Оптимальным ЧСС для достоверных результатов QTc независимо от выбранной формулы является 60–90 уд/мин, в иных случаях результаты могут отличаться. Так, для экспоненциальных методов характерна неточность коррекции при слишком высоких или слишком низких значениях ЧСС; применение линейных методов позволяет снизить ошибки экспоненциального метода, они могут использоваться как при высокой, так и при низкой ЧСС.

Определение QTc ручным методом в индивидуальном порядке для каждого пациента достаточно трудоемкий процесс, и поэтому в клинической практике для более эффективного определения группы риска возникновения TdP возможно применение нормограмм, которые основаны на зависимости QT/RR или ЧСС [28].

3) Интерпретация результатов [4, 16]:

- Нормальный QTc: 340–430 мс для мужчин и 340–450 мс для женщин [4].
- Патологический QTc: 460–479 мс у женщин и 450–459 мс (у мужчин) [4].
- Значения ≥ 480 мс – высокий риск формирования TdP. В целом на каждые 10 мс увеличения QTc риск развития TdP увеличивается примерно на 5–7% [4, 30].

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT И ОЦЕНКИ РИСКА УДЛИНЕНИЯ ИНТЕРВАЛА QTC

Диагноз СУИQT ставится на основании результатов ЭКГ в 12 отведениях и интерпретируется согласно диагностическим критериям European Society of Cardiology (*табл. 3*) [4].

Перед началом антиаритмической терапии (ААТ) СУИQT следует рассчитать риск удлинения QTc. Для этого у госпитализированных пациентов может быть использована шкала Тисдейла с целью стратификации и выявления амбулаторных пациентов с потенциально более высоким риском развития тяжелых жизнеугрожающих нарушений ритма (*табл. 4*) [38]:

- Низкий риск характеризуется наличием вероятности ухудшения состояния и увеличения категории риска в зависимости от клинического течения, лекарственного взаимодействия и фармакокинетики.
- При умеренном риске необходима консультация клинического фармаколога с целью коррекции факторов риска.
- Наличие высокого риска приводит к необходимости консультации клинического фармаколога с целью коррекции факторов риска и подбора альтернативного варианта терапии.

При умеренном и высоком риске ЭКГ следует повторить после 5 периодов полувыведения препаратов, удлиняющих интервал QT, для оценки QTc [19, 38, 39].

Таблица 2. Популярные формулы расчета QTc
Table 2. Popular formulas for calculating QTc

Метод		Формула
Экспоненциальные методы		
Bazett [1, 32]*		$QTc = QT / RR^{0,5}$
Fridericia [1, 33]*		$QTc = QT / RR^{5,3}$
Линейные методы		
Framingham [34]		$QTc = QT + 0,154 \times (1 - RR)$
Hodges [35]		$QTc = QT + 0,175 \times$ (ЧСС – 60)
Rautaharju [36]		$QTc = QT - 0,185 \times (RR - 1) + k$ (k = +0,006 с для мужчин и +0 с для женщин)
Логарифмические методы		
Ashman [37]	$QTc = K_1 \times \log (10 \times [RR + K_2])$	
	Взрослые мужчины	$K_2 = 0,07$, и $K_1 = 0,380$
	Взрослые женщины	$K_2 = 0,07$, и $K_1 = 0,390$

Примечание. QTc – корригированная (относительно частоты сердечных сокращений) величина интервала QT, относительная величина; ЧСС – частота сердечных сокращений; RR – расстояние между данным комплексом QRS и предшествующим ему. * Рекомендовано Минздравом России.

Таблица 3. Модифицированные критерии диагностики синдрома удлиненного интервала QT
Table 3. Modified criteria for the diagnosis of long QT syndrome

Признак	Характеристика		Баллы
ЭКГ	QTc	≥480 мс	3,5
		= 460–479 мс	2
		= 450–459 мс (у мужчин)	1
		≥480 мс на 4-й мин восстановления после нагрузочного теста	1
	TdP		2
	Альтернация зубца Т		1
	Зазубренный зубец Т в 3 отведениях		1
	Низкая ЧСС для возраста		0,5
Клинический анамнез	Обмороки	При стрессе	2
		Без стресса	1
Семейный анамнез	Члены семьи с установленным СУИQT		1
	ВСС в возрасте < 30 лет у родственников первой степени родства		0,5
Генетическое исследование	Выявление патогенной мутации		3,5

Примечание. QTc ⩾ 480 мс или наличие > 3 баллов. При наличии аритмогенного обморока или эпизодов остановки сердца – QTc ⩾ 460 мс достаточно для постановки диагноза СУИQT.

Таблица 4. Шкала Тисдейла для оценки риска удлинения интервала QT [19, 38, 39]
Table 4. Tisdale scale for assessing the risk of QT interval prolongation [19, 38, 39]

Фактор риска		Баллы
Возраст ⩾ 68 лет		1
Женский пол		1
Использование петлевых диуретиков		1
Уровень калия в плазме крови ⩽ 3,5 ммоль/л		2
QTc интервал ⩾ 450 мс		2
Острый инфаркт миокарда*		2
Сердечная недостаточность со сниженной ФВ		3
Прием препаратов, удлиняющих интервал QTc	1 препарат**	3
	⩾2 препаратов**	+3
Сепсис*		3

Примечание. Категории риска: низкий риск < 7; умеренный риск 7–10; высокий риск ⩾ 11.
* Во время острого события/заболевания; как правило, интервал QTc возвращается к нормальному уровню после излечения состояния. ** 3 балла за прием 1 препарата, удлиняющего интервал QTc + 3 дополнительных балла за прием ⩾ 2 препаратов, удлиняющих интервал QTc (итого 6 баллов).

Величину QTc и уровень электролитов определяют до начала лечения, повторяют через 8–12 ч и на 7–15-й день после начала лечения или изменения дозы. Далее измерения проводят ежемесячно в течение первых 3 мес. и затем периодически при продолжении лечения для профилактики развития жизнеугрожающих нарушений ритма. У пациентов, страдающих диареей и рвотой, мониторинг осуществляется чаще. Также у больных, применяющих препараты, способные вызвать удлинение QT и TdP, контроль величины QTc должен осуществляться еженедельно [40].

СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT/TDP И ПРОФИЛАКТИКИ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

Стратегия лечения СУИQT и профилактики ВСС включает в себя несколько направлений:

- Немедикаментозные методы лечения: исключить прием медикаментов, способствующих удлинению интервала QT (с полным перечнем можно ознакомиться на сайте www.crediblemeds.org); избегать специфических триггеров аритмии (активное плавание, воздействие громких звуков) [1].
- Медикаментозные методы лечения: β-адреноблокаторы применяются в качестве долгосрочной терапии при отсутствии брадикардии (эсмол, пропранолол); коррекция электролитных нарушений (магния сульфат, кальция хлорид, калия хлорид) [1, 4, 41].
- Хирургические методы лечения показаны пациентам, перенесшим ВСС на фоне СУИQT, больным с бессимптомным удлинением QT-интервала, а также в качестве дополнения к ААТ. У пациентов с профилем высокого риска или в случае неэффективности/противопоказанности препарата в терапевтической дозе рекомендуется установка имплантируемого кардиовертер-дефибриллятора (ИКД) [4]. Новым терапевтическим подходом при желудочковых аритмиях является нейромодуляция (модуляция активности вегетативной нервной системы). Доказано, что избыточная активность симпатической нервной системы может индуцировать СУИQT. Проведение грудной левосторонней симпатической денервации сердца показано в случае неэффективности (при наличии противопоказаний) ААТ, ИКД или в случаях, когда пациенты с ИКД на фоне приема β-блокаторов продолжают испытывать множественные разряды дефибриллятора [1, 4].

С целью купирования TdP при условии стабильной гемодинамики (систолическое артериальное давление > 90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений < 150 уд/мин) рекомендуется внутривенное введение магния сульфата 1–2 г в течение 15 мин. Это может остановить аритмию независимо от уровня магния в крови [1].

В случаях развития TdP на фоне СУИQT и нестабильной гемодинамики (систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений > 150 уд/мин, потеря сознания и/или боль в груди), кроме коррекции триггеров и уровня электролитов, в частности магния, для купирования приступа необходимо проведение временной электрокардиостимуляции частотой ⩾ 100 в минуту с возможным применением трансвенозной электрической стимуляции сердца. Сроки проведения электрокардиостимуляции определяются временем, необходимым для коррекции триггеров (временем экскреции препарата, явившегося причиной удлинения интервала QT). Если удлинение интервала QT с формированием TdP обусловлено брадикардией, то временная электрокардиостимуляция

является основные методом лечения. Более эффективным способом лечения в данной ситуации является постоянная электрокардиостимуляция [1].

При возникновении TdP у пациентов с установленным ИКД, кардиостимулятором или устройствами для обеспечения сердечной ресинхронизирующей терапии возможно временное изменение базовой частоты стимуляции имплантированного устройства [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СУИQT – это опасное заболевание, которое может привести к таким опасным для жизни нарушениям ритма сердца, как TdP, что, в свою очередь, нередко становится причиной ВСС/СВАС.

Для осуществления грамотного ведения пациента необходим индивидуальный подход к каждому случаю, включающий в себя тщательное обследование пациента, определение типа СУИQT, оценку риска развития опасных аритмий и выбор оптимального метода лечения.

Важно отметить, что лечение должно быть комплексным и включать в себя не только медикаментозные и хирургические методы лечения, но и коррекцию образа жизни и регулярное посещение кардиолога. Пациентам с СУИQT необходимо избегать состояний, которые могут спровоцировать развитие аритмий, к ним относится стресс, физическая нагрузка, прием некоторых лекарственных препаратов и другие факторы.

Таким образом, своевременная диагностика и лечение СУИQT являются важными мерами профилактики ВСС и других опасных осложнений. Индивидуальный подход позволяет достичь наилучших результатов и обеспечить пациентам приемлемое качество жизни.

Поступила / Received 09.08.2024
Поступила после рецензирования / Revised 27.08.2024
Принята в печать / Accepted 30.08.2024

Список литературы / References

1. Лебедев ДС, Михайлов ЕН, Неминущий НМ, Голухова ЕЗ. *Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть: клинические рекомендации.* 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/569_1.
2. Shah SR, Park K, Alweis R. Long QT Syndrome: A Comprehensive Review of the Literature and Current Evidence. *Curr Probl Cardiol.* 2019;44(3):92–106. https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2018.04.002.
3. Wallace E, Howard L, Liu M, O'Brien T, Ward D, Shen S, Prendiville T. Long QT Syndrome: Genetics and Future Perspective. *Pediatr Cardiol.* 2019;40(7):1419–1430. https://doi.org/10.1007/s00246-019-02151-x.
4. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, De Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2022;43(40):3997–4126. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262.
5. Урясьев ОМ, Жукова ЛА, Глотов СИ, Алексеева ЕА, Максимцева ЕА. Удлинение и укорочение интервала QT-предикторы внезапной сердечной смерти. *Земский врач.* 2020;(1):27–32. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/udlinenie-i-ukorochenie-intervala-qt-prediktory-vnezapnoy-serdechnoy-smerti.
Uryasiev OM, Zhukova LA, Glotov SI, Alekseeva EA, Maksimtseva EA. QT interval prolongation and shortening as predictors of sudden cardiac death. *Zemsky Physician.* 2020;(1):27–32. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/udlinenie-i-ukorochenie-intervala-qt-prediktory-vnezapnoy-serdechnoy-smerti.
6. Marijon E, Uy-Evanado A, Dumas F, Karam N, Reinier K, Teodorescu C et al. Warning Symptoms Are Associated With Survival From Sudden Cardiac Arrest. *Ann Intern Med.* 2016;164(1):23–29. https://doi.org/10.7326/M14-2342.
7. Ågesen FN, Lynge TH, Blanche P, Banner J, Prescott E, Jabbari R, Tfelt-Hansen J. Temporal trends and sex differences in sudden cardiac death in the Copenhagen City Heart Study. *Heart.* 2021;107(16):1303–1309. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-318881.
8. Самородская ИВ, Бубнова МГ, Акулова ОА, Остроушко НИ, Драпкина ОМ. Показатели смертности от острых форм ишемической болезни сердца и внезапной сердечной смерти в регионах Российской Федерации в 2019–2021 годах. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023;22(5):3557. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3557.
Samorodskaya IV, Bubnova MG, Akulova OA, Ostroushko NI, Drapkina OM. Mortality rates from acute forms of coronary heart disease and sudden cardiac death in the regions of the Russian Federation in 2019–2021. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(5):3557. (In Russ.) https://doi.org/10. 15829/1728-8800-2023-3557.
9. van der Werf C, Hendrix A, Birnie E, Bots ML, Vink A, Bardai A et al. Improving usual care after sudden death in the young with focus on inherited cardiac diseases (the CAREFUL study): a community-based intervention study. *Europace.* 2016;18(4):592–601. https://doi.org/10.1093/europace/euv059.
10. Al-Akchar M, Siddique MS. *Long QT syndrome.* StatPearls – NCBI Bookshelf; 2022. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441860.
11. Itoh H, Crotti L, Aiba T, Spazzolini C, Denjoy I, Fressart V et al. The genetics underlying acquired long QT syndrome: impact for genetic screening. *Eur Heart J.* 2016;37(18):1456–1464. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv695.
12. Остроумова ОД, Голобородова ИВ. Влияние отдельных групп лекарственных препаратов на риск удлинения интервала QT. *Consilium Medicum.* 2019;21(10):95–106. https://doi.org/10.26442/20751753.2019.10.190447.
Ostroumova OD, Goloborodova IV. Effect of certain groups of drugs on the risk of QT interval prolongation. *Consilium Medicum.* 2019;21(10):95–106. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/20751753.2019.10.190447.
13. Koide T, Shiba M, Tanaka K, Muramatsu M, Ishida S, Kondo Y, Watanabe K. Severe QT interval prolongation associated with moxifloxacin: a case report. *Cases J.* 2008;1(1):409. https://doi.org/10.1186/1757-1626-1-409.
14. Hartigan-Go K, Bateman DN, Daly AK, Thomas SH. Stereoselective cardiotoxic effects of terodiline. *Clin Pharmacol Ther.* 1996;60(1):89–98. https://doi.org/10.1016/S0009-9236(96)90171-X.
15. Kho J, Ioannou A, Mandal AKJ, Cox A, Nasim A, Metaxa S, Missouris CG. Long term use of donepezil and QTc prolongation. *Clin Toxicol (Phila).* 2021;59(3):208–214. https://doi.org/10.1080/15563650.2020.1788054.
16. Khatib R, Sabir FRN, Omari C, Pepper C, Tayebjee MH. Managing drug-induced QT prolongation in clinical practice. *Postgrad Med J.* 2021;97(1149):452–458. https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138661.
17. Леонова МВ. Лекарственно-индуцированные аритмии. *Медицинский совет.* 2020;(21):26–40. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-26-40.
Leonova MV. Drug-induced arrhythmias. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(21):26–40. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-26-40.
18. Ohtani H, Taninaka C, Hanada E, Kotaki H, Sato H, Sawada Y, Iga T. Comparative pharmacodynamic analysis of Q-T interval prolongation induced by the macrolides clarithromycin, roxithromycin, and azithromycin in rats. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44(10):2630–2637. https://doi.org/10.1128/AAC.44.10.2630-2637.2000.
19. Tisdale JE, Chung MK, Campbell KB, Hammadah M, Joglar JA, Leclerc J, Rajagopalan B. Drug-Induced Arrhythmias: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2020;142(15):e214-e233. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000905.
20. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2018;138(13):e272–e391. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000549.
21. Schwartz PJ, Woosley RL. Predicting the unpredictable: drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(13):1639–1650. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.12.063.
22. Roden DM. Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J Physiol.* 2016;594(9):2459–2468. https://doi.org/10.1113/JP270526.
23. Yang T, Chun YW, Stroud DM, Mosley JD, Knollmann BC, Hong C, Roden DM. Screening for acute IKr block is insufficient to detect torsades de pointes liability: role of late sodium current. *Circulation.* 2014;130(3):224–234. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007765.
24. Остроумова ОД, Голобородова ИВ. Лекарственно-индуцированная тахикардия типа «пируэт». *Фарматека.* 2019;26(9):11–20. https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.9.11-20.
Ostroumova OD, Goloborodova IV. Drug-induced tachycardia of "pirouette" type. *Farmateka.* 2019;26(9):11–20. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.9.11-20.

25. Sarganas G, Garbe E, Klimpel A, Hering RC, Bronder E, Haverkamp W. Epidemiology of symptomatic drug-induced long QT syndrome and Torsade de Pointes in Germany. *Europace.* 2014;16(1):101–108. https://doi.org/10.1093/europace/eut214.
26. Darpö B. Spectrum of drugs prolonging QT interval and the incidence of torsades de pointes. *Eur Heart J Suppl.* 2001;3(Suppl. K):K70–K80. https://doi.org/10.1016/S1520-765X(01)90009-4.
27. Motta I, Cozzi SN, Pontali E. QT prolongation for old and new drugs: how much should we really worry? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2022;26(4):298–301. https://doi.org/10.5588/ijtld.22.0072.
28. Nachimuthu S, Assar MD, Schussler JM. Drug-induced QT Interval Prolongation Mechanisms and Clinical Management. *Ther Adv Drug Safe.* 2012;5(3):241–253. https://doi.org/10.1177/2042098612454283.
29. Trinkley KE, Page RL 2nd, Lien H, Yamanouye K, Tisdale JE. QT interval prolongation and the risk of torsades de pointes: essentials for clinicians. *Curr Med Res Opin.* 2013;29(12):1719–1726. https://doi.org/10.1185/03007995.2013.840568.
30. Heemskerk CPM, Pereboom M, van Stralen K, Berger FA, van den Bemt PMLA, Kuijper AFM et al. Risk factors for QTc interval prolongation. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(2):183–191. https://doi.org/10.1007/s00228-017-2381-5.
31. Tooley J, Ouyang D, Hadley D, Turakhia M, Wang P, Ashley E et al. Comparison of QT Interval Measurement Methods and Correction Formulas in Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol.* 2019;123(11):1822–1827. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.02.057.
32. Bazett HC. An Analysis of the Time-Relations of Electrocardiograms. *Heart.* 1920;(7):353–370. Available at: https://www.scirp.org/reference/ReferencesPapers?ReferenceID=1311334.
33. Fridericia LS. Die systolendauer im elektrokardiogramm bei normalen menschen und bei herzkranken. *Acta Med Scand.* 1920;(53):469–486. https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1920.tb18266.x.
34. Sagie A, Larson MG, Goldberg RJ, Bengtson JR, Levy D. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 1992;70(7):797–801. https://doi.org/10.1016/0002-9149(92)90562-d.
35. Hodges M, Salerno D, Erlien D, Bazett's. QT correction reviewed. Evidence that a linear QT correction for heart is better. *J Am Coll Cardiol.* 1983;(1):694.
36. Rautaharju PM, Mason JW, Akiyama T. New age- and sex-specific criteria for QT prolongation based on rate correction formulas that minimize bias at the upper normal limits. *Int J Cardiol.* 2014;174(3):535–540. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.04.133.
37. Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W. QT interval: how to measure it and what is "normal". *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17(3):333–336. https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2006.00408.x.
38. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, Mourad NA, Trujillo TN, Overholser BR, Kovacs RJ. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013;6(4):479–487. https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000152.
39. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, Overholser BR, Mourad NA, Trujillo TN, Kovacs RJ. Effectiveness of a clinical decision support system for reducing the risk of QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2014;7(3):381–390. https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000651.
40. Виценя МВ, Агеев Ф., Гиляров МЮ, Овчинников АГ, Орлова РВ, Полтавская МГ. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. *Злокачественные опухоли.* 2021;11(3 Suppl.):78–98. https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-41.
Vitsenya MV, Ageev F, Gilyarov MJ, Ovchinnikov AG, Orlova RV, Poltavskaya MG. Practical recommendations on correction of cardiovascular toxicity of antitumor drug therapy. *Malignant Tumors.* 2021;11(3 Suppl.):78–98. (In Russ.) https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-41.
41. Thiruvenkatarajan V, Lee JY, Sembu M, Watts R, Van Wijk RM. Effects of esmolol on QTc interval changes during tracheal intubation: a systematic review. *BMJ Open.* 2019;9(4):e028111. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028111.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **В.В. Скворцов**
Концепция и дизайн исследования – **В.В. Скворцов, В.В. Коломыцев**
Написание текста – **В.В. Скворцов, В.В. Коломыцев, Л.В. Горюнова**
Сбор и обработка материала – **В.В. Коломыцев, Л.В. Горюнова**
Обзор литературы – **В.В. Скворцов, В.В. Коломыцев**
Анализ материала – **В.В. Коломыцев, Л.В. Горюнова**
Статистическая обработка – **Л.В. Горюнова**
Редактирование – **В.В. Скворцов**
Утверждение окончательного варианта статьи – **В.В. Скворцов**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Vsevolod V. Skvortsov**
Study concept and design – **Vsevolod V. Skvortsov, Victor V. Kolomytsev**
Text development – **Vsevolod V. Skvortsov, Victor V. Kolomytsev, Lidia V. Goryunova**
Collection and processing of material – **Victor V. Kolomytsev, Lidia V. Goryunova**
Literature review – **Vsevolod V. Skvortsov, Victor V. Kolomytsev**
Material analysis – **Victor V. Kolomytsev, Lidia V. Goryunova**
Statistical processing – **Lidia V. Goryunova**
Editing – **Vsevolod V. Skvortsov**
Approval of the final version of the article – **Vsevolod V. Skvortsov**

Информация об авторах:

Скворцов Всеволод Владимирович, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1; vskvortsov1@ya.ru
Коломыцев Виктор Викторович, студент, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1; eRST142@yandex.ru
Горюнова Лидия Владимировна, студент, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1; Lidiagor200@mail.ru

Information about the authors:

Vsevolod V. Skvortsov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; vskvortsov1@ya.ru
Victor V. Kolomytsev, Student, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; eRST142@yandex.ru
Lidia V. Goryunova, Student, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; Lidiagor200@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-379

Обзорная статья / Review article

Биомаркеры риска и прогноза при фибрилляции предсердий

И.А. Степаненко✉, dr.eone@yandex.ru, **Н.А. Мирзоян, А.В. Рубан, Д.И. Сопова, В.В. Салухов, В.А. Тарасов**
Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Резюме
Фибрилляция предсердий (ФП) – одна из наиболее распространенных форм аритмии, которая связана с повышенным риском инсульта, тромбоэмболии, а также увеличением смертности среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Определение пациентов с высоким риском развития фибрилляции предсердий и прогнозирование вероятности острых нарушений мозгового кровообращения кардиоэмболического генеза, а также других тромбоэмболических осложнений являются ключевыми для оптимизации лечебных стратегий и профилактики осложнений. В статье представлен всеобъемлющий обзор существующих и новых биомаркеров, применяемых для оценки риска возникновения и рецидивирования фибрилляции предсердий, а также безопасности антикоагулянтной терапии при этой аритмии. Подробно рассматриваются генетические, воспалительные и метаболические маркеры, а также роль окислительного стресса в контексте патофизиологических процессов, клинических проявлений заболевания и его осложнений. Особое внимание уделено оценке маркеров, которые могут быть использованы для предсказания неблагоприятных исходов и повышения точности диагностики. Обсуждаются ограничения в возможностях рутинного и широкомасштабного использования как существующих, так и перспективных биомаркеров. Рассматривается их клиническая значимость, экономическая эффективность и возможности интеграции в повседневную клиническую практику. Подчеркивается необходимость стандартизации подходов к комплексной оценке биомаркеров, важность междисциплинарного сотрудничества и разработки индивидуализированных подходов к лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, в том числе с использованием данных биомаркеров. Оптимизация подходов к обследованию пациентов с фибрилляцией предсердий с применением современных и перспективных биомаркеров может помочь преодолеть существующие ограничения и способствовать их внедрению в клиническую практику, что, в свою очередь, улучшит диагностику, лечение и прогнозы пациентов.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, тромбоэмболия, антикоагулянты, генетические предикторы, метаболические маркеры

Для цитирования: Степаненко ИА, Мирзоян НА, Рубан АВ, Сопова ДИ, Салухов ВВ, Тарасов ВА. Биомаркеры риска и прогноза при фибрилляции предсердий. *Медицинский совет*. 2024;18(16):70–81. https://doi.org/10.21518/ms2024-379.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Biomarkers of risk and prognosis in atrial fibrillation

Ivan A. Stepanenko✉, dr.eone@yandex.ru, **Artem V. Ruban, Narek A. Mirzoyan, Darya I. Sopova, Vladimir V. Salukhov, Viktor A. Tarasov**
Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

Abstract
Atrial fibrillation is one of the most common forms of arrhythmia and is associated with an increased risk of stroke, thromboembolism, and increased mortality among patients with cardiovascular disease. Identifying patients at high risk of developing atrial fibrillation and predicting the likelihood of acute cerebrovascular accidents of cardioembolic origin, as well as other thromboembolic complications, is key to optimizing treatment strategies and preventing complications. This article provides a comprehensive review of existing and new biomarkers used to assess the risk of onset and recurrence of atrial fibrillation, as well as to assess the safety of anticoagulation therapy for this arrhythmia. Genetic, inflammatory and metabolic markers are discussed in detail, as well as the role of oxidative stress in the context of pathophysiological processes, clinical manifestations of the disease and its complications. Particular attention is paid to the evaluation of markers that can be used to predict adverse outcomes and improve diagnostic accuracy. Limitations in the ability to routinely and widely use both existing and promising biomarkers are discussed. Their clinical significance, cost-effectiveness and possibilities for integration into everyday clinical practice are considered. The need for standardization of approaches to the comprehensive assessment of biomarkers, the importance of interdisciplinary collaboration and the development of individualized approaches to the treatment of patients with atrial fibrillation, including the use of biomarker data, are emphasized. Optimizing approaches to assessing patients with atrial fibrillation using current and promising biomarkers can help overcome existing limitations and facilitate their implementation in clinical practice, which in turn will improve diagnosis, treatment and prognosis of patients.

Keywords: atrial fibrillation, thromboembolism, anticoagulants, genetic predictors, metabolic markers

For citation: Stepanenko IA, Ruban AV, Mirzoyan NA, Sopova DI, Salukhov VV, Tarasov VA. Biomarkers of risk and prognosis in atrial fibrillation. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(16):70–81. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-379.

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

© Степаненко ИА, Мирзоян НА, Рубан АВ, Сопова ДИ, Салухов ВВ, Тарасов ВА, 2024

ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной формой аритмии сердца, выявляемой у миллионов людей по всему миру [1]. Это состояние характеризуется быстрой нерегулярной электрической активностью, исходящей из верхних отделов сердца, что часто приводит к снижению сердечного выброса и другим осложнениям, и практически всегда сопровождается повышением риска развития тромбоэмболии. Одной из основных проблем в управлении ФП является эффективная коррекция риска тромбоэмболии, которая может сопровождаться серьезными последствиям, такими как инсульт, легочная и системная эмболия. В последние годы использование биомаркеров при оценке и контроле ФП привлекает все больше внимания.

Ключевым аспектом лечения ФП является выявление пациентов с высоким риском развития этой аритмии, что может включать скрининг лиц с такими факторами риска, как гипертония, ожирение, синдром обструктивного апноэ во сне и сердечные заболевания в анамнезе [2]. Ранняя верификация ФП может помочь предотвратить или отсрочить развитие таких осложнений, как инсульт и сердечная недостаточность, а также сделать более благоприятным течение сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.

После того как у пациента диагностирована ФП, для принятия решения о лечении необходима стратификация риска инсульта и системных эмболических событий [3]. На настоящий момент хорошо известно, что риск инсульта у пациентов с ФП варьирует в зависимости от ряда факторов, которые включают возраст, пол, присутствие некоторых сопутствующих заболеваний и наличие в анамнезе инсульта или транзиторной ишемической атаки [3]. Для прогнозирования риска инсульта у пациентов с ФП было разработано несколько шкал стратификации риска, включая шкалу CHA2DS2-VASc [4]. Хотя эта шкала широко используется в клинической практике, она имеет ограничения, что заставило исследовать альтернативные биомаркеры для улучшения прогнозирования риска инсульта при ФП [5]. Так, в последние годы все больше внимания уделяется использованию таких субстанций, как D-димер и натрийуретический пептид, которые оказались многообещающими в прогнозировании риска тромбоэмболии у пациентов с ФП [6]. Кроме того, исследуются и новые биомаркеры, такие как галектин-3, ST2, фибулин-1 и микроРНК, польза от применения которых рассматривается для улучшения результатов стратификации риска осложнений, а значит, принятия корректирующих решений в процессе терапии [7]. Основные биомаркеры ФП, используемые в диагностике, представлены в *таблице* [8].

В целом выявление пациентов с высоким риском развития ФП и точное прогнозирование риска инсульта имеют важное значение для оптимального лечения пациента с этой аритмией. Тем не менее для того чтобы подтвердить прогностическую ценность этих биомаркеров и улучшить их интеграцию в клиническую практику, необходимы дальнейшие исследования. Основные биомаркеры риска возникновения ФП представлены на *рис. 1* [8].

Текущие стратегии ведения пациентов с ФП включают контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС), контроль ритма и антикоагулянтную терапию [9]. Контроль ЧСС направлен на достижение целевых значений не выше 80 и 110 ударов в минуту в состоянии покоя при наличии симптомов, связанных с аритмией, и при их полном отсутствии соответственно – с использованием β-блокаторов, блокаторов кальциевых каналов или дигоксина [10]. Контроль ритма направлен на восстановление и поддержание синусового ритма с помощью антиаритмических препаратов или электрической кардиоверсии, а антикоагулянтная терапия необходима для профилактики инсульта, при этом выбор антикоагулянта зависит от индивидуальных факторов риска и сопутствующих заболеваний [10].

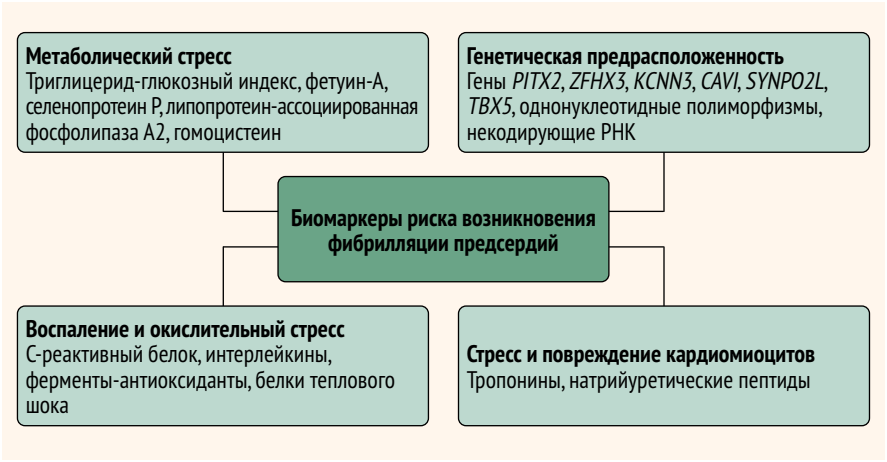
Несмотря на общепризнанность данных подходов, указанные стратегии управления ФП имеют свои ограничения. Так, сам по себе контроль ЧСС не снижает смертность, связанную с наличием ФП. Более того, пациенты, даже несмотря на адекватный контроль ЧСС, могут подчас продолжать испытывать симптомы, снижающие качество жизни. Что касается контроля ритма, то было показано, что данная стратегия, особенно в ранние сроки после дебюта ФП, эффективна с точки зрения выживаемости, однако поддержание синусового ритма остается значимой проблемой. Это связано с тем, что антиаритмические

● ***Таблица.*** Роль биомаркеров в генезе фибрилляции предсердий (адапт. из [8])
● ***Table.*** The role of biomarkers in the genesis of atrial fibrillation (adapted from[8])

Метаболическая роль	Биомаркеры
Воспаление	С-реактивный белок, фибриноген, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-17А, ИЛ-18, ИЛ-25, ИЛ-33, ИЛ-37, GDF-15, TNF-α
Окислительный стресс	Ксантиноксидаза, миелопероксидаза, моноаминоксидаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, белки теплового шока (HSP A5, HSP D1, HSP A1), GDF-15, изопростаны, нитротирозин
Кардиотоксический эффект	Натрийуретический пептид В-типа, N-концевой про-BNP, тропонин Т и I
Тромбообразование	D-димер, МНО, АЧТВ, тесты генерации тромбина, фактор фон Виллебранда
Генетические факторы	Гены *PITX2*, *ZFHX3*, *KCNN3*, *CAV1*, *SYNPO2L*, *TBX5*, однонуклеотидные полиморфизмы, некодирующие РНК
Повреждение внеклеточного матрикса предсердий, развитие фиброза	Гомоцистеин, релаксин, галектин-3, фактор роста фибробластов-23
Инсулинорезистентность	Триглицеридглюкозный индекс, фетуин-А, селенопротеин-Р

Примечание. ИЛ – интерлейкин; GDF-15 (growth differentiation factor-15) – фактор дифференцирован роста-15; TNF-α (tumor necrosis factor alpha) – фактор некроза опухоли-α); HSP (heat shock protein) – белок теплового шока; BNP (B-type natriuretic peptide) – натрийуретический пептид В-типа; МНО – международное нормализованное отношение; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.

Рисунок 1. Биомаркеры риска возникновения фибрилляции предсердий (адапт. из [8])
Figure 1. Biomarkers of atrial fibrillation risk (adapted from[8])



препараты имеют ограниченную эффективность и могут быть причиной развития побочных эффектов, включающих и проаритмию. Нельзя не упомянуть о том, что электрическая кардиоверсия, требуя седации, сопряжена с риском ряда осложнений, таких как тромбоэмболия, повреждение миокарда, и часто ассоциирована с ранним рецидивом аритмии [10].

Антикоагулянтная терапия также имеет свои ограничения. Нельзя не вспомнить о том, что варфарин, будучи стандартным антикоагулянтом на протяжении десятилетий, требует частого контроля международного нормализованного отношения (МНО), имеет многочисленные взаимодействия с лекарствами и пищевыми продуктами и сопряжен с определенным риском кровотечений. Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), разработанные в качестве альтернативы варфарину, также имеют свои ограничения. Так, они могут быть противопоказаны пациентам с тяжелой почечной недостаточностью и требуют осторожности у пациентов с кровотечением в анамнезе или с повышенным риском кровотечения [10].

Цель этой статьи – предоставить обзор биомаркеров, которые в настоящее время используются в клинической практике, а также тех, которые перспективны в прогнозировании и оценке значимости ФП.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОМАРКЕРОВ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Шкала CHA2DS2-VASc

Шкала CHA2DS2-VASc является широко используемым инструментом оценки клинического риска в прогнозировании возможности развития инсульта у пациентов с ФП. Оценка учитывает несколько факторов риска, включая возраст, женский пол, застойную сердечную недостаточность, гипертонию, сахарный диабет, предшествующий инсульт или транзиторную ишемическую атаку, сосудистые заболевания.

Несколько исследований продемонстрировали полезность шкалы CHA2DS2-VASc для указанной выше цели. Так, например, большой метаанализ 14 исследований с участием более 87 000 пациентов показал, что шкала CHA2DS2-VASc является сильным предиктором риска инсульта с С-статистикой от 0,66 до 0,68 ($p < 0,001$) [3]. Кроме того, было показано, что шкала CHA2DS2-VASc превосходит более раннюю шкалу CHADS2, используемую в прогнозировании риска инсульта [11].

Несмотря на свою безусловную ценность, шкала CHA2DS2-VASc имеет некоторые ограничения. Например, она не принимает во внимание уровни биомаркеров, таких как D-димер или тропонин, которые также могут предсказывать риск инсульта. Кроме того, данная шкала у некоторых пациентов может даже переоценивать риск инсульта, в то время как в определенных подгруппах точно предсказать такой риск не может. Это касается, например, пациентов с низкими баллами по шкале CHA2DS2-VASc, но с высоким бременем субклинических сосудистых заболеваний [12].

Следует заключить, что в целом шкала CHA2DS2-VASc является ценным клиническим инструментом для прогнозирования риска инсульта у пациентов с ФП, однако ее следует использовать для принятия индивидуальных решений о лечении в сочетании с другими инструментами оценки риска и с учетом клинической оценки пациента.

D-димер

D-димер представляет собой продукт деградации фибрина, который традиционно применяется в качестве биомаркера для диагностики тромбоэмболических осложнений, включая тромбоз глубоких вен и тромбоэмболию легочной артерии. Оказалось, что повышенный уровень D-димера связан в том числе и с повышенным риском инсульта у пациентов с ФП. В контексте ФП D-димер был предложен в качестве биомаркера для выявления пациентов с высоким риском инсульта, для которых может быть рекомендована и эффективна антикоагулянтная терапия. В нескольких исследованиях, посвященных этому биомаркеру, сообщалось, что повышенный уровень D-димера связан с повышенным риском инсульта у пациентов с ФП [1]. В метаанализе 16 исследований с участием 7646 пациентов его повышенный уровень коррелировал со значительным риском инсульта у пациентов с ФП при объединенном отношении шансов риска 2,63 (95%-й доверительный интервал 2,16–3,22) [1].

Несмотря на потенциальную полезность D-димера в качестве биомаркера риска инсульта при ФП, его использование в клинической практике имеет ряд ограничений. Во-первых, уровни D-димера могут быть повышены при ряде состояний, отличных от тромбоэмболических событий, таких как инфекции, злокачественные новообразования и воспаления, что может привести к ложноположительным результатам. Во-вторых, D-димер не является специфичным для ФП и не дает информации об основной причине инсульта. Наконец, нет единого мнения об оптимальном пороговом значении

для D-димера в контексте ФП, о чем свидетельствует факт того, что в разных исследованиях приводились разные пороговые значения.

Таким образом, D-димер является биомаркером, который связан с повышенным риском инсульта у пациентов с ФП, однако его использование в клинической практике ограничено низкой специфичностью и отсутствием единого мнения об оптимальном пороговом значении. Представляется, что для определения клинической пользы D-димера в лечении ФП необходимы дальнейшие исследования.

Тропонин

Тропонин является хорошо известным биомаркером повреждения миокарда, обычно применяемым в диагностике острого коронарного синдрома (ОКС) [13]. Тем не менее данные литературы свидетельствуют о том, что его повышенный уровень также может быть маркером поражения миокарда у пациентов с ФП даже при отсутствии ОКС [14, 15]. Было показано, что наличие повышения уровня тропонина более 0,03 нг/мл связано с более высоким риском инсульта и смертности у пациентов с ФП [7].

Известно, что тропонин высвобождается из сердечных миоцитов в ответ на травму или стресс. Механизм, лежащий в основе высвобождения тропонина при ФП, до конца не ясен, однако предполагается, что он может быть связан с повышенным напряжением миокарда или ишемией из-за быстрого желудочкового ответа или оглушения предсердий. К более высокому уровню тропонина при ФП также может приводить наличие сопутствующих заболеваний, таких как сердечная недостаточность или хроническая болезнь почек [16].

Исследования показали, что уровни тропонина могут улучшить прогностическую ценность шкалы CHA2DS2-VASc в плане оценки риска инсульта [17]. Кроме того, уровни тропонина могут быть полезны для выявления пациентов с ФП, которые имеют высокий риск тромбоэмболии, даже при низком балле по шкале CHA2DS2-VASc [7]. Несмотря на несомненную перспективность, клиническая ценность тропонина как биомаркера риска инсульта при ФП все еще не очевидна и ее еще предстоит уточнить.

Таким образом, тропонин является многообещающим биомаркером для прогнозирования риска инсульта и смертности у пациентов с ФП, тем не менее для установления его клинической полезности необходимы дальнейшие исследования.

Натрийуретические пептиды

Натрийуретический пептид B-типа (BNP) и N-концевой про-BNP (NT-proBNP), будучи хорошо зарекомендовавшими себя биомаркерами сердечной недостаточности, как было показано, также полезны для прогнозирования риска инсульта у пациентов с ФП [18, 19]. Выяснено, что BNP и NT-proBNP высвобождаются из миокарда желудочков в ответ на повышенную нагрузку на миокард левого предсердия и связаны с увеличением и дисфункцией этой камеры сердца у пациентов с ФП [20].

Что касается доказательств, то рядом исследователей было показано, что повышенные уровни BNP и NT-proBNP являются независимыми предикторами риска инсульта у пациентов с ФП (в случае BNP p = 0,0040, в случае NT-proBNP p = 0,0014) [18]. Кроме того, уровни BNP и NT-proBNP способны повысить прогностическую ценность оценки риска инсульта по шкале CHA2DS2-VASc [18]. В исследовании пациентов с оценкой CHA2DS2-VASc, равной 0, повышенные уровни BNP были связаны с повышенным риском инсульта и смерти (p < 0,0001) [21].

Таким образом, BNP и NT-proBNP являются установленными биомаркерами сердечной недостаточности, которые также оказались полезными для прогнозирования риска инсульта и смертности у пациентов с ФП. Добавление BNP или NT-proBNP к шкале CHA2DS2-VASc, несомненно, может улучшить стратификацию риска и персонализированное ведение пациентов с ФП.

Международное нормализованное отношение

МНО является широко используемым биомаркером для мониторинга эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и высоким риском инсульта, при этом высокие значения МНО увеличивают риск кровотечения, а низкие показатели – риск тромбоэмболии [3].

Исследования давно показали, что поддержание МНО в пределах терапевтического диапазона связано со снижением риска инсульта у пациентов с ФП, однако стабилизация надлежащего уровня антикоагулянтной терапии может быть затруднена из-за индивидуальной вариабельности метаболизма и возможного лекарственного взаимодействия [22]. Кроме того, МНО не всегда может точно отражать коагуляционный статус пациентов, поскольку оно оценивает лишь время свертывания внешнего пути и не принимает во внимание другие факторы, влияющие на гемостаз, такие как функция тромбоцитов и фибринолиз [9].

Несмотря на ограничения, МНО сегодня остается широко используемым биомаркером у пациентов с ФП, получающих антикоагулянтную терапию. Целевой диапазон МНО 2,0–3,0 стандартно рекомендуется для пациентов, получающих терапию варфарином, однако следует иметь в виду, что для некоторых пациентов могут потребоваться индивидуальные целевые диапазоны в зависимости от их клинических характеристик и сопутствующих заболеваний [4].

Использование новых пероральных антикоагулянтов, таких как дабигатран, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан, в последние годы расширилось из-за их благоприятных фармакокинетических и фармакодинамических профилей, а также из-за того, что они не требуют рутинного контроля лабораторных показателей. Несмотря на эти позитивные преимущества, некоторые тесты безопасности, к которым относится определение МНО и скорости клубочковой фильтрации, все же могут быть полезны в определенных клинических ситуациях, таких как возможная передозировка препарата или почечная недостаточность [23].

Активированное частичное тромбопластиновое время

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) представляет собой тест на коагуляцию, обычно используемый для мониторинга терапии нефракционированным гепарином. В дополнение к его роли в мониторинге терапии гепарином АЧТВ также изучался

как биомаркер для прогнозирования риска кровотечения у пациентов с ФП, получающих антикоагулянтную терапию. Исследования показали, что исходно повышенное АЧТВ связано с повышенным риском кровотечения, особенно внутричерепным кровоизлиянием [10].

Несмотря на потенциальную полезность в качестве биомаркера риска кровотечения у пациентов с ФП, получающих антикоагулянтную терапию, использование АЧТВ в клинической практике ограничено ввиду отсутствия стандартизации, плохой воспроизводимости и различной чувствительности к разным антикоагулянтам [10]. Таким образом, необходимы дополнительные исследования для определения клинической ценности АЧТВ в качестве биомаркера риска кровотечения у пациентов с ФП, получающих антикоагулянтную терапию.

Тесты генерации тромбина

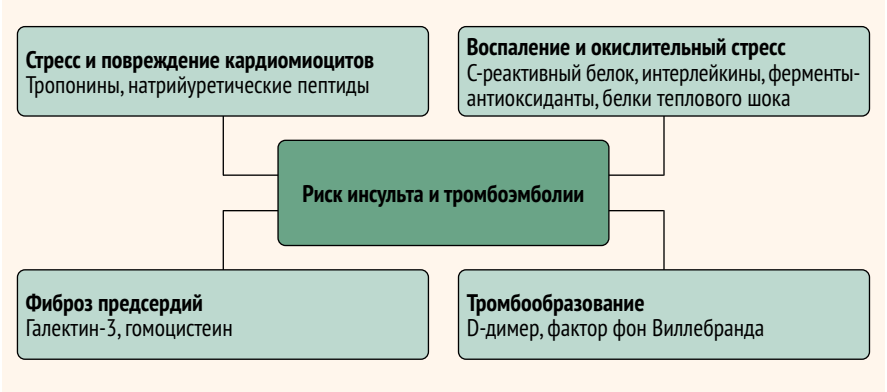
Тесты генерации тромбина (ТГТ) представляют собой группу лабораторных тестов, которые оценивают способность крови генерировать тромбин – ключевой фермент в каскаде свертывания крови. ТГТ обеспечивают оценку функции свертывания крови полнее, чем традиционные коагуляционные тесты, такие как протромбиновое время и АЧТВ [24].

Тесты образования тромбина оказались многообещающими в прогнозировании риска кровотечений и тромботических событий у пациентов с ФП, получающих антикоагулянтную терапию [25]. Было показано, что ТГТ полезны для мониторинга антикоагулянтного эффекта ПОАК, при АЧТВ >90 необходимо рассматривать возможность передозировки ПОАК [26].

Несмотря на обнаруженную перспективность ТГТ, существуют некоторые ограничения на использование этих тестов в клинической практике. Негативным является факт того, что эти анализы занимают много времени, а главное – требуют специального оборудования и опыта, что отчетливо ограничивает их доступность и полезность в обычных клинических условиях [26]. Кроме того, в методологии ТГТ отсутствует стандартизация, что затрудняет сравнение результатов, полученных в разных лабораториях [27]. Основные биомаркеры риска тромбоэмболических осложнений и инсульта представлены на *рис. 2* [8].

Рисунок 2. Факторы риска инсульта и тромбоэмболии, ассоциированные с фибрилляцией предсердий (адапт. из [8])

Figure 2. Stroke and thromboembolism risk factors associated with atrial fibrillation (adapted from[8])



НОВЫЕ БИОМАРКЕРЫ ДЛЯ СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

В то время как использование известных биомаркеров в клинической практике лишь в некоторой степени улучшило подходы к лечению ФП, недавние исследования были сосредоточены на выявлении новых биомаркеров, способных обеспечить стратификацию риска и осуществление персонализированного лечения. Открытие и разработка новых биомаркеров ставят своей целью получение более полного понимания патофизиологии развития и поддержания ФП и связанных с ней осложнений и, вероятно, предоставят новые возможности в организации эффективного и безопасного персонализированного лечения пациентов с этой аритмией. Данный раздел будет посвящен перспективным биомаркерам, включая генетические, воспалительные, маркеры окислительного стресса и метаболические маркеры, которые в настоящее время изучаются и апробируются.

Недавние достижения в области геномики привели к идентификации генетических биомаркеров, которые могут играть роль в развитии ФП и связанных с ней осложнений. Эти биомаркеры могут революционизировать способы оценки индивидуального риска развития ФП, а также прогнозирования результатов лечения.

Полногеномный поиск ассоциаций

Полногеномный поиск ассоциаций (ППА) стал эффективным подходом к выявлению распространенных генетических вариантов, связанных со сложными заболеваниями, включая ФП [28]. Эти исследования включают сканирование всего генома людей с ФП для выявления однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), которые более распространены в пораженной популяции, что и обеспечивает возможность выявить потенциальные генетические факторы риска развития аритмии [29].

Несколько подходов ППА выявили многочисленные локусы, связанные с повышенным риском развития ФП. В важном исследовании P.T. Ellinor et al. идентифицировано несколько новых локусов, связанных с ФП, включая гены *PITX2*, *ZFHX3* и *KCNN3* [30]. Последующие исследования подтвердили и расширили эти данные, включив в этот перечень дополнительные гены, участвующие в патогенезе развития ФП, такие как *CAV1*, *SYNPO2L* и *TBX5* [31, 32]. Выявление этих генетических факторов риска позволило получить ценную информацию о лежащих в основе развития ФП молекулярных механизмах. Например, было обнаружено, что ген *PITX2* играет решающую роль в электрическом ремоделировании, так как снижение экспрессии этой изоформы у мышей вызывало укорочение продолжительности потенциала действия предсердий и повышало восприимчивость к индукции ФП [33].

Несмотря на прогресс, достигнутый в понимании генетической основы ФП с помощью ППА, остаются проблемы с внедрением этих результатов в клиническую практику. Дело в том, что прогностическая ценность отдельных ОНП для риска ФП часто недостаточно невелика, что требует разработки комбинированных полигенных показателей риска, которые объединяют несколько генетических вариантов для повышения уровня прогнозирования риска [34]. Более того, функциональные последствия многих идентифицированных ОНП до сих пор недостаточно изучены, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований для выяснения их биологической роли при ФП [35]. Кроме того, хотя ОНП и увеличивают риск ФП, сами по себе они не могут предсказать развитие ФП у человека. Предполагается, что риск ФП, вероятно, определяется взаимодействием множества генетических факторов наряду с влиянием окружающей среды [36].

ОНП представляют собой вариации в одном положении в последовательности ДНК среди людей и являются наиболее распространенным типом генетической изменчивости [37]. Они могут встречаться в кодирующих последовательностях генов, некодирующих или межгенных областях между генами. ОНП внутри гена или в регуляторной области могут влиять на функцию гена [38]. Некоторые из них были связаны с ФП, в том числе rs2200733 в гене *PITX2*, rs2106261 в гене *ZFHX3* и rs13376333 в гене *KCNN3* [30, 39]. Последний указанный ОНП особенно интересен, поскольку он обнаружен в гене *KCNN3*, кодирующем активируемый кальцием калиевый канал малой проводимости, который играет хорошо известную роль в электрической активности сердца [40]. Стоит отметить, что некоторые генетические варианты могут определять ответную реакцию на использование определенных антиаритмических препаратов. Так, например, вариации в гене, кодирующем сердечный ионный канал KCNE1, приводят к нетипичной реакции на антиаритмический препарат хинидин [41].

Таким образом, ППА значительно расширил наше понимание генетического ландшафта ФП, идентифицировав многочисленные новые локусы, связанные с этой аритмией. Тем не менее, чтобы полностью понять функциональные последствия этих генетических мутаций и применить их в клинической практике, необходимы дальнейшие исследования.

С-реактивный белок

С-реактивный белок (СРБ) – острофазовый реагент, синтезируемый печенью в ответ на воспаление, – с недавнего времени стал потенциальным биомаркером для стратификации риска ФП [42]. Он широко известен как маркер системного воспаления и связан с рядом сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца и инсульт [43].

Исследования показали, что повышенный уровень СРБ связан с повышенным риском ФП [44]. В проспективном исследовании в когорте изначально здоровых женщин среднего возраста повышенные исходные уровни СРБ были связаны с высоким риском возникновения ФП [45]. Точно так же у пациентов, перенесших операцию на сердце, повышенные дооперационные уровни СРБ предсказывали возникновение послеоперационной ФП [46].

Точные механизмы, связывающие СРБ с ФП, все еще изучаются. Считается, что воспаление, о чем свидетельствует повышенный уровень СРБ, может вызывать структурное и электрическое ремоделирование предсердий, способствуя развитию ФП [47]. Кроме того, СРБ может непосредственно влиять на инициацию и распространение аритмии, усиливая автоматизм клеток легочных вен и гетерогенность предсердной рефрактерности [48].

Хотя СРБ является многообещающим биомаркером ФП, важно признать, что он является достаточно неспецифическим маркером воспаления и может быть повышен при целом ряде различных состояний. Данное обстоятельство заставляет использовать уровень СРБ для прогнозирования риска ФП с осторожностью и рассматривать его в сочетании с клиническими данными и изменениями других биомаркеров. Несмотря на эти ограничения, связь между СРБ и ФП подчеркивает потенциальную роль системного воспаления в патогенезе этой аритмии и дает основание для изучения противовоспалительных стратегий лечения ФП [49].

Фибриноген

Фибриноген является одним из прокоагулянтов, концентрация которого в плазме составляет 2–4 г/л, а минимальный уровень, необходимый для поддержания гемостаза, – 1 г/л [50]. Изменение уровня I фактора свертывания при ФП оценивалось различными авторами и ассоциировалось с противоречивыми результатами по итогам исследований. Так, в одном из исследований было отмечено повышение уровня фибриногена плазмы у пациентов с данной нозологией, при этом авторы соотносили это с наличием аллели AFGB455G/A, приводя ее как фактор риска кардиоэмболического инсульта у пациентов с ФП [51]. Другими исследователями было замечено, что у пациентов с ФП наряду с увеличением показателя CHA2DS2-VASc средняя концентрация фибриногена плазмы также нарастала, что подтверждало как значимость определения его содержания в плазме, так и важную корреляцию между оценочной шкалой и составом плазмы [52]. Помимо этого, было высказано предложение о необходимости использования соотношения сывороточного фибриногена к альбумину для прогнозирования возникновения и тяжести впервые возникшей ФП у пациентов с инфарктом миокарда после чрескожного коронарного вмешательства, при этом было показано отчетливое увеличение риска ее появления при более высоких значениях этого соотношения [53].

Несмотря на приведенные выше данные, существует и противоположная позиция относительно определения концентрации сывороточного фибриногена при ФП. Ряд авторов при оценке результатов 9 исследований показали отсутствие значимой связи между возникновением ФП и уровнем фибриногена. В то же время при более тщательной корректировке полученных моделей ими была определена лишь минимальная связь, а при объединении исследований с использованием простого многомерного и двух однофакторных анализов ее значимых ассоциаций снова не было обнаружено [54].

Подводя итоги по данному разделу, следует заметить, что наличие противоречивых мнений говорит о необходимости продолжения исследований относительно роли фибриногена в развитии ФП и определении взаимосвязи его концентрации с клиническими особенностями данной аритмии.

Интерлейкины

Определение уровня интерлейкинов для прогнозирования риска заболевания и оценки тяжести его течения является относительно новым перспективным методом. На сегодняшний день существует возможность их оценки с разделением на группы, имеющие как протективную, так и деструктивную функцию. Ярким представителем последней является интерлейкин-6 (ИЛ-6). Изучая его эффекты, рядом авторов была показана связь увеличения его концентрации с развитием ФП и ее рецидивом после абляции [55]. В недавнем исследовании было отмечено повышение ИЛ-6 при системном воспалении со значительным увеличением риска развития ФП [56]. Не только повышение концентрации ИЛ-6, но и высокие концентрации ИЛ-2 оказались связаны с развитием ФП и рецидивом аритмии после катетерной абляции у пациентов с сопутствующими сердечными заболеваниями [57].

Следует упомянуть и об ИЛ-17А. Известно, что он участвует в воспалительной деструкции сосудов, способствует накоплению лейкоцитов и других иммунных клеток в стенке сосудов при острых и хронических формах сосудистых заболеваний [58]. Исходя из данных фактов, в одном из проведенных исследований было отмечено, что у пациентов с послеоперационной ФП регистрируется отчетливое повышение содержания ИЛ-18 в плазме [59]. Кроме того, было замечено, что у пациентов с впервые возникшей и послеоперационной, а также постоянной ФП в сравнении со здоровыми добровольцами наблюдалось повышение в сыворотке крови уровня ИЛ-10, -25 и -33, играющих протективную роль, и снижение ИЛ-37, однако концентрации ИЛ-37 и ИЛ-13 значительно нарастали в процессе реабилитации [59].

Таким образом, определение роли протективных и деструктивных ИЛ в патогенезе ФП способствует верификации все новых биомаркеров в диагностике данной нозологии, однако в перспективе требуется более подробное рассмотрение возможности их практического применения с учетом преобладания деструктивных форм.

Маркеры окислительного стресса

Окислительный стресс является состоянием дисбаланса между образованием активных форм кислорода и антиоксидантов [60]. Супероксидионы производятся в клетках организма в течение аэробного обмена, цитоплазматических реакций или поступают из экзогенных источников [60]. В патогенезе ФП выявлено несколько супероксидионных источников, наиболее изученными из которых являются дисфункция ксантиноксидазы, нарушение синтеза оксида азота, митохондриальная дисфункция, нарушение работы миелопероксидазы, моноаминоксидазы, супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы [61]. При наличии митохондриальной дисфункции происходит значительное увеличение продукции активных форм кислорода, что сопряжено с деструкцией нуклеиновых кислот, мембранных липидов и белков, а также ферментов дыхательной цепи митохондрий [62]. Энергия, необходимая для поддержания сокращения сердца, образуется при окислении жирных кислот в митохондриях, при этом образуется некоторое количество активных форм кислорода, но в физиологических условиях это количество незначительно, так как быстро удаляется антиоксидантами [63]. При гипоксии же работа цепи переноса электронов на внутренней мембране митохондрий нарушается, а генерация активных форм кислорода, соответственно, нарастает [63]. Так, например, у пациентов с инсулинорезистентностью происходит развитие митохондриальной дисфункции, сопровождающейся значительной утечкой активных форм кислорода [64]. Существуют данные о присутствии митохондриальных нарушений до начала ФП, а уже имеющееся нарушение ритма ускоряет дальнейшие изменения в митохондриях [65]. Отходя от митохондриальной дисфункции, необходимо отметить, что рядом авторов была показана значительно сниженная активность супероксиддисмутазы и каталазы на животных моделях в случае сердечной недостаточности и ФП [66]. В другом исследовании оценивался уровень малонового альдегида, при этом было замечено, что его повышенная концентрация наблюдалась у пациентов с ФП [67]. Несмотря выявленный факт, продолжение исследований в направлении изучения роли данного метаболита в окислительном стрессе, а также нахождение ассоциаций заболеваний сердечно-сосудистой системы с ним пока ограничено.

Еще одними участниками окислительного стресса являются белки теплового шока – шапероны, выделяемые в ответ на кратковременный стресс, включая осмотический стресс и токсичность тяжелых металлов [68]. Так, ряд авторов указывают на важное значение HSP B1 (Heat Shock Protein – белки теплового шока) в сопровождении обмена протеинов кардиомиоцитов путем стабилизации сократительных белков и остановки их деградации [69]. Другие исследователи предположили, что нарастание экспрессии белков теплового шока способствует защите от миолиза и ограничивает развитие персистирующей ФП [70]. Также было отмечено нарастание концентрации HSP A5 и HSP D1 при персистирующей ФП, а повышение уровней HSP A1 и HSP A5 было связано с прогрессированием послеоперационной ФП [70]. Таким образом, белки теплового шока связаны с протекцией миокарда в связи со стабилизацией белкового обмена, а также предотвращением прогрессирования ФП. Несмотря на рост количества исследований в различных ветвях, тема окислительного стресса при сердечно-сосудистых заболеваниях, в частности при ФП, до сих пор остается в тени.

Значение антиоксидантых свойств витаминов и различных биохимических кофакторов, значимость системы образования и окисления – восстановление глутатиона требует дополнительного изучения. Продолжение исследований во всех описанных направлениях является перспективным и открывает возможности применения различных маркеров окислительного стресса в диагностике ФП.

Липопротеины

Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 (Lp-PLA2) – макрофагальный фермент, образующийся в ходе развития атеросклеротического процесса в областях липидного поражения сосудистой стенки [71]. Его функция заключается в гидролизе фосфолипидов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), что сопряжено с образованием провоспалительных и проатерогенных продуктов распада [72]. Отмечается, что повышенные уровни липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 связаны с развитием сердечно-сосудистых заболеваний [73] и сопряжены с возникновением нестабильности атеросклеротической бляшки. Оценка концентрации данного вещества при ФП ограничивается малым кругом исследований и их неоднозначными результатами. Так, в одном из исследований была показана лишь пограничная значимость связи повышения уровня Lp-PLA2 с данной аритмией [74]. В другом исследовании отмечено, что Lp-PLA2 может рассматриваться только как маркер развития, не являясь фактором риска ФП, при этом положительная корреляция обнаружена в группах среднего и старшего, а не более позднего возраста [75]. Представляется важным факт того, что ряд авторов указывают на возможность использования повышенного уровня данного фермента при ФП в качестве биомаркера риска возникновения острых нарушений мозгового кровообращения [76].

Повышенный уровень гомоцистеина является относительно новым фактором риска, оцененным при ФП [77]. Причина интереса к данному маркеру связана с его прямым влиянием на ионные каналы предсердий, обусловливающих угнетение токов ионов натрия и калия и приводящих к возникновению ранней постдеполяризации, а следовательно, и эктопической активности предсердий [78]. Помимо этого, доказано, что этот продукт обмена фолатов способствует повреждению внеклеточного матрикса предсердий, инициируя развитие фиброза [79]. В дополнение к вышесказанным механизмам под его воздействием развивается протромботическое состояние, способствующее тромбозу предсердий и кардиоэмболическому подтипу ишемического инсульта [80].

Указанные обстоятельства находят свое отражение в значимости данного маркера при ФП. Так, повышение уровня этого метаболита часто отмечается после процедуры катетерной абляции, что принято рассматривать как предиктор раннего рецидива ФП [81]. Основные биомаркеры рецидива ФП представлены на *рис. 3* [8]. Немаловажно и то, что повышенный уровень гомоцистеина в сочетании с ФП увеличивает риск развития кардиоэмболического подтипа ишемического инсульта ($p < 0,0$) [5].

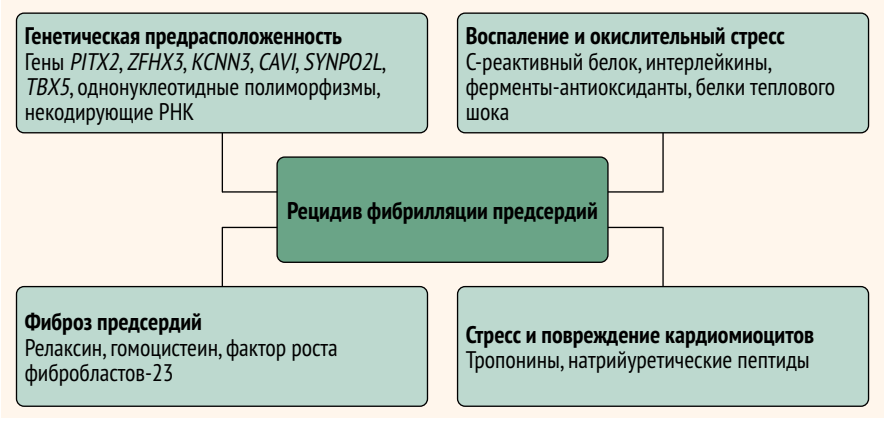
Роль липопротеина А в развитии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний хорошо известна. Тем не менее клинические данные о его взаимосвязи с ФП к настоящему времени остаются противоречивыми. Липопротеин А представляет собой уникальный макромолекулярный комплекс, состоящий из ЛПНП и связанного с ним гидрофильного гликопротеина, называемого аполипопротеином А, который соединен с ЛПНП с помощью дисульфидной связи [82]. Замечено, что низкие показатели заболеваемости ФП связаны с более высокими уровнями сывороточного липопротеина А и, соответственно, наоборот [83].

Относительно ряда других липопротеинов установлено, что более низкие уровни холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), а также более высокое соотношение триглицеридов (ТГ) и ХС-ЛПВП оказались значимо связаны с более высоким риском развития ФП [84]. Что касается ТГ, то связи его уровня с риском ФП большинство исследований не выявило [84], в то время как низкие уровни ApoB и соотношения ApoB/ApoA-I оказались связанными с более высоким риском возникновения данной аритмии [84]. Следует также отметить, что низкий уровень ХС-ЛПВП, являясь важным компонентом метаболического синдрома, также ассоциировался с наличием ФП, при этом более высокий риск ФП наблюдался среди людей с высоким значением соотношения ТГ/ЛПВП-Х, что авторы исследования связывали с наличием резистентности к инсулину [85].

Считается, что инсулинорезистентность является основной причиной высокой распространенности ФП при метаболическом синдроме. У пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, типичной для метаболического синдрома, отчетливо повышены уровни фетуина-А и селенопротеина Р [86]. Известно, что эти молекулы могут вызывать системную инсулинорезистентность, напрямую воздействуя на передачу сигналов инсулина и косвенно влияя на метаболизм глюкозы и липидов [86]. Результатом этого является развитие так называемой сердечной липотоксичности, вызывающей клеточную дисфункцию, апоптоз кардиомиоцитов и нарушение метаболизма миокарда, с формированием метаболически опосредованной проаритмии [87]. В подтверждение этому на животных

Рисунок 3. Основные биомаркеры риска рецидива фибрилляции предсердий (адапт. из [8])

Figure 3. Primary biomarkers of the risk of recurrence of atrial fibrillation (adapted from [8])



моделях было выявлено нарушение работы и экспрессии основных транспортеров глюкозы подтипов 4 и 8, ассоциированное с повышенной склонностью к спонтанной ФП [88]. Что касается маркеров инсулинорезистентности, то предложенный сегодня триглицерид-глюкозный индекс как раз представляет собой новый показатель, связанный с инсулинорезистеностью, обладая высокой чувствительностью (96,5%) и специфичностью (85,0%) [89]. Доказано, что этот индекс можно считать независимым предиктором впервые возникшей ФП после чрескожного коронарного вмешательства [90]. Помимо этого, его повышение наблюдается при возникновении сердечно-сосудистых и цереброваскулярных нарушений в связи с ФП (p = 0,023) [91].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФП – наиболее часто встречающаяся аритмия, опасная своими гемодинамическими и тромбоэмболическими осложнениями. Проблема ФП известна в клинической практике уже около 200 лет, тем не менее в настоящее время все еще остается много спорных и неясных вопросов. Важными аспектами, требующими уточнения, являются разработка эффективных предикторов прогнозирования ее первичного проявления и последующего рецидивирования, а также выявление и апробация как уже известных, так и новых маркеров эффективного и безопасного лечения.

На сегодняшний день существует немалое количество биомаркеров для оценки течения ФП, однако подчас их использование в виде мономаркеров не обеспечивает возможность точного и однозначного прогноза течения аритмии и оценки риска возможных осложнений. Данное обстоятельство требует более глубокого и многогранного рассмотрения этой проблемы, при этом представляется, что именно совокупность оценки описанных к настоящему моменту маркеров и уже разработанных шкал в различных комбинациях может значимо повысить как чувствительность, так и специфичность их применения. Исследования в области выявления биомаркеров при ФП показывают значимые результаты с точки зрения клинической полезности. Сегодня очевидно, что такие субстанции, как натрийуретический пептид, тропонины, маркеры воспаления и некоторые другие, определенным образом связаны как с дебютом, так и с исходами ФП.

В то же время экономическая эффективность интеграции биомаркеров в рутинную клиническую практику остается важной проблемой. Представляется, что значительные первоначальные затраты на тестирование биомаркеров могут привести в последующем к сокращению расходов за счет предотвращения госпитализаций в связи с развитием инсульта и другими осложнениями ФП. Более того, возможна оптимизация распределения ресурсов, особенно в популяциях с высоким риском осложнений.

Безусловно, стоит учитывать и тот факт, что во многих системах здравоохранения, в частности в странах с низким и средним уровнем здравоохранения, не хватает как инфраструктуры, так и лабораторных мощностей, необходимых для осуществления тестирования биомаркеров в широком спектре и на постоянной основе. С данной проблемой можно столкнуться и в странах с высоким уровнем дохода в провинциальных районах. Вероятно, будущие исследования следует проводить крупномасштабно, что позволит разработать стандартизированные универсальные протоколы, обеспечивающие оценку пациентов с минимальными финансовыми затратами.

В заключение следует констатировать, что биомаркеры при ФП обладают значительным потенциалом, направленным на улучшение контроля над этой аритмией, несмотря на то что их интеграция в клиническую практику требует определения экономических вложений и доступности ресурсов для тестирования.

Поступила / Received 29.07.2024
Поступила после рецензирования / Revised 17.08.2024
Принята в печать / Accepted 20.08.2024

Список литературы / References

1. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke.* 2021;16(2):217–221. https://doi.org/10.1177/1747493019897870.
2. Ионин ВА, Павлова ВА, Ананьин АМ, Барашкова ЕИ, Заславская ЕЛ, Морозов АН, Баранова ЕИ. Фибрилляция предсердий у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во время сна и метаболическим синдромом: роль цитокинов в развитии фиброза миокарда левого предсердия. *Артериальная гипертензия.* 2022;28(4):405–418. https://doi.org/10.18705/1607-419X-2022-28-4-405-418.
Ionin VA, Pavlova VA, Ananyin AM, Barashkova EI, Zaslavskaya EL, Morozov AN, Baranova EI. Atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: the role of cytokines in the development of left atrial myocardial fibrosis. *Arterial Hypertension.* 2022;28(4):405–418. (In Russ.) https://doi.org/10.18705/1607-419X-2022-28-4-405-418.
3. Степаненко ИА, Сопова ДИ, Салухов ВВ, Заславская ЕЛ, Тарасов ВА, Новиков ИИ. Возможности скрининга бессимптомной фибрилляции предсердий в клинической практике. *Фарматека.* 2023;(1-2):117–127. https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.1-2.117-127.
Stepanenko IA, Sopova DI, Salukhov VV, Zaslavskaya EL, Tarasov VA, Novikov II. Possibilities of screening for asymptomatic atrial fibrillation in clinical practice. *Farmateka.* 2023;(1-2):117–127. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.1-2.117-127.
4. Lip GYH, Collet JP, Haude M, Byrne R, Chung EH, Fauchier L et al. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Europace.* 2019;21(2):192–193. https://doi.org/10.1093/europace/euy174.
5. Shoamanesh A, Preis SR, Beiser AS, Kase CS, Wolf PA, Vasan RS et al. Circulating biomarkers and incident ischemic stroke in the Framingham Offspring Study. *Neurology.* 2016;87(12):1206–1211. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003115.
6. Berg DD, Ruff CT, Morrow DA. Biomarkers for Risk Assessment in Atrial Fibrillation. *Clin Chem.* 2021;67(1):87–95. https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa298.
7. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Wallentin L. Application of Biomarkers for Risk Stratification in Patients with Atrial Fibrillation. *Clin Chem.* 2017;63(1):152–164. https://doi.org/10.1373/clinchem.
8. Noubiap JJ, Sanders P, Nattel S, Lau DH. Biomarkers in Atrial Fibrillation: Pathogenesis and Clinical Implications. *Card Electrophysiol Clin.* 2021;13(1):221–133. https://doi.org/10.1016/j.ccep.2020.10.006.

9. Yenikomshian M, Jarvis J, Patton C, Yee C, Mortimer R, Birnbaum H et al. Cardiac arrhythmia detection outcomes among patients monitored with the Zio patch system: a systematic literature review. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(10):1659–1670. https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1610370.
10. 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 EY, 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.
11. Olesen JB, Lip GYH, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ.* 2011;342:d124. https://doi.org/10.1136/bmj.d124.
12. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J.* 2012;33(12):1500–1510. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr488.
13. Збышевская ЕВ, Макеева ТИ, Битакова ФИ, Бахолдина МН, Сивцова ЕВ, Семенова ГМ, Зайцева ОБ. Актуальные вопросы поражения сердечно-сосудистой системы у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Клинико-морфологическое исследование. *Известия Российской военно-медицинской академии.* 2021;40(2);63–68. https://doi.org/10.17816/rmmar81196.
Zbyshevskaya EV, Makeeva TI, Bitakova FI, Bakholdina MN, Sivtsova EV, Semenova GM, Zaytseva OB. Topical issues of cardiovascular disease in patients with new coronoviral infection COVID-19. Clinical and morphological study. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2021;40(2);63–68. (In Russ.) https://doi.org/10.17816/rmmar81196.
14. Broersen LHA, Stengl H, Nolte CH, Westermann D, Endres M, Siegerink B et al. Association Between High-Sensitivity Cardiac Troponin and Risk of Stroke in 96 702 Individuals: A Meta-Analysis. *Stroke.* 2020;51(4):1085–1093. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.028323.
15. Aimo A, Januzzi JL, Vergaro G, Ripoli A, Latini R, Masson S et al. Prognostic Value of High-Sensitivity Troponin T in Chronic Heart Failure: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Circulation.* 2018;137(3):286–297. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031560.
16. Twerenbold R, Jaffe A, Reichlin T, Reiter M, Mueller C. High-sensitive troponin T measurements: what do we gain and what are the challenges? *Eur Heart J.* 2012;33(5):579-586. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr492.
17. Schnabel RB, Wild PS, Wilde S, Ojeda FM, Schulz A, Zeller T et al. Multiple biomarkers and atrial fibrillation in the general population. *PloS ONE.* 2014;9(11):e112486. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112486.
18. Hijazi Z, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Hohnloser SH et al. Cardiac biomarkers are associated with an increased risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation: a Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy (RE-LY) substudy. *Circulation.* 2012;125(13):1605–1616. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.038729.
19. Clerico A, Giannoni A, Vittorini S, Emdin M. The paradox of low BNP levels in obesity. *Heart Fail Rev.* 2012;17(1):81–96. https://doi.org/10.1007/s10741-011-9249-z.
20. Matsuura H, Murakami T, Hina K, Yamamoto K, Kawamura H, Sogo T et al. Association of elevated plasma B-type natriuretic peptide levels with paroxysmal atrial fibrillation in patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Biochem.* 2008;41(3):134–139. https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2007.10.015.
21. Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, Andersson U, Christersson C, Ezekowitz J et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(22):2274–2284. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.082.
22. Healey JS, Alings M, Ha A, Leong-Sit P, Birnie DH, de Graaf JJ et al. Subclinical Atrial Fibrillation in Older Patients. *Circulation.* 2017;136(14):1276–1283. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028845.
23. Крюков ЕВ, Прокофьев АБ, Данько АА, Дмитриев АИ, Мельников ЕС, Родина ТА, Белков СА. Возможности контроля эффективности и безопасности применения ривароксабана у пациентов, страдающих фибрилляцией предсердий. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2021;23(2):9–16. https://doi.org/10.17816/brmma64961.
Kryukov EV, Prokofiev AB, Danko AA, Dmitriev AI, Melnikov ES, Rodina TA, Belkov SA. Possibilities of the efficiency and safety control of rivaroxaban application in patients with atrial fibrillation. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2021;23(2):9–16. (In Russ.) https://doi.org/10.17816/brmma64961.
24. Hemker HC, Giesen P, AlDieri R, Regnault V, de Smed E, Wagenvoord R et al. The calibrated automated thrombogram (CAT): a universal routine test for hyper- and hypocoagulability. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2002;32(5-6):249–253. https://doi.org/10.1159/000073575.
25. Крюков ЕВ, Кучмин АН, Уманская ЕП, Нагорный МБ, Шевелев АА, Рожкова АМ. Возможности антитромботической терапии у больных сахарным диабетом. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2022;24(4):737–750. https://doi.org/10.17816/brmma108793.
Kryukov EV, Kuchmin AN, Umanskaya EP, Nagorny MB, Shevelev AA, Rozhkova AM. Antithrombotic therapy in patients with diabetes mellitus. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2022;24(4):737–750. (In Russ.) https://doi.org/10.17816/brmma108793.
26. Binder NB, Depasse F, Mueller J, Wissel T, Schwers S, Germer Mv Clinical use of thrombin generation assays. *J Thromb Haemost.* 2021;19(12):2918–2929. https://doi.org/10.1111/jth.15538.
27. Gardiner C, Coleman R, de Maat MPM, Dorgalaleh A, Echenagucia M, Gosselin RC et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) laboratory guidance for the verification of haemostasis analyser-reagent test systems. Part 2: Specialist tests and calibrated assays. *Int J Lab Hematol.* 2021;43(5):907–916. https://doi.org/10.1111/ijlh.13550.
28. Visscher PM, Wray NR, Zhang Q, Sklar P, McCarthy MI, Brown MA et al. 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation. *Am J Hum Genet.* 2017;101(1):5–22. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.06.005.
29. Tam V, Patel N, Turcotte M, Bossé Y, Paré G, Meyre D. Benefits and limitations of genome-wide association studies. *Nat Rev Genet.* 2019;20(8):467–84. https://doi.org/10.1038/s41576-019-0127-1.
30. Ellinor PT, Lunetta KL, Glazer NL, Pfeufer A, Alonso A, Chung MK et al. Common variants in KCNN3 are associated with lone atrial fibrillation. *Nat Genet.* 2010;42(3):240–244. https://doi.org/10.1038/ng.537.
31. Low SK, Takahashi A, Ebana Y, Ozaki K, Christophersen IE, Ellinor PT et al. Identification of six new genetic loci associated with atrial fibrillation in the Japanese population. *Nat Genet.* 2017;49(6):953–958. https://doi.org/10.1038/ng.3842.
32. Nielsen JB, Thorolfsdottir RB, Fritsche LG, Zhou W, Skov MW, Graham SE et al. Biobank-driven genomic discovery yields new insight into atrial fibrillation biology. *Nat Genet.* 2018;50(9):1234–1239. https://doi.org/10.1038/s41588-018-0171-3.
33. Kirchhof P, Kahr PC, Kaese S, Piccini I, Vokshi I, Scheld HH et al. PITX2c is expressed in the adult left atrium, and reducing Pitx2c expression promotes atrial fibrillation inducibility and complex changes in gene expression. *Circ Cardiovasc Genet.* 2011;4(2):123–133. https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.110.958058.
34. Tada H, Shiffman D, Smith JG, Sjögren M, Lubitz SA, Ellinor PT et al. Twelve-single nucleotide polymorphism genetic risk score identifies individuals at increased risk for future atrial fibrillation and stroke. *Stroke.* 2014;45(10):2856–2862. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.006072.
35. Roselli C, Chaffin MD, Weng LC, Aeschbacher S, Ahlberg G, Albert CM et al. Multi-ethnic genome-wide association study for atrial fibrillation. *Nat Genet.* 2018;50(9):1225–1233. https://doi.org/10.1038/s41588-018-0133-9.
36. Christophersen IE, Rienstra M, Roselli C, Yin X, Geelhoed B, Barnard J et al. Large-scale analyses of common and rare variants identify 12 new loci associated with atrial fibrillation. *Nat Genet.* 2017;49(6):946–852. https://doi.org/10.1038/ng.3843.
37. Sachidanandam R, Weissman D, Schmidt SC, Kakol JM, Stein LD, Marth G et al. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature.* 2001;409(6822):928–933. https://doi.org/10.1038/35057149.
38. Collins FS, Brooks LD, Chakravarti A. A DNA polymorphism discovery resource for research on human genetic variation. *Genome Res.* 1998;8(12):1229–1231. https://doi.org/10.1101/gr.8.12.1229.
39. Gudbjartsson DF, Arnar DO, Helgadottir A, Gretarsdottir S, Holm H, Sigurdsson A et al. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature.* 2007;448(7151):353–357. https://doi.org/10.1038/nature06007.
40. Zhang XD, Timofeyev V, Li N, Myers RE, Zhang DM, Singapuri A et al. Critical roles of a small conductance Ca2+-activated K+ channel (SK3) in the repolarization process of atrial myocytes. *Cardiovasc Res.* 2014;101(2):317–325. https://doi.org/10.1093/cvr/cvt262.
41. Yang P, Kanki H, Drolet B, Yang T, Wei J, Viswanathan PC et al. Allelic variants in long-QT disease genes in patients with drug-associated torsades de pointes. *Circulation.* 2002;105(16):1943–1948. https://doi.org/10.1161/01.cir.0000014448.19052.4c.
42. Kushner I, Rzewnicki D, Samols D. What does minor elevation of C-reactive protein signify? *Am J Med.* 2006;119(2):166.E17–166.E28. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.06.057.
43. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 2010;375(9709):132–140. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61717-7.
44. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation.

Circulation. 2003;108(24):3006–3010. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000103131.70301.4F.
45. Conen D, Ridker PM, Everett BM, Tedrow UB, Rose L, Cook NR et al. A multimarker approach to assess the influence of inflammation on the incidence of atrial fibrillation in women. *Eur Heart J.* 2010;31(14):1730–1736. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq146.
46. Ramlawi B, Otu H, Mieno S, Boodhwani M, Sodha NR, Clements RT et al. Oxidative stress and atrial fibrillation after cardiac surgery: a case-control study. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(4):1166–1172. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.04.126.
47. Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, Chen SA. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(4):230–243. https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.2.
48. Chua SK, Shyu KG, Lu MJ, Lien LM, Lin CH, Chao HH et al. Clinical utility of CHADS2 and CHA2DS2-VASc scoring systems for predicting postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146(4):919–926. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.03.040.
49. Guo Y, Lip GYH, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(22):2263–2270. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.04.063.
50. Rafaqat S, Afzal S, Khurshid H, Safdar S, Rafaqat S, Rafaqat S. The Role of Major Inflammatory Biomarkers in the Pathogenesis of Atrial Fibrillation. *J Innov Card Rhythm Manag.* 2022;13(12):5265–5277. https://doi.org/10.19102/icrm.2022.13125.
51. Hu X, Wang J, Li Y, Wu J, Qiao S, Xu S et al. The β-fibrinogen gene 455G/A polymorphism associated with cardioembolic stroke in atrial fibrillation with low CHA2DS2-VaSc score. *Sci Rep.* 2017;7(1):17517. https://doi.org/10.1038/s41598-017-17537-1.
52. Semczuk-Kaczmarek K, Płatek AE, Ryś A, Adamowicz J, Legosz P, Kotkowski M et al. CHA2DS2-VASc score and fibrinogen concentration in patients with atrial fibrillation. *Adv Clin Exp Med.* 2019;28(11):1451–1457. https://doi.org/10.17219/acem/104557.
53. Bao J, Gao Z, Hu Y, Liu W, Ye L, Wang L. Serum fibrinogen-to-albumin ratio predicts new-onset atrial fibrillation risk during hospitalization in patients with acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a retrospective study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023;23(1):432. https://doi.org/10.1186/s12872-023-03480-9.
54. Tilly MJ, Geurts S, Pezzullo AM, Bramer WM, de Groot NMS, Kavousi M, de Maat MPM. The association of coagulation and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Europace.* 2023;25(1):28–39. https://doi.org/10.1093/europace/euac130.
55. Ионин ВА, Барашкова ЕИ, Заславская ЕЛ, Нифонтов СЕ, Баженова ЕА, Беляева ОД, Баранова ЕИ. Биомаркеры воспаления, параметры, характеризующие ожирение и ремоделирование сердца, у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(3):4343. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4343.
Ionin VA, Baraschkova EI, Zaslavskaya EL, Nifontov SE, Bazhenova EA, Belyaeva OD, Baranova EI. Biomarkers of inflammation, parameters characterizing obesity and cardiac remodeling in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(3):4343. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4343.
56. Lazzerini PE, Laghi-Pasini F, Acampa M, Srivastava U, Bertolozzi I, Giabbani B et al. Systemic Inflammation Rapidly Induces Reversible Atrial Electrical Remodeling: The Role of Interleukin-6-Mediated Changes in Connexin Expression. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(16):e011006. https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011006.
57. Крюков ЕВ, Черкашин ДВ, Кружалин ЕЕ, Кутелев ГГ, Аланичев АЕ. Роль воспаления в развитии фибрилляции предсердий. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2023;25(1):107–120. https://doi.org/10.17816/brmma112458.
Kryukov EV, Cherkashin DV, Kruzhalin EE, Kutelev GG, Alanichev AE. Role of inflammation in the development of atrial fibrillation. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2023;25(1):107–120. (In Russ.) https://doi.org/10.17816/brmma112458.
58. Von Vietinghoff S, Ley K. Interleukin 17 in vascular inflammation. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2010;21(6):463–469. https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2010.10.003.
59. Racca V, Torri A, Grati P, Panzarino C, Marventano I, Saresella M et al. Inflammatory Cytokines During Cardiac Rehabilitation After Heart Surgery and Their Association to Postoperative Atrial Fibrillation. *Sci Rep.* 2020;10(1):8618. https://doi.org/10.1038/s41598-020-65581-1.
60. Azzi A. Oxidative Stress: What Is It? Can It Be Measured? Where Is It Located? Can It Be Good or Bad? Can It Be Prevented? Can It Be Cured? *Antioxidants (Basel).* 2022;11(8):1431. https://doi.org/10.3390/antiox11081431.
61. Korantzopoulos P, Letsas K, Fragakis N, Tse G, Liu T. Oxidative stress and atrial fibrillation: an update. *Free Radic Res.* 2018;52(11-12):1199–1209. https://doi.org/10.1080/10715762.2018.1500696.
62. De Lange P, Lombardi A, Silvestri E, Cioffi F, Giacco A, Iervolino S et al. Physiological Approaches Targeting Cellular and Mitochondrial Pathways Underlying Adipose Organ Senescence. *Int J Mol Sci.* 2023;24(14):11676. https://doi.org/10.3390/ijms241411676.
63. Shin SK, Cho HW, Song SE, Im SS, Bae JH, Song DK. Oxidative stress resulting from the removal of endogenous catalase induces obesity by promoting hyperplasia and hypertrophy of white adipocytes. *Redox Biol.* 2020;37:101749. https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101749.
64. Fillmore N, Mori J, Lopaschuk GD. Mitochondrial fatty acid oxidation alterations in heart failure, ischaemic heart disease and diabetic cardiomyopathy. *Br J Pharmacol.* 2014;171(8):2080–2090. https://doi.org/10.1111/bph.12475.
65. Wiersma M, van Marion DMS, Wüst RCI, Houtkooper RH, Zhang D, de Groot NMS et al. Mitochondrial Dysfunction Underlies Cardiomyocyte Remodeling in Experimental and Clinical Atrial Fibrillation. *Cells.* 2019;8(10):1202. https://doi.org/10.3390/cells8101202.
66. Michałek M, Tabiś A, Noszczyk-Nowak A. Serum Total Antioxidant Capacity and Enzymatic Defence of Dogs with Chronic Heart Failure and Atrial Fibrillation: A Preliminary Study. *J Vet Res.* 2020;64(3):439–444. https://doi.org/10.2478/jvetres-2020-0047.
67. Wu Y, Zhang K, Zhao L, Guo J, Hu X, Chen Z. Increased serum HMGB1 is related to oxidative stress in patients with atrial fibrillation. *J Int Med Res.* 2013;41(6):1796–1802. https://doi.org/10.1177/0300060513503917.
68. Hecker JG, McGarvey M. Heat shock proteins as biomarkers for the rapid detection of brain and spinal cord ischemia: a review and comparison to other methods of detection in thoracic aneurysm repair. *Cell Stress Chaperones.* 2011;16(2):119–131. https://doi.org/10.1007/s12192-010-0224-8.
69. Hu X, Li J, van Marion DMS, Zhang D, Brundel BJJM. Heat shock protein inducer GGA*-59 reverses contractile and structural remodeling via restoration of the microtubule network in experimental Atrial Fibrillation. *J Mol Cell Cardiol.* 2019;134:86–97. https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2019.07.006.
70. Lin SZ, Crawford TC, Mandal K. Role of Heat Shock Proteins in Atherosclerosis and Atrial Fibrillation. *Curr Immunol Rev Discontin.* 2002;13(1):71–81. https://doi.org/10.1161/01.atv.0000029720.59649.50.
71. Liu J, Wang W, Qi Y, Yong Q, Zhou G, Wang M et al. Association between the lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and the progression of subclinical atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2014;21(6):532–542. https://doi.org/10.5551/jat.20941.
72. Silva IT, Mello APQ, Damasceno NRT. Antioxidant and inflammatory aspects of lipoprotein-associated phospholipase A_2 (Lp-PLA_2): a review. *Lipids Health Dis.* 2011;10:170. https://doi.org/10.1186/1476-511X-10-170.
73. Garg PK, McClelland RL, Jenny NS, Criqui MH, Greenland P, Rosenson RS et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of incident cardiovascular disease in a multi-ethnic cohort: The multi ethnic study of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2015;241(1):176–182. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.006.
74. Schnabel RB, Larson MG, Yamamoto JF, Kathiresan S, Rong J, Levy D et al. Relation of multiple inflammatory biomarkers to incident atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2009;104(1):92–96. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.02.053.
75. Garg PK, Bartz TM, Norby FL, Jorgensen NW, McClelland RL, Ballantyne CM et al. Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of incident atrial fibrillation: Findings from 3 cohorts. *Am Heart J.* 2018;197:62–69. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.11.010.
76. Wang Q. Plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 is associated with acute ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. *J Clin Neurosci.* 2022;101:239–243. https://doi.org/10.1016/j.jocn.2022.05.018.
77. Dong XJ, Wang BB, Hou FF, Chen KP, Zhou HD, Guo JW et al. Homocysteine (HCY) levels in patients with atrial fibrillation (AF): A meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2021;75(12):e14738. https://doi.org/10.1111/ijcp.14738.
78. Acampa M, Lazzerini PE, Martini G. Postoperative atrial fibrillation and ischemic stroke: The role of homocysteine. *Eur Stroke J.* 2018;3(1):92–93. https://doi.org/10.1111/ijcp.14738.
79. Acampa M, Lazzerini PE, Guideri F, Tassi R, Martini G. Ischemic Stroke after Heart Transplantation. *J Stroke.* 2016;18(2):157–168. https://doi.org/10.5853/jos.2015.01599.
80. Yao Y, Shang MS, Gao LJ, Zhao JH, Yang XH, Liu T et al. Elevated homocysteine increases the risk of left atrial/left atrial appendage thrombus in non-valvular atrial fibrillation with low CHA2DS2-VASc score. *Europace.* 2018;20(7):1093–1098. https://doi.org/10.1093/europace/eux189.
81. Yao Y, Yao W, Bai R, Lu ZH, Tang RB, Long DY et al. Plasma homocysteine levels predict early recurrence after catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *Europace.* 2017;19(1):66–71. https://doi.org/10.1093/europace/euw081.
82. Rafaqat S, Rafaqat S, Ijaz H. The Role of Biochemical Cardiac Markers in Atrial Fibrillation. *J Innov Card Rhythm Manag.* 2023;14(10):5611–5621. https://doi.org/10.19102/icrm.2023.14101.
83. Garg PK, Guan W, Karger AB, Steffen BT, O'Neal W, Heckbert SR et al. Lp(a) (Lipoprotein (a)) and Risk for Incident Atrial Fibrillation: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020;13(5):e008401. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.120.008401.
84. Ding M, Wennberg A, Gigante B, Walldius G, Hammar N, Modig K. Lipid levels in midlife and risk of atrial fibrillation over 3 decades-Experience from the Swedish AMORIS cohort: A cohort study. *PLoS Med.* 2022;9(8):e1004044. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004044.
85. Салухов ВВ, Кадин ДВ. Ожирение как фактор онкологического риска. Обзор литературы. *Медицинский совет.* 2019;(4):94–102. https://doi.org/https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-94-102.

Salukhov VV, Kadin DV. Obesity as an oncological risk factor. Literature review. *Meditsinsky Sovet.* 2019;(4):94–102. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-94-102.
86. Watt MJ, Miotto PM, De Nardo W, Montgomery MK. The Liver as an Endocrine Organ-Linking NAFLD and Insulin Resistance. *Endocr Rev.* 2019;40(5):1367–1393. https://doi.org/10.1210/er.2019-00034.
87. Alpert MA, Karthikeyan K, Abdullah O, Ghadban R. Obesity and Cardiac Remodeling in Adults: Mechanisms and Clinical Implications. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018;61(2):114–123. https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.07.012.
88. Chan YH, Chang GJ, Lai YJ, Chen WJ, Chang SH, Hung LM et al. Atrial fibrillation and its arrhythmogenesis associated with insulin resistance. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):125. https://doi.org/10.1186/s12933-019-0928-8.
89. Ling Y, Fu C, Fan Q, Liu J, Jiang L, Tang S. Triglyceride-Glucose Index and New-Onset Atrial Fibrillation in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients After Percutaneous Coronary Intervention. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:838761. https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.838761.
90. Wei Z, Zhu E, Ren C, Dai J, Li J, Lai Y. Triglyceride-Glucose Index Independently Predicts New-Onset Atrial Fibrillation After Septal Myectomy for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy Beyond the Traditional Risk Factors. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:692511. https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.692511.
91. Yin C, Hou Q, Qi Q, Han Q, Wang X, Wu S et al. Triglyceride-Glucose Index Predicts Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events in Patients with Atrial Fibrillation. *Int Heart J.* 2024;65(3):373–379. https://doi.org/10.1536/ihj.23-413.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **И.А. Степаненко**
Концепция и дизайн исследования – **И.А. Степаненко, В.В Салухов**
Написание текста – **А.В. Рубан, Н.А. Мирзоян, Д.И. Сопова**
Сбор и обработка материала – **А.В. Рубан, Н.А. Мирзоян, Д.И. Сопова**
Обзор литературы – **А.В. Рубан, Н.А. Мирзоян**
Анализ материала – **И.А. Степаненко, А.В. Рубан, Н.А. Мирзоян**
Редактирование – **В.А. Тарасов, И.А. Степаненко, В.В Салухов**
Утверждение окончательного варианта статьи – **В.В. Салухов**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Ivan A. Stepanenko**
Study concept and design – **Ivan A. Stepanenko, Vladimir V. Salukhov**
Text development – **Artem V. Ruban, Narek A. Mirzoyan, Darya I. Sopova**
Collection and processing of material – **Artem V. Ruban, Narek A. Mirzoyan, Darya I. Sopova**
Literature review – **Artem V. Ruban, Narek A. Mirzoyan**
Material analysis – **Ivan A. Stepanenko, Artem V. Ruban, Narek A. Mirzoyan**
Editing – **Viktor A. Tarasov, Ivan A. Stepanenko, Vladimir V. Salukhov**
Approval of the final version of the article – **Vladimir V. Salukhov**

Информация об авторах:

Степаненко Иван Александрович, к.м.н., преподаватель первой кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; https://orcid.org/0000-0001-6436-5656; SPIN-код: 9174-8800; dr.eone@yandex.ru
Мирзоян Нарек Анатолиевич, курсант факультета подготовки врачей, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; https://orcid.org/0009-0004-4705-9189; SPIN-код: 7862-7568; mirzoyanritm@mail.ru
Рубан Артем Валерьевич, курсант факультета подготовки врачей, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; https://orcid.org/0009-0007-6806-8115; SPIN-код: 2862-7651; tem13072002@gmail.com
Сопова Дарья Игоревна, слушатель факультета подготовки врачей, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; https://orcid.org/0000-0002-0823-6435; SPIN-код: 8739-3691; dashasopova@mail.ru
Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., профессор, начальник первой кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; https://orcid.org/0000-0003-1851-0941; SPIN-код: 4531-6011; vlasaluk@yandex.ru
Тарасов Виктор Анатольевич, к.м.н., доцент первой кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; https://orcid.org/0000-0002-9299-2259; SPIN-код: 4140-4921; tarviktor@gmail.com

Information about the authors:

Ivan A. Stepanenko, Cand. Sci. (Med.), Lecturer of the First Department (Continued Education Therapy for Physicians), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; https://orcid.org/0000-0001-6436-5656; dr.eone@yandex.ru
Narek A. Mirzoyan, Cadet of the Faculty of Physician Training, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; https://orcid.org/0009-0004-4705-9189; mirzoyanritm@mail.ru
Artem V. Ruban, Cadet of the Faculty of Training of Doctors, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; https://orcid.org/0009-0007-6806-8115; tem13072002@gmail.com
Darya I. Sopova, Listener of the Faculty of Training of Doctors, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; https://orcid.org/0000-0002-0823-6435; dashasopova@mail.ru
Vladimir V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the First Department (Therapy for Advanced Medical Studies), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; https://orcid.org/0000-0003-1851-0941; vlasaluk@yandex.ru
Viktor A. Tarasov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the First Department (Therapy for Advanced Medical Studies), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; https://orcid.org/0000-0002-9299-2259; tarviktor@gmail.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-305

Клинический случай / Clinical case

Фосфокреатин в терапии хронической сердечной недостаточности: клиническое наблюдение

О.Д. Остроумова[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0002-0795-8225, ostroumova.olga@mail.ru
А.И. Кочетков[1], https://orcid.org/0000-0001-5801-3742, ak_info@list.ru
С.С. Телкова[1], https://orcid.org/0000-0003-1439-7371, svetlana.t03@yandex.ru
А.В. Араблинский[1,3], https://orcid.org/0000-0002-2117-5016, alexar-card@mail.ru

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

[2] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

[3] Городская клиническая больница имени С.П. Боткина; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5

Резюме

В настоящее время отмечается неуклонный рост распространенности хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также высокий уровень смертности, ассоциированный с данным состоянием, несмотря на проведение рациональной фармакотерапии. Использование в клинической практике квадротерапии для лечения ХСН способствует блокированию нейрогуморальной регуляции за счет ингибирования ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатоадреналовой систем, что приводит к снижению пред- и постнагрузки и, соответственно, замедлению и частично обратному развитию ремоделирования камер сердца, однако эти препараты не оказывают влияния на энергетический обмен кардиомиоцитов, нарушающийся у пациентов еще на доклинической стадии ХСН. В связи с этим важная задача практического здравоохранения – поиск новых схем патогенетической терапии ХСН. Одним из перспективных направлений является назначение адъювантной терапии, представителем которой является фосфокреатин – препарат, обладающий кардиопротективным эффектом, доказанным в большом количестве исследований, и обеспечивающий поддержание энергетического метаболизма миокарда. Прием фосфокреатина предотвращает дальнейшее ухудшение сократительной функции сердца у пациентов с ХСН, уменьшает степень повреждения клеточной мембраны, улучшает микроциркуляцию, а также обладает антиаритмической активностью, что особенно значимо у больных с инфарктом миокарда в анамнезе. Препарат не только улучшает качество жизни пациентов, уменьшая выраженность симптомов, но и доказанно увеличивает сократимость миокарда и снижает смертность. Целью описания клинического случая является сообщение о применении адъювантной терапии у пациента с ХСН после использования всех резервов фармакотерапии. В клиническом случае продемонстрирована эффективность приема фосфокреатина в лечении ХСН, подтверждающаяся данными клинического, лабораторного и инструментального обследования.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, энергоснабжение кардиомиоцитов, фракция выброса, ремоделирование сердца, диастолическая функция, адъювантная терапия, фосфокреатин

Для цитирования: Остроумова ОД, Кочетков АИ, Телкова СС, Араблинский АВ. Фосфокреатин в терапии хронической сердечной недостаточности: клиническое наблюдение. *Медицинский совет*. 2024;18(16):82–90. https://doi.org/10.21518/ms2024-305.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Phosphocreatine in the treatment of chronic heart failure: Case report

Olga D. Ostroumova[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0002-0795-8225, ostroumova.olga@mail.ru
Alexey I. Kochetkov[1], https://orcid.org/0000-0001-5801-3742, ak_info@list.ru
Svetlana S. Telkova[1], https://orcid.org/0000-0003-1439-7371, svetlana.t03@yandex.ru
Alexander V. Arablinskiy[1,3], https://orcid.org/0000-0002-2117-5016, alexar-card@mail.ru

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

[2] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

[3] Botkin City Clinical Hospital; 5, 2nd Botkinsky Proezd, Moscow, 125284, Russia

Abstract

Currently, there is a steady increase in the prevalence of chronic heart failure (CHF), as well as a high mortality rate associated with this condition, despite the implementation of rational pharmacotherapy. The use of quadrotherapy in clinical practice for the treatment of CHF contributes to the blocking of neurohumoral regulation by inhibiting the renin-angiotensin-aldosterone and sympathoadrenal systems, which leads to decrease in pre- and afterload and, respectively, to delayed and partial reverse remodeling of the heart chambers. However, these drugs don't affect the energy metabolism of cardiomyocytes, which is still impaired in patients at the preclinical stage of CHF. In this regard, an important task of practical healthcare is the search for new schemes of a pathogenetic therapy of CHF. One of the promising directions is an adjuvant therapy, which is represented

© Остроумова ОД, Кочетков АИ, Телкова СС, Араблинский АВ, 2024

by phosphocreatine, a drug with a cardioprotective effect, proven in a large number of studies, which ensures the maintenance of myocardial energy metabolism. The use of phosphocreatin prevents further deterioration of the contractile function of the heart in patients with CHF, reduces the degree of damage to the cell membrane, improves microcirculation, and also has antiarrhythmic activity, which is especially significant in patients with a history of myocardial infarction. The drug not only improves the quality of life of patients by reducing the severity of symptoms, but also has been proven to increase myocardial contractility and reduce mortality. The purpose of the clinical case report is the description of adjuvant therapy results in a patient with CHF after using all pharmacotherapy reserves. The clinical case demonstrates the effectiveness of CHF treatment with phosphocreatine, confirmed by data from clinical, laboratory and instrumental examinations.

Keywords: chronic heart failure, cardiomyocyte energy supply, ejection fraction, cardiac remodeling, diastolic function, adjuvant therapy, phosphocreatine

For citation: Ostroumova OD, Kochetkov AI, Telkova SS, Arablinskiy AV. Phosphocreatine in the treatment of chronic heart failure: Case report. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(16):82–90. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-305.

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

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в настоящее время неуклонно растет, составляя, согласно результатам различных исследований, от 1 до 14%, а заболеваемость колеблется от 100 до 900 случаев на 100 000 человеко-лет [1–3]. По данным эпидемиологического исследования ЭПОХА-ХСН [4], в России за последние 20 лет (период наблюдения с 2007 по 2017 г.) отмечается рост пациентов с ХСН с 6,1 до 8,2%, при этом распространенность ХСН III–IV функционального класса (ФК) составляет 3,1%. Это обусловлено старением населения, увеличением в популяции частоты встречаемости заболеваний, непосредственно приводящих к формированию ХСН, а также успехами в лечении таких состояний, что сопровождается ростом продолжительности жизни пациентов [2, 5, 6]. Подобные данные иллюстрируют значимость ХСН как важной медико-социальной проблемы.

Следует отметить, что ХСН представляет собой возраст-ассоциированный синдром: так, ее частота встречаемости у лиц моложе 55 лет составляет 0,3 на 1000 человек, а у пациентов старше 85 лет – 18 на 1000 [7]. Согласно исследованию Global Burden of Disease («Глобальное бремя болезней») [8], более 2/3 всех случаев развития ХСН обусловлено такими заболеваниями, как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет (СД), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и хроническая ревматическая болезнь сердца. В российской популяции основными этиологическими факторами развития ХСН являются АГ (88–98,7% случаев), ИБС (59–63,3% случаев), а также СД (16,6%) и фибрилляция предсердий (ФП) (12,3%) [4, 9].

Другой проблемой современного здравоохранения является онкопатология, заболеваемость которой сходным образом имеет тренд к неуклонному увеличению[1] [10, 11]. Так, в европейских странах насчитывается более 8,7 млн пациентов с раком, а ежегодное число новых случаев, по прогнозам, будет превышать 3 млн [12]. Новые схемы и методы терапии злокачественных новообразований позволили увеличить выживаемость и продолжительность жизни таких пациентов, но при этом способствовали возрастанию числа случаев кардиотоксичности (особенно при приеме антрациклиновых антибиотиков) с развитием ХСН[2] [10, 11].

В последние десятилетия назначение пациентам с ХСН рациональной фармакотерапии способствовало увеличению продолжительности жизни пациентов. Согласно исследованию ЭПОХА-ХСН [4], у 97,1% пациентов было назначено хотя бы одно лекарственное средство (ЛС) для лечения ХСН, 2 препарата принимали 54,6% больных, в то время как доля лиц без терапии за 15 лет уменьшилась в 12 раз [4]. Однако, несмотря на значительные успехи в тактике ведения данной когорты больных, прогноз пациентов с ХСН остается неблагоприятным, характеризуясь высоким уровнем смертности, а также ухудшением качества жизни. После постановки диагноза ХСН выживаемость в течение 1 года составляет 72–75% [12, 13], а 5-летняя выживаемость равна 35–52% [13–15]. Продолжительность жизни пациентов с ХСН I–II ФК составляет 8,4 года, сокращаясь в когорте с ХСН III–IV ФК до 3,8 года, а смертность от любой причины – 4,8 и 10,2% в год соответственно [4]. У пациентов с выраженной клинической симптоматикой (IV ФК) отмечается повышение риска смертности на 50% в течение 1–2 лет по сравнению с 20–30% в когорте ХСН III ФК [16, 17]. Еще одним значимым предиктором смертности у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) является количество предыдущих госпитализаций с СН – более 50% пациентов, госпитализированных более 3 раз в течение всей жизни после постановки диагноза, умирают в течение 1 года наблюдения от момента последнего стационарного лечения [18, 19].

В связи с вышеупомянутым основной задачей, стоящей перед практическим здравоохранением, является поиск новых схем патогенетической терапии ХСН, направленной на улучшение качества жизни и выживаемости данных больных и уменьшение числа их госпитализаций. Одним из активно изучаемых в настоящее время направлений является воздействие на начальные звенья патогенеза СН, т.е. еще до развития выраженных клинических проявлений. На доклинических стадиях происходит нарушение метаболизма кардиомиоцитов, в большей степени обусловленное истощением запасов ферментов и веществ, участвующих в энергообмене, в особенности

[1] World Health Organization. Global Health Estimates 2016: disease burden by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2016. Geneva: World Health Organization; 2018. Available at: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html.

[2] Ibid.

аденозинтрифосфата (АТФ), фосфокреатина и креатинкиназы. В условиях повышенной потребности миокарда в энергии применение экзогенного фосфокреатина в качестве кардиопротективной адъювантной терапии у пациентов с ХСН способно обеспечить поступление дополнительного субстрата к миофибриллам, что в свою очередь, по данным большого количества исследований, доказанно повышает сократительную функцию миокарда, улучшая самочувствие пациента и снижая смертность.

Ниже будет представлен клинический случай применения адъювантной терапии ХСН.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент К., 67 лет, обратился на прием к кардиологу поликлиники в мае 2023 г. с жалобами на одышку при умеренной физической нагрузке, выраженную общую слабость, утомляемость, данные жалобы беспокоят длительное время.

Со слов больного и по данным представленной медицинской документации, в 1998 г. перенес инфаркт миокарда (ИМ). Более 20 лет наблюдается с диагнозом «Гипертоническая болезнь», постоянной антигипертензивной терапии длительное время не получал. Из анамнеза известно, что 27 октября 2022 г. в связи с нарастанием загрудинных болей бригадой скорой помощи с направительным диагнозом «Острый коронарный синдром (ОКС) с подъемом сегмента ST» госпитализирован в отделение кардиологии многопрофильного стационара. На электрокардиограмме (ЭКГ) зарегистрирован синусовый ритм, подъем сегмента ST в отведениях II, III, AVF, реципрокная депрессия сегмента ST в отведениях I, AVL, V2-V6. Определен высокочувствительный тропонин I (вчТнI) – 27,0 нг/мл (норма 0–0,04 нг/мл). По результатам выполненного эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) выявлен гипокинез верхушки левого желудочка (ЛЖ), заднебоковой стенки ЛЖ и задней стенки ЛЖ на базальном и среднем уровнях со снижением фракции выброса (ФВ) до 40%. Митральная регургитация до 2 ст. В экстренном порядке 27.10.2022 г. проведена коронароангиография (КАГ), где было выявлено многососудистое поражение коронарных артерий (КА): стеноз передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) в проксимальной трети до 70%, правой коронарной артерии (ПКА) в средней трети до 90% и проведена транслюминальная баллонная ангиопластика (ТЛБАП) с последующим стентированием ПМЖВ и ПКА. В дальнейшем после перенесенного повторного ИМ периодически наблюдался у кардиолога по месту жительства. Назначенную медикаментозную терапию принимал нерегулярно.

10 марта 2023 г. в связи с декомпенсацией ХСН повторно поступил в кардиологическое отделение многопрофильного стационара г. Москвы. При поступлении предъявлял жалобы на одышку при небольшой физической нагрузке (ходьба по ровному месту на расстояние не более 200 м), на холоде и при подъеме на один лестничный пролет, проходящую самостоятельно в покое; появление выраженных отеков на голенях и стопах, с ухудшением ближе к вечеру после ходьбы, увеличение окружности нижних конечностей (остаются следы от резинки носков, обувь стала слишком тесной), на давящие боли за грудиной, беспокоящие длительное время и возникающие при физической нагрузке (ходьба по ровному месту на расстояние более 500 м), на холоде и при подъеме в горку, купирующиеся самостоятельно в покое или после приема нитроглицерина в течение 2–3 мин; выраженную общую слабость, повышенную утомляемость; повышение цифр АД максимально до 185/100 мм рт. ст. На момент госпитализации получал следующие лекарственные препараты: ацетилсалициловую кислоту (АСК) 100 мг/сут, аторвастатин 20 мг/сут, тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки, бисопролол 5 мг/сут, валсартан/сакубитрил 100 мг 2 раза в сутки. При первичном осмотре в условиях стационара общее состояние средней тяжести. Тяжесть состояния обусловлена клиникой декомпенсации сердечной недостаточности, стабильной стенокардией. Рост 193 см, вес 97 кг, ИМТ 26 кг/м^2. Развитие подкожной клетчатки нормальное. Обращает на себя внимание наличие симметричных отеков стоп и голеней. Окраска кожных покровов обычная. Отмечается пульсация набухших яремных вен: в положении лежа, стоя. Частота дыхательных движений 20 в минуту. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Шумы в сердце не выслушиваются. ЧСС 86 уд/мин. АД: на левой руке 155/90 мм рт. ст., на правой руке 160/90 мм рт. ст. Пульс ритмичный, удовлетворительного наполнения – 86 уд/мин. Печень выступает из-под реберной дуги на 2 см.

Проходимое расстояние согласно тесту 6-минутной ходьбы при поступлении составило 284 м. Количество баллов по шкале ШОКС (шкала оценки клинического состояния пациента с ХСН) равняется 7.

По данным лабораторных исследований от 10.03.2023 г.: общий анализ крови и мочи без особенностей. Согласно результатам биохимического исследования: мочевина – 7,1 ммоль/л (норма 2,80–7,20 ммоль/л); креатинин – 90,3 мкмоль/л (норма 57,0–115,0 мкмоль/л); скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по CKD-EPI: 80 мл/мин/1,73 м^2; калий – 4,5 ммоль/л (норма 3,1–5,1 ммоль/л); натрий – 136 ммоль/л (норма 135–145 ммоль/л); общий холестерин – 5,87 ммоль/л (норма 3,4–6 ммоль/л); холестерин липопротеинов высокой плотности – 0,88 ммоль/л (норма 0,9–2 ммоль/л); холестерин липопротеинов низкой плотности – 3,47 ммоль/л (норма 0–3,4 ммоль/л); триглицериды – 1,55 ммоль/л (норма 0,15–2,83 ммоль/л); глюкоза – 6,54 ммоль/л (норма 3,90–6,10 ммоль/л); аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 16 ЕД/л (норма 0,0–40,0 ЕД/л); аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 17 ЕД/л (норма 0,0–41,0 ЕД/л), NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, N-концевой мозговой натрийуретический пептид) – 1048 пг/мл (норма < 125 пг/мл), вчТнI – 0,06 нг/мл (норма 0–0,04 нг/мл).

ЭКГ от 10.03.2023 г.: ритм синусовый. ЭОС отклонена влево. ЧСС = 83 уд/мин. PQ = 0,178 с, QRS = 0,1 с, QTc = 0,419 с. Острых ишемических изменений нет. Зубец q в отв. II, Qr в отв. III, aVF (рубцовые изменения по нижней стенке ЛЖ). Нарушение внутрижелудочковой проводимости.

ЭхоКГ с допплеровским анализом от 13.03.2023 г. Левое предсердие (ЛП): 5,0 см (n < 4,0 см), индексированный

объем ЛП (ОЛП) = 51 мл/м^2 (норма < 35 мл/м^2). Левый желудочек: конечный диастолический размер (КДР) 5,8 см (норма до 5,6 см); конечный систолический размер (КСР) 4,7 см (норма до 4,0 см), конечный диастолический объем (КДО) 160 мл; конечный систолический объем (КСО) 117 мл. ФВ ЛЖ = 37% (по Simpson). Толщина стенок ЛЖ: межжелудочковая перегородка – 1,2 см (норма до 1,1 см); задняя стенка – 1,2 см (норма до 1,1 см). Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) – 130,1 г/м^2. Гипокинез верхушки ЛЖ, заднебоковой стенки ЛЖ и задней стенки ЛЖ на базальном и среднем уровнях. Диастолическая дисфункция I типа: E/A = 0,6. Полость правого желудочка: 4-камерная позиция, поперечный размер 4,2 см (норма до 3,6 см). Правое предсердие (ПП): 4,5 см (норма < 3,8 см), индексированный объем ПП (ОПП) = 40 мл/м^2 (норма < 32 мл/м^2). Межпредсердная перегородка: без особенностей. Нижняя полая вена 1,8 см, коллабирует после глубокого вдоха менее чем на 50%. Митральный клапан: уплотнение створок, Рмакс. = 6 мм рт. ст., митральная регургитация 2-й степени. Стенки аорты утолщены и уплотнены. Диаметр корня аорты 3,3 см. Аортальный клапан: уплотнение створок, Рмакс. = 9 мм рт. ст. Трикуспидальный клапан: неизменен, трикуспидальная регургитация 2-й степени. Клапан легочной артерии: легочная регургитация 1-й степени, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 30 мм рт. ст. Диаметр ствола легочной артерии 2,6 см. В связи с декомпенсацией ХСН и отсутствием клинической картины ОКС от проведения КАГ в настоящую госпитализацию было решено воздержаться.

По данным триплексного ультразвукового ангиосканирования брахиоцефальных артерий (БЦА) от 13.03.2023 г. выявлены признаки атеросклеротического поражения экстракраниальных отделов БЦА в виде неравномерного утолщения комплекса «интима – медиа» до 1,3 мм, наличие атеросклеротических бляшек со стенозом до 55–60% в общей сонной (ОСА) и внутренней сонной артериях (ВСА) справа.

Обращает на себя внимание, по данным УЗИ органов брюшной полости от 13.03.2023 г., гепатомегалия. Согласно рентгенографическому исследованию органов грудной клетки от 10.03.2023 г. выявлены признаки кальциноза аорты, расширения тени сердца влево, усиления сосудистого рисунка легких.

Установлен диагноз: ИБС. Постинфарктный кардиосклероз (1998 г., 26.10.2022 г.). Состояние после ТЛБАП, ЧКВ со стентированием ПКА, ПМЖВ от 27.10.2022 г. (BIOMIME sirolimus BT91 3,5 × 24 мм). Стенокардия напряжения 2 ФК.

Осложнение основного заболевания. Хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса (ФВ = 37%), функциональный класс 3 по NYHA (New York Heart Association; Нью-Йоркская ассоциация кардиологов), стадия 2А по Стражеско – Василенко.

Фоновое заболевание. Гипертоническая болезнь III стадии, неконтролируемая АГ, риск ССО 4 (очень высокий). Целевой уровень АД 130–139/70–79 мм рт. ст. Дислипидемия. Атеросклероз брахиоцефальных артерий. Правые ОСА и ВСА – стеноз до 55–60%. Нарушение гликемии натощак.

После проведенного курса терапии в условиях кардиологического отделения стационара состояние больного стабилизировалось, отмечено улучшение самочувствия, уменьшение выраженности одышки. При выписке из стационара 18.03.2023 г. тест 6-минутной ходьбы (6 МТХ) – 365 м. Пациенту была скорректирована терапия и даны рекомендации по лекарственным назначениям на амбулаторном этапе: АСК 100 мг/сут, тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки, аторвастатин 80 мг/сут, бисопролол 10 мг/сут, валсартан/сакубитрил 200 мг 2 раза в сутки, эплеренон 50 мг/сут, торасемид 10 мг/сут, дапаглифлозин 10 мг/сут.

В настоящее время в течение около 2 мес. от момента выписки из стационара принимает рекомендованную терапию в полном объеме. По данным домашнего мониторирования АД, уровни АД находятся в пределах целевых значений, приступов болей стенокардического характера зарегистрировано не было.

Из анамнеза жизни известно об отягощенной наследственности пациента по кардиологической патологии: мать умерла в 86 лет от ишемического инсульта, в анамнезе нарушение ритма, у бабушки по материнской линии – АГ, перенесенный ИМ. Из факторов риска развития ИБС обращает на себя внимание гиподинамия (по профессии – водитель), длительный анамнез курения – 50 лет, 20 сигарет в день, не курит последние 5 мес. (индекс курильщика 50 пачка/лет). Употребление алкоголя и использование наркотических веществ отрицает. Травмы: переломы пальцев, кисти и предплечья на левой руке около 8 лет назад. Перенесенных гемотрансфузий не было. Перенесенные заболевания: гепатиты, ВИЧ, сифилис, туберкулез, онкологические заболевания отрицает. Находится на диспансерном наблюдении с диагнозом «Хронический атрофический гастрит, ремиссия».

По данным физикального осмотра на приеме у кардиолога от 19.05.2023 г.: общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное, контактен, адекватен. Рост 193 см, вес 97 кг, ИМТ 26 кг/м^2. Развитие подкожной клетчатки нормальное. Окраска кожных покровов обычная. Частота дыхательных движений 16 в минуту. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Шумы в сердца не выслушиваются. ЧСС 63 уд/мин. АД: на левой руке 130/80 мм рт. ст., на правой руке 135/80 мм рт. ст. Пульс ритмичный, удовлетворительного наполнения – 63 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный. Стул в норме, регулярный, оформленный со слов больного. Мочеотделение свободное, безболезненное со слов пациента. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

По данным лабораторных исследований от 17.05.2023 г.: общий анализ крови и мочи без особенностей. Биохимические показатели: креатинин 88,7 мкмоль/л (норма 59,0–91,0 мкмоль/л); СКФ по CKD-EPI: 82 мл/мин/1,73 м^2; калий 4,1 ммоль/л (норма 3,1–5,1 ммоль/л); общий холестерин 3,45 ммоль/л (норма 3,2–6,0 ммоль/л); холестерин липопротеинов низкой плотности 1,87 ммоль/л (норма 0–3,4 ммоль/л); NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, N-концевой мозговой натрийуретический пептид) 241 пг/мл (норма < 125 пг/мл). Проходимое расстояние согласно тесту 6-минутной ходьбы на визите составило 360 м.

ЭКГ от 16.05.2023 г. Ритм синусовый. ЭОС отклонена влево. ЧСС = 60 уд/мин. Зубец q в отв. II, Qr в отв. III,

aVF (рубцовые изменения по нижней стенке ЛЖ). Нарушение внутрижелудочковой проводимости.

По результатам ЭхоКГ с допплеровским анализом от 14.05.2023 г. ФВ ЛЖ 42%. Гипокинез верхушки ЛЖ, заднебоковой стенки ЛЖ и гипокинеза задней стенки ЛЖ на базальном и среднем уровнях. Диастолическая дисфункция ЛЖ I степени. СДЛА 28 мм рт. ст.

Учитывая жалобы пациента, несмотря на проводимую в полном объеме медикаментозную терапию СН, данные инструментального обследования, кардиологом выполнена коррекция проводимого лечения: к терапии добавлен фосфокреатин (Неотон) 1 г 2 раза в сутки курсом на 2 нед.; также в связи с недостижением целевого уровня ЛПНП к терапии добавлен эзетимиб 10 мг 1 раз в сутки.

При контрольном осмотре через 3 нед. пациент отметил значимое улучшение работоспособности, уменьшение выраженности одышки, исчезла пастозность. Положительная динамика состояния подтверждается также лабораторными и инструментальными данными: NT-proBNP 156 пг/мл, общий холестерин 2,98 ммоль/л; холестерин липопротеинов низкой плотности 1,32 ммоль/л; 6 МТХ 486 м. ЭхоКГ: ФВ ЛЖ 48%, СДЛА 26 мм рт. ст.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ХСН Минздрава России критериями эффективности рациональной фармакотерапии являются улучшение прогноза, устранение симптомов, повышение качества жизни, а также снижение количества и продолжительности госпитализаций [20]. К основным препаратам для лечения ХСН относят ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II, ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, ингибиторы, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР), ингибиторы натрийзависимого котранспортера глюкозы 2-го типа (иНГЛТ2), диуретики [20]. В основе механизма их действия лежит блокирование нейрогуморальной регуляции за счет ингибирования ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатоадреналовой систем, а также снижение пред- и постнагрузки [20–22]. Однако значимого влияния на процессы метаболизма кардиомиоцитов, в особенности энергопродукции, нарушающиеся еще на доклинической стадии ХСН и сопровождающиеся развитием окислительного стресса, снижением скорости энергоснабжения, данные препараты практически не оказывают [23, 24].

Миокард, наряду с поперечнополосатой мускулатурой и головным мозгом, относится к тканям с высокой метаболической активностью, необходимой для поддержания сократительной активности саркомер [24–26]. Жизнеобеспечение кардиомиоцитов осуществляется за счет синтеза аденозинтрифосфата (АТФ), субстратом для образования которого являются свободные жирные кислоты. АТФ синтезируется в результате реакций окислительного фосфорилирования с участием кислорода в дыхательной цепи на внутренней мембране митохондрий и в дальнейшем для обеспечения энергозатратных реакций миокарда поступает непосредственно к структурам клетки, в особенности к миофибриллам [24–26]. Транспорт АТФ осуществляется за счет креатинкиназной/фосфокреатиновой системы, в результате которой происходит перенос фосфатной группы с АТФ на креатин с образованием аденозиндифосфата (АДФ) и фосфокреатина. В миофибриллах с помощью креатинкиназы происходит повторный синтез АТФ за счет обратного переноса фосфатного остатка на АДФ, а образующийся креатин поступает обратно в митохондрии [26, 27].

Прогрессирующее снижение активности дыхательных путей митохондрий приводит к уменьшению синтеза АТФ и, соответственно, развитию ХСН [27, 28].

Фосфокреатин оказывает значимое влияние на сократительную активность миокарда. При возрастании потребности кардиомиоцитов в энергии и при недостаточном уровне ее продукции происходит расщепление фосфокреатина, а высвобожденная фосфатная группа используется для быстрого восполнения АТФ [26, 29–31]. Низкий уровень внутриклеточного фосфокреатина приводит к уменьшению скорости энергетического обмена, необходимого для процессов сокращения, в результате увеличивается продолжительность обратимой контрактуры миофибрилл и нарушается систолическая и диастолическая функция сердца, способствуя развитию ХСН [29–31].

В условиях гипоксии и развития ишемии миокарда нарушение сократительной функции при ХСН обусловлено в большей степени снижением уровня фосфокреатина, чем АТФ. Концентрация АТФ при ХСН остается в пределах нормальных показателей (около 10 ммоль/л) до поздних ее стадий [32]. Так, в экспериментальных исследованиях было показано, что прекращение сократительной функции миокарда происходит при полном истощении запасов фосфокреатина, при этом уровень АТФ составляет около 90% [33].

По данным исследований, важным механизмом действия фосфокреатина является его способность к уменьшению степени повреждения клеточной мембраны путем взаимодействия с заряженными фосфолипидами по обе стороны сарколеммы, что поддерживает ее стабильность и предотвращает перекисное окисление липидов и накопление лизофосфоглицеридов (ЛФГ), способствующих электрической дестабилизации ишемизированного миокарда. Этим объясняется его антиаритмическая активность при использовании после перенесенного ИМ [30, 33].

Уменьшение количества АДФ в креатинкиназной/фосфокреатиновой системе за счет действия фосфокреатина приводит к ингибированию агрегации тромбоцитов. А в эритроцитах, учитывая отсутствие в них данной системы, фосфокреатин обеспечивает возрастание АТФ путем ингибирования 5'-нуклеотидазы, а также стабилизирует клеточные мембраны за счет электростатических взаимодействий с фосфолипидами, что способствует улучшению кислородной емкости крови, а также микроциркуляции путем улучшения пластичности мембран эритроцитов и повышения их осмотической резистентности [33, 34].

Таким образом, учитывая вышеприведенные факты, фосфокреатин представляет собой значимый фактор, необходимый для поддержания энергообмена миокарда,

в особенности в условиях формирования сердечной недостаточности, а его применение у пациентов с ХСН является перспективной терапевтической стратегией.

По данным метаанализа G. Landoni [35] (41 контролируемое исследование, n = 5 069 с ИБС, ХСН или пациенты, перенесшие операцию на сердце с наложением кардиопульмонального шунта), в группе больных, принимающих фосфокреатин, были отмечены более низкие показатели смертности от всех причин – 3,5% против 10,6% (отношение шансов (ОШ) 0,71; 95% ДИ 0,51–0,99; p = 0,04). Помимо этого, прием фосфокреатина был ассоциирован с более высокими значениями ФВ ЛЖ (разность средних 3,82, 95% ДИ: 1,18–6,46; p = 0,005), меньшей частотой тяжелых тахиаритмий (ОШ: 0,42; 95% ДИ: 0,27–0,66; p < 0,001), низким уровнем креатинкиназы – МВ (разность средних: -6,08, 95% ДИ -8,02 – -4,15; p < 0,001), меньшей потребностью в инотропной поддержке (ОШ: 0,39, 95% ДИ: 0,25–0,61; p < 0,001). Это подтверждает кардиопротективные свойства фосфокреатина, обеспечивающего улучшение прогноза у пациентов с ХСН.

В рандомизированном контролируемом исследовании I. Graziolli et al. [36] (n = 1007, период наблюдения 45 дней) эффективность терапии фосфокреатином у пациентов с ХСН оценивалась по степени выраженности симптомов ХСН, ФК по NYHA, электрокардиографическим критериям ишемии миокарда и потребностью в сублингвальном приеме нитратов. Пациенты в группе фосфокреатина (n = 508) получали внутривенно капельно ЛС в составе комплексной терапии ХСН по 1 г 2 раза в сутки в течение первых 2 нед. и далее 1 мес. внутримышечно по 500 мг/сут, контрольная группа (n = 499) получала только стандартную терапию. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, периоду наблюдения, применяемым препаратам и патогенезу ХСН. За период наблюдения в группе фосфокреатина было отмечено статистически значимое снижение числа пациентов с ХСН III-IV ФК по NYHA по сравнению с контрольной группой (до 9 и 24% соответственно, p < 0,001). Симптомы одышки также чаще встречались у пациентов, не принимающих фосфокреатин (24 и 7% соответственно); застой по малому кругу кровообращения, а также периферические отеки не регистрировались у 79 и 84% пациентов с фосфокреатином, а в контрольной группе отсутствовали у 61 и 64% пациентов соответственно. Потребность в использовании нитратов также была меньше у пациентов, принимающих фосфокреатин (2 и 9% соответственно, p < 0,001). Прием фосфокреатина также способствовал значимому уменьшению количества зарегистрированных инвертированных зубцов Т на ЭКГ и желудочковых экстрасистол по сравнению с пациентами на стандартной терапии.

В другом исследовании [37] (n = 1 174, пациенты с ХСН преимущественно II-III ФК, период наблюдения 21 день) также был доказан кардиопротективный эффект фосфокреатина (n = 508) при режиме применения в виде внутривенной инфузии по 1 г каждые 12 ч в течение всего периода наблюдения по сравнению с контрольной группой лиц (n = 435), принимающих только стандартную терапию ХСН. У пациентов, принимающих фосфокреатин, отмечалось снижение количества приступов стенокардии (p < 0,05) и выраженности одышки (p < 0,01), а также потребность в нитратах (60 и 41% соответственно, p < 0,001) По результатам ЭКГ фосфокреатин способствовал снижению числа случаев регистрации инвертированного зубца Т (26 и 10% соответственно, p < 0,05), депрессии сегмента ST (у 37 и 30% пациентов соответственно, p < 0,05).

Эффективность фосфокреатина была доказана также и в исследованиях, проведенных в России. На отечественном рынке вещество представлено в виде препарата Неотон (производитель «Альфасигма», Италия).

А.А. Симаков и соавт. [38] (n = 105, возраст 48–62 лет) изучали эффективность терапии фосфокреатином у пациентов с ХСН II ФК на фоне ИБС, принимающих в постоянном режиме диуретики, иАПФ, бета-адреноблокаторы, АМКР, статины, дезагреганты и сердечные гликозиды. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа (n = 50) принимала в дополнение к вышеперечисленным ЛС фосфокреатин (препарат Неотон, «Альфасигма», Италия) в суточной дозе 4–8 г в течение 5 дней; 2-я, контрольная (n = 55), – плацебо. При анализе гемодинамических показателей через 1 мес. после проведения терапии было установлено, что прием фосфокреатина ассоциировался со статистически значимым снижением конечных систолического и диастолического объемов, а также увеличением ФВ (с 32,0 ± 2,3 до 39,2 ± 2,1%; p < 0,05) и фракции укорочения ЛЖ (с 17,6 ± 0,9 до 20,0 ± 1,7%; p < 0,05). В контрольной группе гемодинамические показатели за период наблюдения значимо не изменились. Согласно результатам тредмил-теста на фоне терапии экзогенным фосфокреатином статистически значимо возросла максимальная нагрузка (на 11,2%, p < 0,05). Вместе с этим при приеме препарата отмечалась тенденция к снижению концентрации NT-proBNP в плазме крови (на 20,2%) и увеличение дистанции в 6 МХТ. Эти результаты соотносятся с данными нашего клинического случая.

В исследовании В.П. Михина и соавт. [39] (70 пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) и ХСН, средний возраст 55,2 ± 3,6 года) оценивалась эффективность фосфокреатина после его добавления к стандартной терапии в исследуемой когорте в позднем постгоспитальном периоде. Пациенты были рандомизированы в 2 группы по 35 человек. Первая группа дополнительно получала фосфокреатин в режиме внутривенной капельной инфузии по 5 г 2 раза в сутки в течение 3 дней и далее по 2 г 2 раза в сутки на протяжении еще 3 нед. По данным 6 МХТ, преодолеваемая дистанция у пациентов с фосфокреатином увеличилась на 24,3% (p = 0,021) к концу 1-го мес. наблюдения и на 40,0% к концу 2-го (p = 0,023), в контрольной группе результаты были менее выраженными – 12,2 и 30,7% соответственно (p = 0,042 и p = 0,039). По данным ЭхоКГ, прием фосфокреатина способствовал увеличению ФВ ЛЖ с 53,8 ± 2,3 до 60,3 ± 1,6% к концу 2-го мес. наблюдения (p < 0,05), а также улучшению показателей диастолической функции ЛЖ: скорость пика Е увеличилась на 10,7% через 1 мес. наблюдения (p = 0,036) и на 12,6% через 2 мес. (p = 0,032). В контрольной группе статистически значимых изменений не выявлено.

В российском многоцентровом проспективном наблюдательном исследовании BYHEART [40] (n = 842, средний возраст 62,4 ± 12,2) проводилась оценка влияния приема фосфокреатина, в т.ч. в зависимости от суммарной курсовой дозы (<20 г (n = 418) и ⩾20 г (n = 424)), на качество жизни пациентов с ХСН. По результатам исследования после проведенного курса терапии фосфокреатином вне зависимости от дозы пациенты отмечали улучшение самочувствия, снижение выраженности клинической симптоматики, что подтверждается статистически значимым снижением баллов по ШОКС (с 6,97 ± 2,53 до 4,40 ± 1,95, p < 0,05) и Миннесотскому опроснику качества жизни (с 61,52 ± 18,54 до 45,48 ± 17,88, p < 0,05), а также увеличением проходимой дистанции в 6 МХТ (с 276 ± 88 до 333 ± 90, p < 0,05). Как в общей когорте больных, так и в группах с различной дозой фосфокреатина выявлено статистически значимое уменьшение уровня NT-proBNP (с 780 [368; 1 387] 606 [268; 1 155] пг/мл, p < 0,05). Было отмечено также положительное влияние препарата на ремоделирование миокарда ЛЖ, по данным ЭхоКГ, выявлен прирост ФВ ЛЖ с 42,16 ± 6,32 до 44,15 ± 6,18 и 43,97 ± 6,58 (p < 0,05). При этом в группе с высокой дозой фосфокреатина (2,12% против 1,43%) более выражена динамика увеличения ФВ ЛЖ.

В недавно проведенном метаанализе [41] (8 сравнительных рандомизированных исследований, n = 1 075) эффективность применения фосфокреатина оценивалась по таким конечным точкам, как уровень мозгового натрийуретического пептида (Brain Natriuretic Peptide, BNP), ФВ ЛЖ, а также клинические исходы лечения. У пациентов, принимающих фосфокреатин, концентрация BNP была статистически значимо ниже (-34,54; 95% ДИ -58,66; -10,42, p = 0,005). ФВ ЛЖ была также статистически значимо выше в группе фосфокреатина: разница простых средних 6,79; 95% ДИ 5,67–7,92; p < 0,00001; разница стандартизованных средних 0,97; 95% ДИ 0,30–1,64; p = 0,004. При сравнении клинической эффективности терапии фосфокреатином у таких пациентов ОШ положительного исхода лечения после проведенного курса было выше в 2,5 раза (ОШ 2,47; 95% ДИ 1,27–4,81; p = 0,008) в сравнении с использованием только стандартной терапии. Риск негативного исхода также был статистически значимо ниже в группе фосфокреатина (ОР 0,42; 95% ДИ 0,21–0,83; p = 0,01). Авторы пришли к выводу, что эффективность стандартной терапии ХСН с позиций динамики показателей систолической функции левого желудочка и уровня мозгового натрийуретического пептида увеличивается при адъювантном применении фосфокреатина, и данный препарат улучшает шансы благоприятного клинического исхода лечения.

Отдельного упоминания заслуживает профилактика кардиотоксичности у пациентов с онкологическими заболеваниями. На фоне роста заболеваемости и увеличения продолжительности жизни таких пациентов развитие кардиоонкологии приобретает все большую значимость [10]. Основными клиническими проявлениями кардиотоксичности является развитие дисфункции ЛЖ и ХСН. Это обусловлено тем, что химиотерапевтические препараты способствуют активации апоптоза кардиомиоцитов, что в свою очень приводит к ухудшению сократительной функции миокарда [10, 42].

По данным проспективного исследования D.A. Mulrooney [43] было показано, что присутствует увеличение риска развития сердечно-сосудистой патологии после терапии антрациклиновыми антибиотиками, в особенности ХСН (ОШ 5,9, 95% ДИ 3,4–9,6), ИМ (ОШ 5,0, 95% ДИ 3,3–11,9) и патологии клапанного аппарата (ОШ 4,8, 95% ДИ 3,0–7,6).

На сегодняшний день фосфокреатин (Неотон) является единственным препаратом, рекомендованным для профилактики развития кардиотоксичности согласно протоколам клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии [44]. Рекомендуется внутривенный прием препарата в суточной дозировке 2 г ежедневно в течение 7 дней каждого курса химиотерапии.

В.Н. Дербугов и соавт. [45] оценивали эффективность приема фосфокреатина в периоперационном периоде у онкологических больных (n = 136, возраст > 70 лет). Пациенты были разделены на 2 группы, принимающие фосфокреатин (n = 56) и с обычным ведением периоперационного периода (n = 80). Согласно полученным данным, у пациентов с фосфокреатином была статистически значимо ниже частота сердечно-сосудистых осложнений (7,2% против 35%; ОШ = 0,18; 95% ДИ: 0,07–0,49, p = 0,001) и длительность госпитализации.

Вместе с этим стоит отметить, что фосфокреатин также рекомендован к применению у пациентов с ХСН в периоперационном периоде методическими рекомендациями Федерации анестезиологов и реаниматологов России 2020 г. [46]. За счет профилактики нарушения метаболизма кардиомиоцитов препарат способствует снижению риска развития декомпенсации ХСН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая распространенность ХСН, а также неблагоприятный прогноз данных пациентов, несмотря на применение современной рациональной лекарственной терапии, ставят перед медициной задачи усовершенствования подходов к ведению данной когорты. Учитывая патофизиологические механизмы развития сердечной недостаточности, особенности энергетического гомеостаза кардиомиоцитов, одним из наиболее перспективных направлений лечения пациентов является использование адъювантной терапии. Основным препаратом данной группы, обладающим кардиопротективным эффектом, доказанным в большом количестве исследований, является фосфокреатин (препарат Неотон, «Альфасигма», Италия), который обеспечивает поддержание энергетического метаболизма миокарда. По данным клинического наблюдения, фосфокреатин не только способствует улучшению качества жизни и уменьшению выраженности симптоматики, но и улучшает гемодинамические показатели работы сердца, а по результатам исследований также снижает смертность у данных пациентов и благоприятно влияет на прогноз. Таким образом, этот препарат рекомендуется к применению у пациентов с ХСН в качестве комплексной терапии ХСН.

Поступила / Received 25.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 09.07.2024
Принята в печать / Accepted 11.07.2024

Список литературы / References

1. McCullough PA, Philbin EF, Spertus JA, Kaatz S, Sandberg KR, Weaver WD. Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) Study. Confirmation of a heart failure epidemic: findings from the Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) study. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(1):60–69. https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01700-4.
2. Dunlay SM, Roger VL. Understanding the epidemic of heart failure: past, present, and future. *Curr Heart Fail Rep.* 2014;11(4):404–415. https://doi.org/10.1007/s11897-014-0220-x.
3. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res.* 2013;113(6):646–659. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.300268.
4. Поляков ДС, Фомин ИВ, Беленков ЮН, Мареев ВЮ, Агеев ФТ, Артемьева ЕГ и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология.* 2021;61(4):4–14. https://doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1628.
   Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, Mareev VYu, Ageev FT, Artemjeva EG et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya.* 2021;61(4):4–14. (In Russ.) https://doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1628.
5. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(10):e56–e528. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659.
6. Xanthakis V, Enserro DM, Larson MG, Wollert KC, Januzzi JL, Levy D et al. Prevalence, Neurohormonal Correlates, and Prognosis of Heart Failure Stages in the Community. *JACC Heart Fail.* 2016;4(10):808–815. https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.05.001.
7. Goldberg RJ, Spencer FA, Farmer C, Meyer TE, Pezzella S. Incidence and hospital death rates associated with heart failure: a community-wide perspective. *Am J Med.* 2005;118(7):728–734. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.04.013.
8. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;385(9963):117–171. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
9. Фомин ИВ, Беленков ЮН, Мареев ВЮ, Агеев ФТ, Бадин ЮВ, Галявич АС и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации. Данные ЭПОХА-ХСН. *Сердечная недостаточность.* 2006;7(1):4–7. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/pwmman.
   Fomin IV, Belenkov YuN, Mareev VYu, Ageev FT, Badin YuV, Galyavich AS et al. Prevalence of CHF in European part of the Russian Federation: data from EPOCH-CHF. *Serdechnaya Nedostatochnost.* 2006;7(1):4–7. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/pwmman.
10. Moslehi J, Amgalan D, Kitsis RN. Grounding Cardio-Oncology in Basic and Clinical Science. *Circulation.* 2017;136(1):3–5. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.025393.
11. Плохова ЕВ, Дундуа ДП. Основные принципы профилактики и лечения кардиотоксичности на фоне химиотерапии у онкологических пациентов. *Клиническая практика.* 2019;10(1):31–41.
    Plokhova EV, Doundoua DP. Cardiooncology. Basic Principles of Prevention and Treatment of Cardiotoxicity in Cancer Patients. *Journal of Clinical Practice.* 2019;10(1):32–42. (In Russ.) https://doi.org/10.17816/clinpract10130–40.
12. Yeung DF, Boom NK, Guo H, Lee DS, Schultz SE, Tu JV. Trends in the incidence and outcomes of heart failure in Ontario, Canada: 1997 to 2007. *CMAJ.* 2012;184(14):E765-E773. https://doi.org/10.1503/cmaj.111958.
13. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347(18):1397–1402. https://doi.org/10.1056/NEJMoa020265.
14. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, Jacobsen SJ. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA.* 2004;292(3):344–350. https://doi.org/10.1001/jama.292.3.344.
15. Stewart S, MacIntyre K, MacLeod MM, Bailey AE, Capewell S, McMurray JJ. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland, 1990–1996. An epidemic that has reached its peak? *Eur Heart J.* 2001;22(3):209–217. https://doi.org/10.1053/euhj.2000.2291.
16. Lucas C, Johnson W, Hamilton MA, Fonarow GC, Woo MA, Flavell CM et al. Freedom from congestion predicts good survival despite previous class IV symptoms of heart failure. *Am Heart J.* 2000;140(6):840–847. https://doi.org/10.1067/mhj.2000.110933.
17. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325(5):303–310. https://doi.org/10.1056/NEJM199108013250502.
18. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J.* 2007;154(2):260–266. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.01.041.
19. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325(5):303–310. https://doi.org/10.1056/NEJM199108013250502.
20. Терещенко СН, Галявич АС, Агеев ФТ, Арутюнов ГП, Беграмбекова ЮЛ, Беленков ЮН и др. *Хроническая сердечная недостаточность: клинические рекомендации.* 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/156_1.
21. Dimopoulos K, Salukhe TV, Coats AJ, Mayet J, Piepoli M, Francis DP. Meta-analyses of mortality and morbidity effects of an angiotensin receptor blocker in patients with chronic heart failure already receiving an ACE inhibitor (alone or with a beta-blocker). *Int J Cardiol.* 2004;93(2-3):105–111. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2003.10.001.
22. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR et al.; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993–1004. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077.
23. Yamamoto T, Sano M. Deranged Myocardial Fatty Acid Metabolism in Heart Failure. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):996. https://doi.org/10.3390/ijms23020996.
24. Fragasso G. Deranged Cardiac Metabolism and the Pathogenesis of Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2016;2(1):8–13. https://doi.org/10.15420/cfr.2016:5:2.
25. Bessman SP, Geiger PJ. Transport of energy in muscle: the phosphorylcreatine shuttle. *Science.* 1981;211(4481):448–452. https://doi.org/10.1126/science.6450446.
26. Ingwall JS, Weiss RG. Is the failing heart energy starved? On using chemical energy to support cardiac function. *Circ Res.* 2004;95(2):135–145. https://doi.org/10.1161/01.RES.0000137170.41939.d9.
27. Ye Y, Gong G, Ochiai K, Liu J, Zhang J. High-energy phosphate metabolism and creatine kinase in failing hearts: a new porcine model. *Circulation.* 2001;103(11):1570–1576. https://doi.org/10.1161/01.cir.103.11.1570.
28. Pool PE, Spann JFJr, Buccino RA, Sonnenblick EH, Braunwald E. Myocardial high energy phosphate stores in cardiac hypertrophy and heart failure. *Circ Res.* 1967;21(3):365–375. https://doi.org/10.1161/01.RES.21.3.365.
29. Neubauer S. The failing heart – an engine out of fuel. *N Engl J Med.* 2007;356(11):1140–1151. https://doi.org/10.1056/NEJMra063052.
30. Taegtmeyer H, Wilson CR, Razeghi P, Sharma S. Metabolic energetics and genetics in the heart. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1047:208–218. https://doi.org/10.1196/annals.1341.019.
31. Ingwall JS. Energy metabolism in heart failure and remodelling. *Cardiovasc Res.* 2009;81(3):412–419. https://doi.org/10.1093/cvr/cvn301.
32. Beer M, Seyfarth T, Sandstede J, Landschütz W, Lipke C, Köstler H et al. Absolute concentrations of high-energy phosphate metabolites in normal, hypertrophied, and failing human myocardium measured noninvasively with (31) P-SLOOP magnetic resonance spectroscopy. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(7):1267–1274. https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02160-5.
33. Strumia E, Pelliccia F, D'Ambrosio G. Creatine phosphate: pharmacological and clinical perspectives. *Adv Ther.* 2012;29(2):99–123. https://doi.org/10.1007/s12325-011-0091-4.
34. Козлов ИА, Яворовский АГ. Экзогенный фосфокреатин как кардиопротектор в хирургии и интенсивной кардиологии. Аналитический обзор. *Медицинский алфавит.* 2018;1(9):18–27. Режим доступа: https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/565/565.
    Kozlov IA, Yavorovsky AG. Creatine phosphate as cardioprotector in sugery and intensive cardiology. Analytical review. *Medical Alphabet.* 2018;1(9):18–27. (In Russ.) Available at: https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/565/565.
35. Landoni G, Zangrillo A, Lomivorotov VV, Likhvantsev V, Ma J, De Simone F, Fominskiy E. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016;23(4):637–646. https://doi.org/10.1093/icvts/ivw171.
36. Grazioli I, Melzi G, Strumia E. Multicenter controlled study of creatine phosphate in the treatment of heart failure. *Curr Ther Res Clin Exp.* 1992;52(2):271–280. https://doi.org/10.1016/S0011-393X(05)80478-3.
37. Grazioli I, Strumia E. Terapia con creatina fosfato nel paziente con insufficienza cardiac in fase discompenso. *Gital Ric Clin Ter.* 1989;10:39–45.
38. Симаков АА, Поляева ЛВ, Рязанова ЕИ. Пути оптимизации лечения больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2014;7(5):20–23. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/kardiologiya-i-serdechno-sosudistaya-khirurgiya/2014/5/031996-6385201454.
    Simakov AA, Polyayeva LV, Ryazanova EI. Optimization of treatment of chronic heart failure in patients with ischemic heart disease. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya.* 2014;(5):20–23. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/kardiologiya-i-serdechno-sosudistaya-khirurgiya/2014/5/031996-6385201454.
39. Михин ВП, Николенко ТА, Громнацкий НИ. Эффективность креатинфосфата в составе комплексной терапии у больных с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. *Лечебное дело.* 2020;(1):28–33. Режим доступа: https://ru.alfasigma.com/wp-content/uploads/2021/09/Mikhin.pdf.
    Mikhin VP, Nikolenko TA, Gromnatskiy NI. The Efficacy of Creatine Phosphate as Part of Complex Therapy in Patients with Chronic Heart Failure and History of ST-elevation Myocardial Infarction. *Lechebnoe Delo.* 2020;(1):28–33.

(In Russ.) Available at: https://ru.alfasigma.com/wp-content/uploads/2021/09/Mikhin.pdf.
40. Терещенко СН, Черемисина ИА, Сафиуллина АА. Возможности улучшения терапии хронической сердечной недостаточности по результатам многоцентрового наблюдательного исследования BYHEART. *Терапевтический архив.* 2022;94(4):517–523. https://doi.org/10.26442/00403660.2022.04.201450.
Tereshchenko SN, Cheremisina IA, Safiullina AA. The possibilities of improving the treatment of chronic heart failure according to the results of a multicenter observational study BYHEART. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2022;94(4):517–523. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/00403660.2022.04.201450.
41. Мазин ПВ, Хафизьянова РФ, Мазин ВП, Краснова ВВ. Мета-анализ эффективности адъювантного применения фосфокреатина при лечении хронической сердечной недостаточности. *Вятский медицинский вестник.* 2022;4(76):92–99. https://doi.org/10.24412/2220-7880-2022-476-92-99.
Mazin PV, Khafizyanova RF, Mazin VP, Krasnova VV. Meta-analysis of adjuvant phosphocreatine efficacy in treatment of congestive heart failure. *Medical Newsletter of Vyatka.* 2022;4(76):92–99. (In Russ.) https://doi.org/10.24412/2220-7880-2022-476-92-99.
42. Чазова ИЕ, Тюляндин СА, Виценя МВ, Овчинников АГ, Полтавская МГ, Гиляров МЮ и др. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Часть I. *Системные гипертензии.* 2017;14(3):6–20. https://doi.org/10.26442/2075-082X_14.3.6-20.
Chazova IYe, Tyulyandin SA, Vitsenia MV, Ovchinnikov AG, Poltavskaya MG, Gilyarov MYu et al. Clinical Manual for Diagnosis, Prevention and Treatment of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. Part I. *Systemic Hypertension.* 2017;14(3):6–20. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/2075-082X_14.3.6-20.
43. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, Mertens AC, Mitby P, Stovall M et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ.* 2009;339:b4606. https://doi.org/10.1136/bmj.b4606.
44. Давыдов МИ (ред.). *Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии, 2022–2023.* 6-е изд., перераб. и доп. М.: АБВ-пресс; 2022. 310 с.
45. Дербугов ВН, Потапов АЛ, Потиевская ВИ, Хмелевский ЯМ. Применение экзогенного фосфокреатина у пациентов пожилого и старческого возраста, оперируемых по поводу колоректального рака. *Общая реаниматология.* 2017;13(4):38–45. https://doi.org/10.15360/1813-9779-2017-4-38-45.
Derbugov VN, Potapov AL, Potievskaya VI, Khmelevski YaM. Exogenous Phosphocreatine Application in Elderly and Senile Patients Operated for Colorectal Cancer. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2017;13(4):38–45. (In Russ.) https://doi.org/10.15360/1813-9779-2017-4-38-45.
46. Заболотских ИБ, Баутин АЕ, Замятин МН, Лебединский КМ, Потиевская ВИ, Трембач НВ. *Периоперационное ведение пациентов с хронической сердечной недостаточностью: методические рекомендации.* 2020. Режим доступа: https://ru.alfasigma.com/wp-content/uploads/2021/09/Klinicheskie-rekomendatsii-Perioperatsionnoe-vedenie-patsientov-s-HSN.pdf.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков, А.В. Араблинский**
Написание текста – **С.С. Телкова**
Анализ литературы – **С.С. Телкова, О.Д. Остроумова**
Редактирование – **О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков, А.В. Араблинский**
Утверждение окончательного варианта статьи – **О.Д. Остроумова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Olga D. Ostroumova, Alexey I. Kochetkov, Alexander V. Arablinskiy**
Text development – **Svetlana S. Telkova**
Literature review – **Svetlana S. Telkova, Olga D. Ostroumova**
Editing – **Olga D. Ostroumova, Alexey I. Kochetkov, Alexander V. Arablinskiy**
Approval of the final version of the article – **Olga D. Ostroumova**

Согласие пациентов на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., профессор, заведующая 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; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ostroumova.olga@mail.ru
Кочетков Алексей Иванович, к.м.н., доцент, доцент 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; ak_info@list.ru
Телкова Светлана Сергеевна, старший лаборант 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; svetlana.t03@yandex.ru
Араблинский Александр Владимирович, д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии и полиморбидной патологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; заведующий отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения, Городская клиническая больница имени С.П. Боткина; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5; alexar-card@mail.ru

Information about the authors:

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; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ostroumova.olga@mail.ru
Alexey I. Kochetkov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor 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; ak_info@list.ru
Svetlana S. Telkova, Senior Laboratory 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; svetlana.t03@yandex.ru
Alexander V. Arablinskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of Chair of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Head of Department of X-ray Surgical Diagnostic and Treatment Methods, Botkin City Clinical Hospital; 5, 2nd Botkinsky Proezd, Moscow, 125284, Russia; alexar-card@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-368

Клинический случай / Clinical case

Дифференциальный диагноз острого коронарного синдрома без элевации сегмента ST у пациента среднего возраста

А.О. Черников[1,2], https://orcid.org/0009-0000-0492-9878, chernikovtema@mail.ru
В.А. Чернышова[2], https://orcid.org/0000-0002-2256-1840, rusvero@mail.ru
Е.В. Константинова[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0003-4918-3795, katekons@mail.ru
А.А. Великоцкий[2], https://orcid.org/0009-0006-3655-1586, vel_aa@mail.ru
Е.В. Площенков[2], https://orcid.org/0009-0007-4694-6140, Jenya-09@inbox.ru

[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

Острый коронарный синдром (ОКС) представляет собой предварительный диагноз, который в процессе диагностического поиска трансформируется в диагноз «инфаркт миокарда», «нестабильная стенокардия» или в иной диагноз. Если у пациента имеются критерии инфаркта миокарда (согласно четвертому универсальному определению инфаркта миокарда) при наличии стенозирующего атеротромбоза в инфаркт-связанной коронарной артерии, диагностируется инфаркт миокарда 1-го типа или в большинстве оставшихся случаев – инфаркт миокарда 2-го типа. Отдельно выделяют острое повреждение миокарда при ряде состояний. В представленном случае пациент 54 лет, имевший в анамнезе артериальную гипертонию и сахарный диабет, не приверженный лечению и страдающий ожирением, курильщик, госпитализирован с типичными, впервые возникшими стенокардитическими болями в грудной клетке и ишемическим изменениями на ЭКГ по скорой помощи с направительным диагнозом «ОКС без элевации сегмента ST». В процессе обследования диагноз неоднократно менялся: «ОКС без элевации сегмента ST», «ИБС: инфаркт миокарда без элевации сегмента ST», «Инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий (ИМБОКА)», «Кальцинированный аортальный стеноз тяжелой степени. Анемия. Инфаркт миокарда 2-го типа». Особенностью данного случая является дебют высокоградиентного аортального стеноза у мужчины среднего возраста с клинической картиной ОКС и высоким уровнем тропонина в крови. В статье обсуждаются причины, по которым тяжелый аортальный стеноз может манифестировать как инфаркт миокарда с характерным повышением в крови уровня кардиоспецифического тропонина, несмотря на интактные коронарные сосуды. Обсуждается дифференциальная диагностика причины повреждения миокарда, поскольку правильное диагностическое суждение непосредственно определяет стратегию ведения пациента.

Ключевые слова: инфаркт миокарда 2-го типа, острое повреждение миокарда, инфаркт миокарда без обструкции коронарного русла, кальцинированный аортальный стеноз, протезирование аортального клапана

Для цитирования: Черников АО, Чернышова ВА, Константинова ЕВ, Великоцкий АА, Площенков ЕВ. Дифференциальный диагноз острого коронарного синдрома без элевации сегмента ST у пациента среднего возраста. *Медицинский совет*. 2024;18(16):92–100. https://doi.org/10.21518/ms2024-368.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Differential diagnosis of acute coronary syndrome without ST-segment elevation in a middle-aged patient

Artem O. Chernikov[1,2], https://orcid.org/0009-0000-0492-9878, chernikovtema@mail.ru
Veronica A. Chernyshova[2], https://orcid.org/0000-0002-2256-1840, rusvero@mail.ru
Ekaterina V. Konstantinova[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0003-4918-3795, katekons@mail.ru
Anton A. Velikotsky[2], https://orcid.org/0009-0006-3655-1586, vel_aa@mail.ru
Evgeniy V. Ploshchenkov[2], https://orcid.org/0009-0007-4694-6140, Jenya-09@inbox.ru

[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

Acute Coronary Syndrome (ACS) is an initial diagnosis, which is transformed into the diagnosis of "myocardial infarction", "unstable angina" or other diagnosis during the diagnostic process. If a patient meets the criteria for myocardial infarction (according to the Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction), in the presence of atherothrombosis in the infarct-related coronary artery, Type 1 myocardial infarction is diagnosed. In most of the remaining cases Type 2 myocardial infarction is diagnosed. Acute myocardial injury due to various conditions is separately classified. In the presented case, a 54-year-old patient

© Черников АО, Чернышова ВА, Константинова ЕВ, Великоцкий АА, Площенков ЕВ, 2024

with a history of arterial hypertension and diabetes mellitus, not adherent to treatment and suffering from obesity, a smoker, was hospitalized with typical new-onset angina pectoris and ischemic changes on the ECG, by ambulance, with the initial diagnosis of "ACS without ST-segment elevation". The diagnosis changed several times during the examination: "ACS without ST-segment elevation", "CAD: myocardial infarction without ST-segment elevation", "Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA)", "Severe calcified aortic stenosis. Anemia. Type 2 myocardial infarction". The peculiarity of this case is the debut of high-gradient aortic stenosis in a middle-aged man with clinical manifestations of ACS and high blood troponin level. Causes of severe aortic stenosis manifestation as myocardial infarction with elevation of cardiac-specific troponin in the blood, despite intact coronary vessels, are discussed in this article. The differential diagnosis of myocardial injury is discussed, as the correct diagnostic judgment directly determines the patient's management strategy.

Keywords: acute coronary syndrome, type 2 myocardial infarction, acute myocardial injury, myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries, calcified aortic stenosis, aortic valve replacement

For citation: Chernikov AO, Chernyshova VA, Konstantinova EV, Velikotsky AA, Ploshchenkov EV. Differential diagnosis of acute coronary syndrome without ST-segment elevation in a middle-aged patient. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(16):92–100. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-368.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острый коронарный синдром (ОКС), согласно действующим рекомендательным документам, диагностируется тогда, когда у пациента имеются клинические признаки или симптомы, позволяющие подозревать инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию, но когда диагностической информации еще недостаточно для окончательного суждения о наличии участков некроза в миокарде, следовательно, ОКС представляет собой предварительный диагноз, который в процессе диагностического поиска трансформируется в инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию или в иной диагноз [1].

Под маской ОКС могут поступать пациенты с различными заболеваниями, как сердечными, так и некардиальными [2].

В тех случаях когда имеются диагностические критерии инфаркта миокарда, прежде всего повышенный уровень тропонинов крови и характерная динамика их уровня в крови, для врача важна информация о наличии атеротромбоза в инфаркт-связанной коронарной артерии, чтобы диагностировать или исключить инфаркт миокарда 1-го типа, или в большинстве оставшихся случаев диагностировать инфаркт миокарда 2-го типа [3].

Кроме того, в ряде случаев необходимо проводить дифференциальный диагноз между инфарктом миокарда и острым повреждением миокарда. Общим для этих состояний является наличие динамического повышения (или снижения) уровня тропонинов с превышением его концентрации более 99-го перцентиля; отличие – это наличие клинических и инструментальных признаков ишемии миокарда, имеющихся при развитии инфаркта миокарда, или отсутствие этих признаков – при повреждении миокарда [4].

Особую группу составляют пациенты с признаками инфаркта миокарда согласно четвертому универсальному определению инфаркта миокарда, у которых по данным коронароангиографии отсутствует обструктивное поражение коронарных артерий. Инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий (ИМБОКА) – рабочий диагноз, который устанавливается у пациентов с симптомами, указывающими на наличие ОКС, и повышенными значениями сердечных тропонинов в анализе крови, когда по результатам коронарной ангиографии ни в одной крупной коронарной артерии не обнаружен стеноз 50% и более [5, 6]. Термин «ИМБОКА» включает в себя гетерогенную группу патологий, как коронарных, так и некоронарных, в т. ч. некардиальных. Основная цель введения этого термина была связна с тем, что пациенту с диагнозом «ИМБОКА» необходимо проведение дальнейшего обследования для верификации окончательного диагноза и проведения адекватного лечения.

Представляется важной своевременная дифференциальная диагностика причины повреждения миокарда у пациентов, поступающих с диагнозом «ОКС» в лечебные учреждения, поскольку результат непосредственно влияет на тактику ведения пациента.

Группа пациентов с ОКС без элевации сегмента ST, как правило, более обширна и более гетерогенна в сравнении с пациентами с ОКС с элевацией сегмента ST на ЭКГ [7]. Представляем клиническое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент К., 54 года, был доставлен 19.04.2024 по СМП в ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова с диагнозом «Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST». При поступлении предъявлял жалобы на жжение за грудиной, одышку, слабость.

19.04.2024, в день госпитализации, впервые в жизни почувствовал жгучую боль за грудиной длительностью более 20 мин, сопровождающуюся одышкой и общей слабостью. Боль возникла при подъеме по лестнице на 2 лестничных пролета и не проходила в покое. В связи с появлением болей за грудиной вызвал бригаду СМП.

Из анамнеза известно, что пациент последние несколько лет отмечал подъемы артериального давления (АД) с максимальным повышением АД до 150/90 мм рт. ст., по поводу чего эпизодически принимал лозартан 50 мг в сутки; другие лекарственные препараты не принимал. Также несколько лет назад был диагностирован сахарный диабет 2-го типа, но пациент гликемию не контролировал, гипогликемическую терапию не принимал.

В течение последнего месяца, предшествующего госпитализации, отмечал снижение толерантности к физической нагрузке. При ходьбе до 100–200 м стал отмечать общую слабость, одышку. Эти жалобы купировались в покое.

Пациент курит по 1 пачке сигарет в день на протяжении более чем 30 лет. Алкоголем не злоупотребляет.

При осмотре: состояние пациента средней тяжести. Рост 175 см. Масса тела 120 кг. ИМТ 39,2 кг/м^2. Пастозность голеней. При аускультации над легкими определялось везикулярное дыхание, в нижних отделах ослабленное. ЧДД – 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС – 107 в минуту. Выслушивается систолический шум, максимальной громкости во второй точке аускультации. АД – 148/89 мм рт. ст. Живот увеличен в размере, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Симптом поколачивания отрицательный с двух сторон.

Данные ЭКГ представлены на *рис. 1*, на котором видно, что регистрировалась синусовая тахикардия, ЧСС – 108 в минуту. ЭОС отклонена влево. Депрессия сегмента ST (до 2 мм) в отведениях I, aVL, V3-6. Элевация сегмента ST aVR, V1. Признаки гипертрофии миокарда левого желудочка: величина R в aVL 23 мм (> 11 мм) – признак Соколова – Лайона; R aVL + S V3 = 31 мм (⩾ 28 у мужчин) – индекс Корнельского университета (Корнельский индекс); косонисходящая депрессия ST I, aVL,

Имевшиеся изменения ЭКГ указывали на возможное наличие гипертрофии миокарда левого желудочка, а также на возможное наличие субэндокардиальной ишемии миокарда.

При проведении лабораторных исследований уровень тропонина I – 0,2280 мкг/г (N 0,00000–0,0230 мкг/г), эритроциты – 3,09 х 10^{12}/л, лейкоциты – 8,5 х 10^9/л, тромбоциты – 171 х 10^9/л, гемоглобин – 106 г/л (средний объем эритроцитов (MCV) – 100,3 фл, среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (MCHC) – 34,3 пг). В биохимическом анализе крови: уровень аланинаминотрансферазы – 42,2 Ед/л, аспартатаминотрансферазы – 47,3 Ед/л, креатинина – 104,5 мкмоль/л.

Данные рентгенографии органов грудной клетки, выполненной в условиях приемного отделения 19.04.2024: в легких очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Корни легких не расширены, структурны. Диафрагма обычно расположена. Синусы свободны. Тень сердца не расширена. Аорта немного расширена в восходящем отделе, уплотнена.

На основании клинической картины, характера и длительности болевого синдрома, повышения уровня тропонина I пациенту установлен диагноз «ИБС. Острый инфаркт миокарда левого желудочка без элевации сегмента ST от 19.04.2024. Гипертоническая болезнь III стадии, 1-й степени повышения АД, риск ССО 4. Сахарный диабет 2-го типа, индивидуальный целевой уровень АД менее 7,5%. Анемия легкой степени». Риск по шкале GRACE составил 139 балла (средний риск госпитальной летальности) (*табл. 1*).

Пациент К. был направлен в рентгеноперационную для выполнения эндоваскулярной коронароангиографии с возможным стентированием коронарной артерии. Перед исследованием была дана нагрузочная доза ацетилсалициловой кислоты *per os* 250 мг. На серии коронарограмм (*рис. 2*) расположение венечных артерий обычное, контуры ровные, ширина их просвета равномерная. Правый тип коронарного кровоснабжения. Стенозов в левой и правой коронарной артерии не выявлено.

По результатам коронароангиографии, принимая во внимание наличие интактного коронарного русла, диагноз пациента снова был пересмотрен и установлен рабочий диагноз: «Инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий от 19.04.2024», т. к. на этот момент времени у пациента К., несомненно, имелись признаки и симптомы ишемии, значительно повышенный уровень сердечного тропонина и признаки субэндокардиальной ишемии на ЭКГ.

Следующим этапом диагностического поиска было проведение пациенту эхокардиографии, по результатам которой выявлены следующие изменения: фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) (исследование по Simpson

Рисунок 1. ЭКГ пациента К. при поступлении 19.04.2024
Figure 1. Admission ECG of patient K. dated 19 April 2024

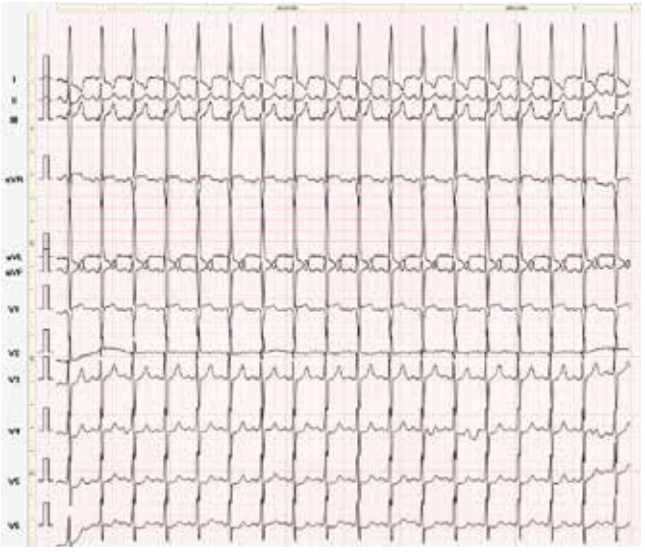


Таблица 1. Стратификация риска пациента К. по шкале GRACE
Table 1. GRACE risk stratification of patient K.

Параметр	Значение параметра у пациента К.
Возраст	54 года
ЧСС	108 уд/мин
Систолическое АД	148 мм рт. ст.
Креатинин	104,5 мкмоль/л
Остановка сердца	Нет
Отклонение сегмента ST	Депрессия сегмента ST до 2 мм в отведениях I, aVL, V4-6
Кардиоспецифический тропонин – оценка в динамике через 6 часов	0,228 – 0,297 мкг/г
Класс СН по Killip	I
GRACE	139 баллов
Риск летальности в больнице	2–5 % – **средний риск**
Риск летальности в течение 6 мес.	>11 % – высокий

biplane) – 53%, конечный диастолический объем ЛЖ – 120 мл, толщина межжелудочковой перегородки – на уровне базальных отделов – 18 мм, на уровне средней трети – 15,0 и верхушки – 12,0 мм (N = 0,6–1,2 см), толщина задней стенки левого желудочка – 1,3 см (N = 0,6–1,2 см), индекс массы миокарда ЛЖ – 146 г/м^2. Признаки тяжелого клапанного аортального стеноза (*рис. 3*). Створки аортального клапана ограничено подвижны, выраженный кальциноз. V 4,75 м/с, максимальный градиент – 90,3 мм рт. ст., средний градиент – 52,6 мм рт. ст., расчетная AVA – 0,8 см^2. Правые камеры сердца без особенностей, легочная гипертензия не выявлена (СДЛА 28 мм рт. ст.).

Диагностирован тяжелый высокоградиентный аортальный стеноз (средний градиент ⩾ 40 мм рт. ст., пиковая скорость ⩾ 4,0 м/с, площадь отверстия клапана ⩽ 1,0 см^2 или ⩽ 0,6 см^2/м^2).

При дополнительном уточнении анамнеза пациент отрицал перенесенную в детстве или юношестве ревматическую лихорадку, хроническую ревматическую болезнь сердца, диагностированные ранее пороки сердца или какую-либо кардиальную патологию.

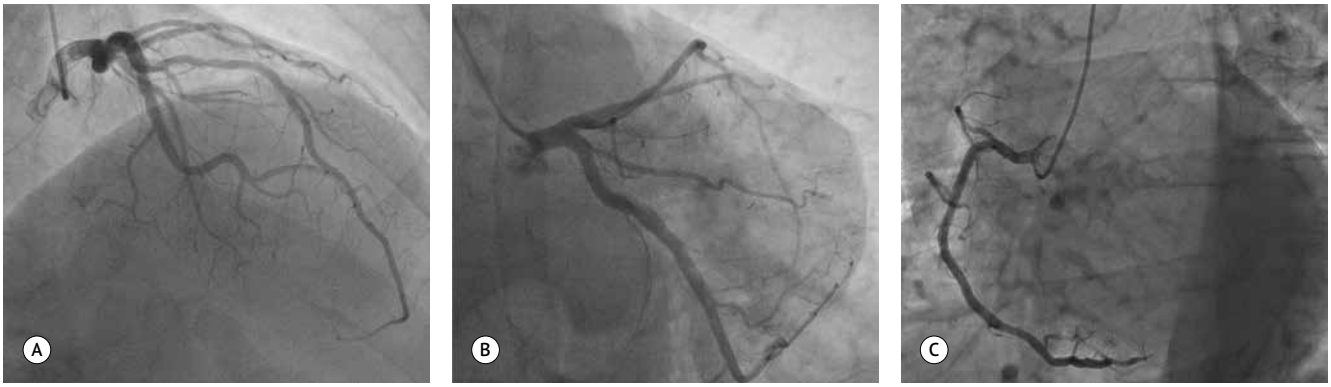
В динамике контроль анализов крови показал, что уровень тропонина I через 6 ч от первого анализа поднялся до 0,2970 мкг/г, т. е. более чем на 20% от уровня при поступлении. Уровень липидов крови составил: холестерин общий – 4,28 мМоль/л, ЛПНП – 2,67 мМоль/л, ЛПВЛ – 0,86 мМоль/л, триглицериды – 1,64 мМоль/л. Был также определен уровень NT-proBNP, который составил 5805 пг/мл.

Таким образом, повышение уровня кардиоспецифического тропонина у пациента расценено в рамках инфаркта миокарда 2-го типа с учетом имеющихся факторов, приводящих к несоответствию потребности и доставки кислорода к миокарду: гипертрофия миокарда ЛЖ, тахикардия, анемия, повышение постнагрузки. В связи с этим клинический диагноз был изменен и выставлен диагноз «Приобретенный порок сердца: кальцинированный аортальный стеноз тяжелой степени тяжести. Инфаркт миокарда 2-го типа от 19.04.2024. ХСН 2А, 3 фк. Гипертоническая болезнь III стадии, 1-й степени повышения АД, риск ССО 4. Сахарный диабет 2-го типа, индивидуальный целевой уровень АД менее 7,5%. Анемия легкой степени. Коронароангиография от 19.04.2024».

У пациента К. аортальный стеноз был симптомным, с высоким трансаортальным градиентом, который имеет крайне неблагоприятный прогноз при отсутствии раннего хирургического лечения [8, 9].

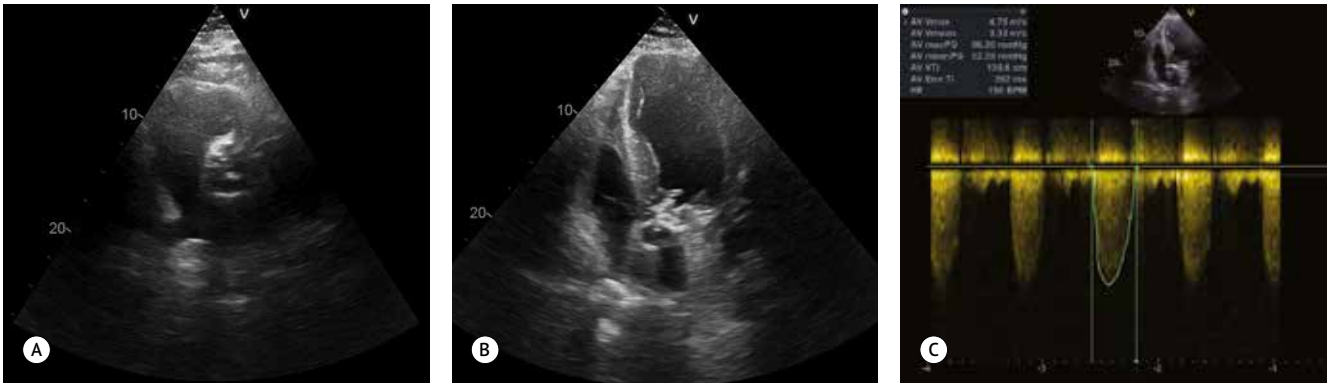
Согласно современным подходам к тактике ведения пациентов с аортальным стенозом, всем больным с симптомным аортальным стенозом рекомендуется скорейшее

Рисунок 2. Коронароангиография левой и правой коронарных артерий пациента К.
Figure 2. Coronary angiography of the left and right coronary arteries of patient K.



A – коронарограмма левой коронарной артерии (краниальная, левая косая проекция)
B – коронарограмма левой коронарной артерии (каудальная, левая косая проекция «паук»)
C – коронарограмма правой коронарной артерии (левая косая проекция)

Рисунок 3. Трансторокальная эхокардиография пациента К.
Figure 3. Transtorocal echocardiography of patient K.



A – парастернальная позиция, по короткой оси на уровне аортального клапана. Кальциноз створок аортального клапана
B – апикальная пятикамерная позиция (выраженный кальциноз аортального клапана)
C – доплерэхокардиография

хирургическое вмешательство [10]. Единственным исключением являются те пациенты, у кого вмешательство прогнозируемо не улучшит качество жизни или выживаемость (из-за тяжелых сопутствующих заболеваний), чего не наблюдалось у нашего пациента.

Учитывая наличие клинических симптомов (одышка, загрудинная боль, снижение толерантности к физической нагрузке) до госпитализации, молодой возраст пациента (<65 лет) с ожидаемой продолжительностью жизни более 20 лет, а также низкий риск в соответствии со шкалами EuroSCORE II[1] 0,92 % (*табл. 2*) и STS[2] 2,57%, пациенту К. была рекомендована консультация кардиохирурга для решения вопроса о хирургическом протезировании аортального клапана.

В течение данной госпитализации, 26.04.2024, в плановом порядке пациенту К. была проведена эзофагогастродуоденоскопия, по результатам которой выявлена эндоскопическая картина диффузного гастрита, наличие хронических эрозий антрального отдела желудка; рубец передней стенки двенадцатиперстной кишки. К терапия добавлены препарат железа и антисекреторный препарат.

На седьмой день госпитализации по стабилизации состояния пациент был выписан домой с рекомендацией скорейшей консультации сердечно-сосудистого хирурга с целью решения вопроса о выполнении протезирования аортального клапана. При выписке была рекомендована следующая терапия: бисопролол 1,25 мг утром, фуросемид 40 мг *per os* утром под контролем веса, диуреза, электролитов крови, дапаглифлозин 10 мг в сутки в обед, омепразол 20 мг на ночь курсами по 2–3 мес., препараты железа. Также рекомендовано определение в анализе крови уровней фолиевой кислоты и витамина B12, выполнение колоноскопии в плановом порядке, наблюдение врачей по месту жительства.

ОБСУЖДЕНИЕ

В универсальном определении инфаркта миокарда, опубликованном в 2007 г., были выделены типы инфаркта миокарда (ИМ) на основе механизмов его развития. Был выделен ИМ 1-го типа, развивающийся вследствие атеротромбоза коронарных артерий, и ИМ 2-го типа – вследствие иных причин острого дисбаланса между потребностью миокарда в кислороде и его поступлением [11]. ИМ 2-го типа чаще протекает по типу ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST). Так, по данным S. Arora et al. за 2018 г., среди пациентов с ИМбпST доля инфаркта миокарда 2-го типа может составлять около 25% [12]. При подозрении на инфаркт миокарда чаще всего предварительным диагнозом является «ОКС».

Анализируя данный случай, можно отметить характерные особенности диагностического поиска у пациента среднего возраста с направительным диагнозом «ОКС без подъема сегмента ST» и определенные характерные черты случая. Прежде всего, это пол и возраст пациента. Сравнительно молодой возраст пациента не характерен

Таблица 2. Оценка риска пациента К. по шкале EuroSCORE II
Table 2. EuroSCORE II risk assessment of patient K.

Параметр	Значение у пациента К.
Возраст	54 года
Пол	Мужской
Нарушение функции почек	Отсутствует
Поражение некоронарных артерий	Нет
Ограничение физической активности	Нет
Кардиохирургические вмешательства в анамнезе	Нет
Хронические заболевания легких	Нет
Острый эндокардит	Нет
Критическое состояние пациента перед операцией	Нет
Сахарный диабет	Да
ХСН фк NYHA	II
Стенокрадия покоя	Нет
Инфаркт миокарда в анамнезе (90 дней)	Да
Легочная гипертензия	Отсутствует
Экстренность оперативного вмешательства	Плановое
Тип вмешательства	Протезирование 1 клапана
Операция на грудной аорте	Нет
Итого: риск смерти после операции в соответствии со шкалой EuroSCORE II	**0,92% – низкий**

для развития дегенеративного кальцинированного аортального стеноза [13]. Мужской пол, возраст и ожирение являются факторами риска развития атеросклеротических заболевания, в частности острых форм ишемической болезни сердца.

Однако в ходе проведенного обследования оказалось, что у пациента К. инфаркт миокарда (согласно последнему 4-му универсальному определению инфаркта миокарда) не являлся инфарктом 1-го типа, т. е. при коронарографии не были обнаружены тромбы и атеросклеротические бляшки, суживающие просвет коронарной артерии [14]. Наличие критериев инфаркта миокарда у пациента с тяжелым аортальным стенозом с гипертрофией миокарда, синусовой тахикардией и анемией позволили диагностировать инфаркт миокарда 2-го типа.

Известно, что пациенты с инфарктом миокарда 2-го типа в среднем, как правило, старше пациентов с инфарктом миокарда 1-го типа, и у них чаще регистрируется коморбидная патология: артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, перенесенный ранее инсульт, хронические заболевания почек, хроническая обструктивная болезнь легких и др. [15, 16].

Кроме того, инфаркт миокарда 2-го типа чаще развивается у женщин. Так, E.S. Spatz et al. в 2015 г. показали, что инфаркт миокарда 2-го типа чаще развивается у женщин в сравнении с мужчинами в молодом возрасте [17].

[1] https://www.euroscore.org/.
[2] https://acsdriskcalc.research.sts.org/.

Другие авторы продемонстрировали, что в пожилом возрасте инфаркт миокарда 2-го типа также в большей степени свойственен женщинам, что объясняется, вероятно, большей коморбидностью, свойственной женщинам, и более длительной продолжительностью их жизни [15, 18].

Можно отметить также, что представленный клинический случай иллюстрирует, что использование сердечных тропонинов, особенно высокочувствительных тропонинов, сопровождается ростом диагностики в реальной клинической практике инфаркта миокарда у пациентов с исходно некоронарной патологией, о чем пишут сейчас многие авторы, в частности наши американские коллеги [19].

Хотя причины, по которым происходит повышение уровня сердечных тропонинов у пациентов с аортальным стенозом, изучаются многие годы, до сих пор нет однозначного ответа на вопрос, почему это происходит [20, 21]. Одной из причин, по-видимому, является наличие гипертрофии миокарда ЛЖ, которая может сопровождаться структурными и функциональными изменениями кардиомиоцитов. Гипертрофия миокарда ЛЖ возникает при наличии аортального стеноза по многим причинам, прежде всего, как адаптивный ответ на напряжение стенок ЛЖ в систолу и в диастолу для достижения компенсации в ответ на повышенную нагрузку на ЛЖ [21, 22]. При выраженной гипертрофии миокарда может происходить дегенерация и гибель кардиомиоцитов, приводящая к повышению кардиоспецифических тропонинов в крови [22, 23]. C.W. Chin et al. показали, что уровень высокочувствительного тропонина I у пациентов с аортальным стенозом взаимосвязан именно с выраженностью гипертрофии миокарда ЛЖ, а также с выраженностью фиброза в миокарде ЛЖ, но не взаимосвязан с площадью аортального отверстия [23].

Ишемия миокарда, особенно субэндокардиальная ишемия, может возникать у пациентов с аортальным стенозом не только вследствие гипертрофии миокарда, но и в ответ на выраженное повышение давления в ЛЖ. В результате развивается микрососудистая дисфункция (для развития которой при данной патологии описаны и другие причины), которая может усугубляться дополнительно при нарастании частоты сердечных сокращений. Тахикардия также сопровождается уменьшением временем диастолического заполнения коронарных артерий [20, 24, 25].

Уменьшение резерва коронарного кровотока усугубляет микрососудистую дисфункцию, субэндокардиальную ишемию, фиброз и некроз кардиомиоцитов [26–28].

Имеются литературные данные, указывающие на прогностическое значение уровня сердечного тропопнина в крови, включая постоперационный период, у пациентов с аортальным стенозом [29].

У пациента К. в начале диагностического поиска был правомочен диагноз «Инфаркт миокарда». Так, согласно четвертому универсальному определению инфаркта миокарда, необходимо хотя бы однократное повышение уровня сердечного тропонина выше 99-го перцентиля верхнего референсного предела в сочетании с симптомами и признаками ишемии миокарда. У пациента имелись такие критерии инфаркта, как клинические симптомы острой ишемии миокарда, новые или предположительно новые ишемические изменения ЭКГ [30]. Кроме того, имелись характерные для развития ИБС факторы риска: курение, гипертония, сахарный диабет, ожирение.

Пациенту К. была проведена коронароангиография, при которой обструктивного поражения коронарных артерий выявлено не было. Формально в этой ситуации (до проведения эхокардиографии) врачи могли использовать термин «инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарного русла (ИМБОКА)».

Ранее российские и зарубежные эксперты отмечали, что внедрение в клиническую практику высокочувствительного сердечного тропонина может привести к тому, что, наряду с повышением выявляемости «истинного» ИМБОКА, может возрасти число случаев использования «ложного» диагноза ИМБОКА [3, 5]. К основным причинам «истинного» ИМБОКА в настоящее время относят: разрыв необструктивной (эксцентрически расположенной) атеросклеротической бляшки с последующим формированием внутрикоронарного атеротромбоза, спазм или спонтанную диссекцию коронарной артерии, микроваскулярную дисфункцию коронарного русла, эмбол или тромб в коронарную артерию [5, 14, 31]. Но в любом случае ИМБОКА – это (в большинстве случаев реальной врачебной практики) не диагноз клинический, а рабочий диагноз, указывающий на необходимость проводить дальнейшее обследование пациента (включая, чаще всего высокотехнологичные методы внутрикоронарной визуализации и/или магнитно-резонансное исследование миокарда).

После того как было проведено обследование пациента К. за первые сутки госпитализации, стало ясно, что у пациента имеется тяжелый высокоградиентный симптомный аортальный стеноз и ИМ 2-го типа, согласно четвертому универсальному определению ИМ. ИМ 2-го типа является вторичным по отношению к ишемии миокарда, возникающей из-за повышенной потребности в кислороде или сниженной его доставки [29]. Причинами дисбаланса между потребностью и доставкой кислорода в миокард в представленном случае являлись не только аортальный стеноз, гипертрофия миокарда ЛЖ и тахикардия, но и анемия.

По данным A. Vincentelli et al., анемия – это довольно частая коморбидная патология для пациентов с аортальным стенозом [32]. В случае пациента К. возможным механизмом развития анемии являлась скрытая кровопотеря по причине наличия хронических эрозий антрального отдела желудка.

Пациенты с аортальным стенозом долго могут оставаться бессимптомными. Однако, как только симптомы появляются, прогноз ухудшается [33, 34]. К классическим симптомам, возникающим при аортальном стенозе, относят: одышку, стенокардию, обмороки [35]. Причем одышка в большинстве случаев возникает раньше других, как было в случае представленного пациента К. [34].

Кроме того, у пациента К. был повышен уровень натрийуретического пептида, что, согласно литературным данным, также ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [36].

Для улучшения прогноза и качества жизни всем пациентам с симптомным аортальным стенозом рекомендуется

скорейшее хирургическое вмешательство [10, 37]. Выбор хирургического метода коррекции пораженного аортального клапана является важным вопросом. В настоящее время доступны два метода хирургической коррекции аортального стеноза: протезирование аортального клапана и транскатетерная имплантация аортального клапана (ТИАК).

В клинических исследованиях PARTNER 3 и Evolut low risk было показано, что ТИАК не уступает хирургическому протезированию аортального клапана у пациентов с низким риском хирургического вмешательства [38, 39]. У каждого метода есть свои преимущества и недостатки. В частности, при ТИАК значимо чаще развитие нарушений атриовентрикулярной проводимости с потребностью в имплантации постоянного ЭКС [40]. Однако в настоящее время недостаточно доказательной базы для рекомендации I и IIa класса в пользу рутинного выбора ТИАК [10, 37].

По современным представлениям, при выборе метода замены аортального клапана рекомендовано опираться на возраст пациента, ожидаемую продолжительность жизни, а также риск смерти после вмешательства, рассчитанный по специальным шкалам, например EuroSCORE II и STS. EuroSCORE II показала лучшую прогностическую ценность для операционной смертности, чем EuroSCORE I, которая значительно переоценила этот риск. Кроме этого, EuroSCORE II показала хорошие результаты по сравнению с оценкой риска STS [41, 42]. Несмотря на это, шкала STS также актуальна. Как показали исследования, она эффективна для определения риска смерти как в ближайшем, так и в отдаленном периодах наблюдения, а также релевантна для прогнозирования риска возникновения осложнений (таких как инсульт, необходимость продленной вентиляции легких, раневые осложнения и др.) [42, 43].

В случае представленного пациента К. показанием к протезированию служит наличие симптомов у пациента с тяжелым высокоградиентным аортальным стенозом, сравнительно молодой возраст, отсутствие тяжелых коморбидных состояний, явно ограничивающих вероятную продолжительность жизни. Окончательное решение в каждом случае принимается командой врачей: кардиологом, хирургом, анестезиологом в тесном взаимодействии с пациентом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тяжелый аортальный стеноз может клинически проявляться как острый коронарный синдром и даже соответствовать диагностическим признакам инфаркта миокарда.

В представленном клиническом случае пациент среднего возраста поступил с ранее не диагностированным тяжелым кальцинированным аортальным стенозом, который дебютировал клинически как инфаркт миокарда.

Пациент поступил с направительным диагнозом врачей скорой помощи «ОКС без подъема сегмента ST», с впервые развившимися болями в грудной клетке, ишемическими изменениями на ЭКГ, значимым повышением уровня кардиоспецифического тропонина. На примере этого случая анализировались изменения суждения о диагнозе в повседневной клинической практике работы врачей интервенционного сосудистого центра: дифференциальная диагностика между инфарктом миокарда 1-го типа, ИМБОКА, ИМ 2-го типа, вторичным повреждением миокарда, что представляется важным для оптимизации тактики ведения пациентов.

Поступила / Received 02.08.2024
Поступила после рецензирования / Revised 27.08.2024
Принята в печать / Accepted 29.08.2024

Список литературы / References

1. Барбараш ОЛ, Дупляков ДВ, Затейщиков ДА, Панченко ЕП, Шахнович РМ, Явелов ИС и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4449. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4449.
Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateischikov DA, Panchenko EP, Shakhnovich RM, Yavelov IS et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4449. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4449.
2. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2024;13(1):55–161. https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuad107.
3. Аверков ОВ, Барбараш ОЛ, Бойцов СА, Васильева ЕЮ, Драпкина ОМ, Галявич АС и др. Дифференцированный подход в диагностике, формулировке диагноза, ведении больных и статистическом учете инфаркта миокарда 2-го типа (согласованная позиция). *Российский кардиологический журнал*. 2019;(6):7–21. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-6-7-21.
Averkov OV, Barbarash OL, Boytsov SA, Vasilieva EYu, Drapkina OM, Galyavich AS et al. Differentiated approach in diagnostics, diagnosis formulation, case management and statistical accounting of type 2 myocardial infarction (Position Paper). Russian *Journal of Cardiology*. 2019;(6):7–21. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-6-7-21.
4. Sandoval Y, Thygesen K. Myocardial infarction type 2 and myocardial injury. *Clin Chem*. 2017;63:101–107. https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.255521.
5. Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, Agewall S, Brilakis ES, Brown TM et al. Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(18):e891–e908. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000670.
6. Шерашов АВ, Шилова АС, Першина ЕС, Щекочихин ДЮ, Свет АВ, Гиляров МЮ. Инфаркт миокарда без признаков обструктивного атеросклероза коронарных артерий. *Кардиология*. 2020;60(3):89–95. https://doi.org/10.18087/cardio.2020.3.n881.
Sherashov AV, Shilova AS, Pershina ES, Shchekochikhin DYu, Svet AV, Gilyarov MYu. Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries. *Kardiologiya*. 2020;60(3):89–95. (In Russ.) https://doi.org/10.18087/cardio.2020.3.n881.
7. Барбараш ОЛ, Кашталап ВВ, Быкова ИС, Эрлих АД. Подходы к диагностике и лечению пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в российских стационарах. Результаты регистра РЕКОРД-3. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2017;32(3):88–94. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2017-32-3-88-94.
Barbarash OI, Kashtalap VV, Bykova IS, Ehrlich AD. Approaches to diagnosis and treatment of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in Russian hospitals. RECORD-3 Registry Data. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2017;32(3):88–94. (In Russ.) https://doi.org/10.29001/2073-8552-2017-32-3-88-94.
8. Braunwald E. On the natural history of severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(5):1018–1020. https://doi.org/10.1016/0735-1097(90)90235-h.
9. Badran AA, Vohra HA, Livesey SA. Unoperated severe aortic stenosis: decision making in an adult UK-based population. *Ann R Coll Surg Engl*. 2012;94(6):416–421. https://doi.org/10.1308/003588412X13171221591817.
10. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022;75(6):524. https://doi.org/10.1016/j.rec.2022.05.006.

11. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2007;116(22):2634–2653. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.187397.
12. Arora S, Strassle PD, Qamar A, Wheeler EN, Levine AL, Misenheimer JA et al. Impact of Type 2 Myocardial Infarction (MI) on Hospital-Level MI Outcomes: Implications for Quality and Public Reporting. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(7):e008661. https://doi.org/10.1161/JAHA.118.008661.
13. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003;24(13):1231–1243. https://doi.org/10.1016/s0195-668x(03)00201-x.
14. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018;138(20):e618–e651. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000617.
15. Stein GY, Herscovici G, Korenfeld R, Matetzky S, Gottlieb S, Alon D et al. Type-II myocardial infarction – patient characteristics, management and outcomes. *PLoS ONE*. 2014;9(1):e84285. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084285.
16. Chapman AR, Shah ASV, Lee KK, Anand A, Francis O, Adamson P et al. Long-Term Outcomes in Patients With Type 2 Myocardial Infarction and Myocardial Injury. *Circulation*. 2018;137(12):1236–1245. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031806.
17. Spatz ES, Curry LA, Masoudi FA, Zhou S, Strait KM, Gross CP et al. The Variation in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young AMI Patients (VIRGO) Classification System: A Taxonomy for Young Women With Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2015;132(18):1710–1718. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016502.
18. Baron T, Hambraeus K, Sundström J, Erlinge D, Jernberg T, Lindahl B. Type 2 myocardial infarction in clinical practice. *Heart*. 2015;101(2):101–106. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306093.
19. Maayah M, Grubman S, Allen S, Ye Z, Park DY, Vemmou E et al. Clinical Interpretation of Serum Troponin in the Era of High-Sensitivity Testing. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(5):503. https://doi.org/10.3390/diagnostics14050503.
20. Stein EJ, Fearon WF, Elmariah S, Kim JB, Kapadia S, Kumbhani DJ et al. Left Ventricular Hypertrophy and Biomarkers of Cardiac Damage and Stress in Aortic Stenosis. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(7):e023466. https://doi.org/10.1161/JAHA.121.023466.
21. Simard L, Côté N, Dagenais F, Mathieu P, Couture C, Trahan S et al. Sex-Related Discordance Between Aortic Valve Calcification and Hemodynamic Severity of Aortic Stenosis: Is Valvular Fibrosis the Explanation? *Circ Res*. 2017;120(4):681–691. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309306.
22. Rader F, Sachdev E, Arsanjani R, Siegel RJ. Left ventricular hypertrophy in valvular aortic stenosis: mechanisms and clinical implications. *Am J Med*. 2015;128(4):344–352. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.10.054.
23. Chin CW, Shah AS, McAllister DA, Joanna Cowell S, Alam S, Langrish JP et al. High-sensitivity troponin I concentrations are a marker of an advanced hypertrophic response and adverse outcomes in patients with aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2014;35(34):2312–2321. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu189.
24. McConkey HZR, Marber M, Chiribiri A, Pibarot P, Redwood SR, Prendergast BD. Coronary Microcirculation in Aortic Stenosis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019;12(8):e007547. https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007547.
25. Zelis JM, Tonino PAL, Pijls NHJ, De Bruyne B, Kirkeeide RL, Gould KL, Johnson NP. Coronary Microcirculation in Aortic Stenosis: Pathophysiology, Invasive Assessment, and Future Directions. *J Interv Cardiol*. 2020;2020:4603169. https://doi.org/10.1155/2020/4603169.
26. Treibel TA, López B, González A, Menacho K, Schofield RS, Ravassa S et al. Reappraising myocardial fibrosis in severe aortic stenosis: an invasive and non-invasive study in 133 patients. *Eur Heart J*. 2018;39(8):699–709. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx353.
27. Steadman CD, Jerosch-Herold M, Grundy B, Rafelt S, Ng LL, Squire IB et al. Determinants and functional significance of myocardial perfusion reserve in severe aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(2):182–189. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2011.09.022.
28. Mahmod M, Chan K, Raman B, Westaby J, Dass S, Petrou M et al. Histological evidence for impaired myocardial perfusion reserve in severe aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(11):2276–2278. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.05.032.
29. Salama A, Ibrahim G, Fikry M, Elsannan MH, Eltahlawi M. Prognostic value of high-sensitive troponin T in patients with severe aortic stenosis undergoing valve replacement surgery. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*. 2024;40(2):142–150. https://doi.org/10.1007/s12055-023-01594-5.
30. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA et al. Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда (2018). *Российский кардиологический журнал*. 2019;(3):107–138. Режим доступа: https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/3259.
Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(3):107–138. (In Russ.) Available at: https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/3259.
31. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio AL et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J*. 2017;38(3):143–153. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw149.
32. Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, Six I, Fabre O, Juthier F et al. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2003;349(4):343–349. https://doi.org/10.1056/NEJMoa022831.
33. Frank S, Johnson A, Ross JJr. Natural history of valvular aortic stenosis. *Br Heart J*. 1973;35(1):41–46. https://doi.org/10.1136/hrt.35.1.41.
34. Kelly TA, Rothbart RM, Cooper CM, Kaiser DL, Smucker ML, Gibson RS. Comparison of outcome of asymptomatic to symptomatic patients older than 20 years of age with valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1988;61(1):123–130. https://doi.org/10.1016/0002-9149(88)91317-3.
35. Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(19):1854–1863. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.093.
36. Lim P, Monin JL, Monchi M, Garot J, Pasquet A, Hittinger L et al. Predictors of outcome in patients with severe aortic stenosis and normal left ventricular function: role of B-type natriuretic peptide. *Eur Heart J*. 2004;25(22):2048–2053. https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.09.033.
37. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;143(5):e35–e71. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000932.
38. BBavry AA. P*lacement of aortic transcatheter valves 3 – PARTNER 3*. American College of Cardiology; 2023. Available at: https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Clinical-Trials/2019/03/15/18/29/PARTNER-3.
39. Kumbhani DJ. *Evolut surgical replacement and transcatheter aortic valve implantation in low risk patients – Evolut Low Risk*. American College of Cardiology; 2023. Available at: https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Clinical-Trials/2019/03/15/18/34/EVOLUT-Low-Risk.
40. Braghiroli J, Kapoor K, Thielhelm TP, Ferreira T, Cohen MG. Transcatheter aortic valve replacement in low risk patients: a review of PARTNER 3 and Evolut low risk trials. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2020;10(1):59–71. https://doi.org/10.21037/cdt.2019.09.12.
41. Ad N, Holmes SD, Patel J, Pritchard G, Shuman DJ, Halpin L. Comparison of EuroSCORE II, Original EuroSCORE, and The Society of Thoracic Surgeons Risk Score in Cardiac Surgery Patients. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(2):573–579. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.01.105.
42. Гайфулин РА, Иванов СВ, Гайфулина ЕН. Стратификация предоперационного риска у больных пожилого возраста в кардиохирургической клинике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(2):2272. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2272.
Gaifullin RA, Ivanov SV, Gaifullina EN. Stratification of preoperative risk in elderly patients in cardiac surgery clinic. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2020;19(2):2272. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2272.
43. O'Brien SM, Feng L, He X, Xian Y, Jacobs JP, Badhwar V et al. The Society of Thoracic Surgeons 2018 Adult Cardiac Surgery Risk Models: Part 2-Statistical Methods and Results. *Ann Thorac Surg*. 2018;105(5):1419–1428. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.03.003.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **А.О. Черников, В.А. Чернышова, Е.В. Константинова**
Концепция и дизайн исследования – **Е.В. Константинова, Е.В. Площенков**
Написание текста – **А.О. Черников, В.А. Чернышова, Е.В. Константинова**
Сбор и обработка материала – **А.О. Черников, В.А. Чернышова, А.А. Великоцкий**
Обзор литературы – **В.А. Чернышова, Е.В. Площенков**
Анализ материала – **А.О. Черников, В.А. Чернышова**
Редактирование – **Е.В. Константинова, Е.В. Площенков**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Е.В. Константинова, А.О. Черников**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Artem O. Chernikov, Veronica A. Chernyshova, Ekaterina V. Konstantinova**
Study concept and design – **Ekaterina V. Konstantinova, Evgeniy V. Ploshchenkov**
Text development – **Artem O. Chernikov, Veronica A. Chernyshova, Ekaterina V. Konstantinova**
Collection and processing of material – **Artem O. Chernikov, Veronica A. Chernyshova, Anton A. Velikotsky**
Literature review – **Veronica A. Chernyshova, Evgeniy V. Ploshchenkov**
Material analysis – **Artem O. Chernikov, Veronica A. Chernyshova**
Editing – **Ekaterina V. Konstantinova, Evgeniy V. Ploshchenkov**
Approval of final version of the article – **Ekaterina V. Konstantinova, Artem O. Chernikov**

Информация об авторах:

Черников Артем Олегович, старший лаборант кафедры интервенционной кардиологии и кардиореабилитации факультета дополнительного профессионального образования Института непрерывного образования и профессионального развития, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач-кардиолог отделения реанимации и интенсивной терапии для больных с острым инфарктом миокарда, Городская клиническая больница №1 имени Н.И. Пирогова; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8; chernikovtema@mail.ru

Чернышова Вероника Александровна, врач-кардиолог, Городская клиническая больница №1 имени Н.И. Пирогова; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8; rusvero@mail.ru

Константинова Екатерина Владимировна, д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии имени акад. А.И. Нестерова лечебного факультета, профессор кафедры интервенционной кардиологии и кардиореабилитации факультета дополнительного профессионального образования Института непрерывного образования и профессионального развития, 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; katekons@mail.ru

Великоцкий Антон Александрович, врач-рентгенхирург, Городская клиническая больница №1 имени Н.И. Пирогова; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8; vel_aa@mail.ru

Площенков Евгений Валерьевич, заведующий отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения, Городская клиническая больница №1 имени Н.И. Пирогова; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8; Jenya-09@inbox.ru

Information about the authors:

Artem O. Chernikov, Senior Laboratory Assistant at the Department of Interventional Cardiology and Cardiac Rehabilitation, Faculty of Additional Professional Education, Institute of Continuing Education and Professional Development, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Cardiologist of the Intensive Care Unit for Patients with Acute Myocardial Infarction, City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov; 8, Lenin Ave., Moscow, 117049, Russia; chernikovtema@mail.ru

Veronica A. Chernyshova, Cardiologist, City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov; 8, Lenin Ave., Moscow, 117049, Russia; rusvero@mail.ru

Ekaterina V. Konstantinova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy Named After Acad. A.I. Nesterov, Faculty of Medicine, Professor of the Department of Interventional Cardiology and Cardiac Rehabilitation, Faculty of Additional Professional Education, Institute of Continuing Education and Professional Development, 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, 117049, Russia; katekons@mail.ru

Anton A. Velikotsky, X-Ray Surgeon, City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov; 8, Lenin Ave., Moscow, 119049, Russia; 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; Jenya-09@inbox.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-391

Оригинальная статья / Original article

Роль физических тренировок в комплексной реабилитации у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа

М.Н. Синькова✉, https://orcid.org/0000-0001-7604-5481, MargoV@inbox.ru
Л.К. Исаков, https://orcid.org/0000-0003-0487-3880, isakovy@inbox.ru
Е.Ю. Плотникова, https://orcid.org/0000-0002-6150-1808, eka-pl@rambler.ru
О.Л. Барбараш, https://orcid.org/0000-0002-4642-3610, olb61@mail.ru
Кемеровский государственный медицинский университет; 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

Резюме
Введение. В настоящее время эффективность кардиореабилитации коморбидных пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с использованием физических тренировок при назначении оптимальной медикаментозной терапии, включающей препараты SGLT2, не изучена.
Цель. Изучить влияние контролируемых физических тренировок на качество жизни (КЖ) и прогноз пациентов с ХСН, коморбидной с сахарным диабетом (СД) 2-го типа на фоне рациональной фармакотерапии.
Материалы и методы. В исследование включены 74 пациента с ХСН на фоне СД 2-го типа, получающих оптимальную медикаментозную терапию, с обязательным приемом препаратов SGLT2. Методом простой рандомизации сформированы 2 группы: «Физические тренировки» (n = 35) – базовая медикаментозная терапия дополнена программой контролируемых физических тренировок, и «Стандартная медикаментозная терапия» (n = 37) – только базовая медикаментозная терапия. Пациентам группы стандартной медикаментозной терапии рекомендованы регулярные аэробные физические нагрузки умеренной интенсивности по 30–60 мин как минимум 5 дней в нед.
Результаты. В группе «Физические тренировки» через 12 мес. зарегистрировано увеличение дистанции по результатам теста 6-мин ходьбы на 39,6% (в среднем 407,2 м), в группе «Стандартная медикаментозная терапия» физическая толерантность возросла на 12,2% (324,5 м) (p = 0,002).
По данным Миннесотского опросника КЖ у больных ХСН получены результаты, характеризующие высокую социальную адаптацию пациентов при проведении у них физических тренировок в сравнении со стандартной патогенетической медикаментозной терапией. Так, показатель КЖ в группе «Физические тренировки» в среднем изменился на 25,2 балла, а в группе «Стандартная медикаментозная терапия» – на 5,7 балла, составив в группе «Физические тренировки» 37,3 ± 5,9, в группе «Стандартная медикаментозная терапия» – 58,2 ± 2,1 (p = 0,001).
Выводы. Физические тренировки у пациентов с ХСН, ассоциированной с СД 2-го типа на фоне оптимальной медикаментозной терапии, приводят к увеличению дистанции по результатам теста 6-минутной ходьбы и способствуют улучшению КЖ.

Ключевые слова: кардиореабилитация, оптимальная медикаментозная терапия, физические тренировки, качество жизни, препараты SGLT2

Для цитирования: Синькова МН, Исаков ЛК, Плотникова ЕЮ, Барбараш ОЛ. Роль физических тренировок в комплексной реабилитации у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет*. 2024;18(16):101–107. https://doi.org/10.21518/ms2024-391.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Role of physical training in cardiac rehabilitation in patients with congestive heart failure and type 2 diabetes mellitus

Margarita N. Sinkova✉, https://orcid.org/0000-0001-7604-5481, MargoV@inbox.ru
Leonid K. Isakov, https://orcid.org/0000-0003-0487-3880, isakovy@inbox.ru
Ekaterina Yu. Plotnikova, https://orcid.org/0000-0002-6150-1808, eka-pl@rambler.ru
Olga L. Barbarash, https://orcid.org/0000-0002-4642-3610, olb61@mail.ru
Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia

Abstract
Introduction. Currently, the effectiveness of cardiac rehabilitation of patients with comorbid CHF using physical training when prescribing optimal drug therapy, including SGLT2 drugs, has not been studied.
Aims. To study the effect of controlled physical training on the quality of life and prognosis of patients with CHF comorbid with type 2 diabetes mellitus against the background of rational pharmacotherapy.
Materials and methods. The study included 74 patients with CHF against the background of type 2 diabetes mellitus, receiving optimal drug therapy, with mandatory intake of SGLT2 drugs. Two groups were formed using the simple randomization method: "Physical training" (n = 35) – basic drug therapy supplemented by a program of controlled physical training and "Standard drug therapy" (n = 37) – only basic drug therapy. Patients in the standard drug therapy group were recommended regular aerobic physical activity of moderate intensity for 30–60 minutes at least 5 days a week.

© Синькова МН, Исаков ЛК, Плотникова ЕЮ, Барбараш ОЛ, 2024

Results. In the Physical Training group, after 12 months, an increase in the distance according to the results of the 6-minute walk test by 39.6% (on average 407.2 meters) was registered, in the Standard Drug Therapy group, physical tolerance increased by 12.2% (324.5 meters) (p = 0.002). According MLHFQ questionnaire in patients with CHF, the results were obtained that characterize the high social adaptation of patients during physical training in comparison with standard pathogenetic drug therapy. Thus, the MLHFQ indicator in the Physical Training group changed by an average of 25.2 points, and in the Standard Drug Therapy group – by 5.7 points, amounting to 37.3 ± 5.9 in the Physical Training group, and 58.2 ± 2.1 in the Standard Drug Therapy group (p = 0.001). **Conclusions.** Physical training in patients with CHF associated with type 2 diabetes mellitus against the background of optimal drug therapy leads to an increase in the distance according to the results of the 6-minute walk test and contributes to an improvement in the quality of life.

Keywords: cardiac rehabilitation, optimal drug therapy, physical training, quality of life, SGLT2 drugs

For citation: Sinkova MN, Isakov LK, Plotnikova EYu, Barbarash OL. Role of physical training in cardiac rehabilitation in patients with congestive heart failure and type 2 diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(16):101–107. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-391.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время во всех регионах Российской Федерации в реальную клиническую практику успешно внедрены и реализуются современные методы лечения пациентов с острыми коронарными синдромами [1–3]. Снижение летальности при острых формах ишемической болезни (ИБС) закономерно сопровождается увеличением доли пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), часто – с тяжелой сопутствующей патологией, в частности – с сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Данный факт является важным с позиции активной разработки новых подходов, направленных на улучшение качества и продолжительности жизни.

Крупные клинические исследования, доказавшие эффективность и безопасность ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера II типа (SGLT2) при лечении пациентов с ХСН во всем диапазоне фракции выброса, с наличием и без СД, расширили возможности лечения и улучшения прогноза и являются стимулом к широкому использованию данной группы препаратов в лечении пациентов с ХСН [4–11]. Физические тренировки являются неотъемлемой составляющей в программе вторичной профилактики пациентов с ХСН [12, 13]. Однако ограничены данные об эффектах сочетанного влияния рациональной фармакотерапии ХСН с использованием препаратов группы SGLT2 и длительных физических тренировок.

В 2020 г. препараты группы SGLT2 – дапаглифлозин, эмпаглифлозин и канаглифлозин – рекомендованы клиническими рекомендациями «Хроническая сердечная недостаточность» для гликемического контроля и снижения риска госпитализаций по поводу сердечной недостаточности в качестве препаратов первой линии [14–16]. В данных рекомендациях и в клинических рекомендациях «Сахарный диабет 2-го типа у взрослых» [15] имеются указания о необходимости физической активности пациентов. Однако рекомендации ограничиваются аэробными физическими упражнениями.

В исследованиях с изучением физических тренировок показано, что тренировки являются достаточно эффективным методом немедикаментозной коррекции кардиометаболических рисков у кардиологических пациентов с коморбидной патологией, включающей симптомы ХСН [17]. Выявлено положительное влияние физических тренировок на качество жизни (КЖ) в программе комплексной кардиореабилитации пациентов [18]. Такое воздействие особенно актуально и экономически оправдано для пациентов с коморбидной патологией – симптомами ХСН на фоне СД, характеризующимися, кроме неблагоприятного прогноза, низким КЖ [19]. В то же время из-за недостаточной доказательной базы, именно этот эффект физических тренировок не указан в клинических рекомендациях «Хроническая сердечная недостаточность» и «Сахарный диабет 2-го типа у взрослых». Другой малоизученный аспект комплексной кардиореабилитации коморбидных пациентов – роль и значение физических тренировок при назначении современной многокомпонентной терапии с доказанной эффективностью, включающей в себя и ингибиторы SGLT2.

Цель – изучение влияния контролируемых физических тренировок на качество жизни и прогноз больных (возраст 49–72 года) ХСН ишемической этиологии, коморбидной с СД 2-го типа на фоне рациональной фармакотерапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 74 пациента с коморбидной патологией (ИБС, перенесенный не ранее чем за 28 дней до включения в исследование Q-образующий инфаркт миокарда с признаками ХСН на фоне СД 2-го типа). Все пациенты получали необходимую базисную терапию в индивидуально подобранных дозировках, в обязательном порядке включавшую прием ИАПФ / БРА / сакубитрила / вальсартана, β-адреноблокатора, антагониста альдостерона и SGLT2. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в проспективном клинически контролируемом исследовании.

Критериями исключения являлись ХСН I или IV ФК по классификации NYHA, отказ пациента от участия в исследовании, возраст пациента старше 75 лет, онкологический процесс любой локализации, СД 1-го типа, тяжелое органическое поражение печени и/или почек, пациенты с указаниями в анамнезе на лекарственную зависимость или постоянное потребление алкоголя, которое может неблагоприятно повлиять на комплаентность пациента в отношении выполнения процедур исследования, наличие клинически значимых изменений лабораторных показателей, свидетельствующих о недиагностированном заболевании

и требующих дополнительного обследования, тяжелые, декомпенсированные и нестабильные соматические заболевания или состояния, которые угрожают жизни пациента или ухудшают прогноз заболевания.

Методом простой рандомизации сформированы 2 группы:

- основная группа «Физические тренировки» (n = 35) – базовая медикаментозная терапия дополнена программой контролируемых физических тренировок;
- контрольная группа «Стандартная медикаментозная терапия» (n = 37) – базовая медикаментозная терапия.

Всем пациентам группы стандартной медикаментозной терапии были рекомендованы регулярные аэробные физические нагрузки умеренной интенсивности по 30–60 мин как минимум 5 дней в нед., в соответствии с клиническими рекомендациями [15]. Средний возраст пациентов первой группы составил 59,4 ± 7,8 года, второй группы – 57,2 ± 7,1 года, соотношение мужчин и женщин в каждой группе значимо не различалось.

Программа физических тренировок в основной группе разрабатывалась индивидуально для каждого пациента. Пациенты выполняли дозированную ходьбу, начиная с 0,5 км в темпе ходьбы 70 шагов в мин до 2–10 км в темпе 100–110 шагов в мин. При этом каждый из пациентов самостоятельно контролировал дистанцию и скорость ходьбы, исходя из своего состояния, отсутствия ангинозных приступов и того факта, что частота сердечных сокращений во время нагрузки должна быть не более 60% от максимальной, определяемой по формуле 220 минус возраст пациента (в годах) [16]. Нагрузка, удовлетворительно переносимая пациентом, считалась безопасной.

Сравнительный анализ клинико-демографических характеристик (*табл. 1*) и медикаментозной терапии (*табл. 2*) исследуемых групп показал, что исходно группы пациентов статистически сопоставимы.

Состояние пациентов оценивали исходно и через 12 мес. от момента включения в исследование.

Конечными точками определены: смерть, обусловленная сердечно-сосудистой патологией, развитие повторного нефатального инфаркта миокарда, прогрессирующая стенокардия, мозговой инсульт, декомпенсация сердечной недостаточности, потребовавшей госпитализации в стационар более чем на 24 ч с введением диуретиков внутривенно.

Развитие любого из вышеуказанных событий у пациентов исследуемых групп за период наблюдения определено как комбинированная конечная точка.

Толерантность к физической нагрузке оценивалась по результатам теста с 6-мин ходьбой.

Для оценки степени компенсации СД 2-го типа оценивался показатель гликемии натощак и уровня гликированного гемоглобина – исходно и через 12 мес. наблюдения. Динамика КЖ пациента оценивалась по шкалам оценки клинического состояния больного с СН: опросник MOS SF-36 и Миннесотский опросник КЖ у больных ХСН (MLHFQ).

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Таблица 1. Основные клинико-демографические показатели пациентов, включенных в исследование

Table 1. Essential clinical and demographic characteristics of patients included in the study

Показатель	Группа «Физические тренировки», n = 35	Группа «Стандартная медикаментозная терапия», n = 37	P
Средний возраст, лет	59,4 ± 7,8	57,2 ± 7,1	0,445
Мужчины / женщины, n (%)	15/20 (42,86/57,14%)	13/24 (35,14/64,86%)	0,283
Инсульт в анамнезе, n (%)	5 (14,28%)	6 (16,21%)	0,459
Фибрилляция предсердий, n (%)	9 (25,71%)	8 (21,62%)	0,447
ХСН II ФК NYHA, n (%)	25 (71,43%)	27 (72,97%)	0,454
ХСН III ФК NYHA, n (%)	10 (28,57%)	10 (27,03%)	0,546
Артериальная гипертензия, n (%)	35 (100%)	36 (97,29%)	0,514
Курение, n (%)	11 (31,42%)	14 (37,83%)	0,252
Индекс массы тела, кг/м^2	27,40 [22,89–32,75]	28,04 [24,89–31,92]	0,190
ФВ ЛЖ по ЭХО-КГ, %	50 [43–62]	48 [42–63]	0,291
АКШ или ЧКВ в анамнезе, n (%)	30 (85,71%)	31 (83,78%)	0,541

Примечание. ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЭХО-КГ – эхокардиография, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2. Медикаментозная терапия пациентов, включенных в исследование

Table 2. Drug therapy of patients included in the study

Препараты	Группа «Физические тренировки», n = 35	Группа «Стандартная медикаментозная терапия», n = 37	P
Антиагреганты, n (%)	35 (100%)	37 (100%)	1,000
ИАПФ / БРА / сакубитрил / вальсартан, n (%)	35 (100%)	37 (100%)	1,000
Антагонисты альдостерона, n (%)	35 (100%)	37 (100%)	1,000
Дапаглифлозин, n (%)	35 (100%)	37 (100%)	1,000
Антикоагулянты, n (%)	9 (25,71%)	8 (21,62%)	0,447
β-адреноблокаторы, n (%)	33 (94,28%)	34 (91,89%)	0,535
Статины, n (%)	34 (97,14%)	37 (100%)	0,435
Антагонисты Са, n (%)	21 (60,0%)	23 (62,16%)	0,221
Диуретики, n (%)	16 (45,71%)	18 (48,64%)	0,323
Сердечные гликозиды, n (%)	4 (11,42%)	4 (10,81%)	0,612
Антиаритмики, n (%)	3 (8,57%)	5 (13,51%)	0,322
Пероральные сахароснижающие препараты, n (%)	30 (85,71%)	30 (81,08%)	0,435
Препараты инсулина	6 (17,14%)	8 (21,62%)	0,339

Примечание. ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Статистический анализ

Обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica 10» (StatSoft, Inc), графическое отображение результатов анализа выполнено в программе «MS Excel 201» (Microsoft Corporation).

Проверка количественных показателей на нормальность распределения проводилась при помощи критерия Колмогорова – Смирнова с коррекцией Лильефорса.

Количественные показатели в случае нормального распределения представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, при несоответствии распределения показателя нормальному распределению – медианой, 25 и 75 процентилем, качественные – в виде частот (процентов).

В случаях соответствия фактического распределения показателя нормальному распределению для оценки различий количественных показателей использовались параметрические критерии: при 2 группах сравнения – t-критерий Стьюдента.

При несоответствии фактического распределения показателя нормальному распределению и/или неоднородности дисперсии в сравниваемых группах использовались непараметрические критерии. Сравнение 2 независимых групп проводилось с помощью критерия Манна – Уитни.

Анализ различий частот в сравниваемых группах проводился критерием Хи-квадрат Пирсона. При количестве наблюдений менее 10 в какой-либо ячейке таблицы сопряженности применялся критерий Йетса.

Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

К концу 12-го мес. наблюдения оценивалось развитие конечных точек, в том числе – комбинированной (*табл. 3*).

Несмотря на имеющуюся к концу периода наблюдения разницу в развитии комбинированной конечной точки в обеих группах, статистически достоверных различий получено не было. Это можно объяснить объемом выборки, продолжительностью наблюдения, а также тем, что все пациенты получали оптимальную многокомпонентную медикаментозную терапию.

В группе «Физические тренировки» через 12 мес. зарегистрировано статистически достоверное увеличение дистанции по результатам теста 6-мин ходьбы на 39,6% (в среднем 407,2 м). В группе «Стандартная медикаментозная терапия» физическая толерантность возросла на 12,2% (324,5 м) (p между группами = 0,002). Такой показатель, как фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), статистически значимых различий между группами не имел. Не отмечено значимых изменений уровня гликированного гемоглобина в обеих группах, несмотря на тенденцию к оптимизации этого показателя в группе «Физические тренировки». Уровень гликемии натощак снизился на 21% в группе «Физические тренировки», тогда как в группе «Стандартная медикаментозная терапия» этот показатель практически не изменился (*табл. 4*).

Оценка качества жизни пациентов проводилась с использованием специализированных опросников MOS SF-36 и MLHFQ (*табл. 5*).

На момент включения в исследование результаты оценки пациента с использованием специализированных опросников не различались.

К концу 12 мес. наблюдения в группе «Физические тренировки» в исследовании осталось 29 пациентов (82,8%). Причины прекращения физических тренировок: развитие

Таблица 3. Частота развития конечных точек в исследуемых группах

Table 3. Endpoint frequencies in the study groups

Конечная точка	Группа «Физические тренировки», n = 35	Группа «Стандартная медикаментозная терапия», n = 37	P
Сердечно-сосудистая смерть, n (%)	2 (5,71%)	3 (8,10%)	0,690
Нефатальный инфаркт миокарда, n (%)	4 (11,42%)	7 (18,91%)	0,378
Прогрессирующая стенокардия, n (%)	10 (28,57%)	11 (29,72%)	0,914
Мозговой инсульт, n (%)	2 (5,71%)	2 (5,40%)	0,648
Декомпенсация сердечной недостаточности, n (%)	8 (22,85%)	13 (35,13%)	0,252
Комбинированная конечная точка, n (%)	14 (40,0)	22 (59,45%)	0,099

Таблица 4. Динамика толерантности к физической нагрузке, фракции выброса левого желудочка и углеводного обмена по данным 12-мес. проспективного наблюдения

Table 4. Changes in exercise tolerance, left ventricular ejection fraction and carbohydrate metabolism according to 12-month prospective observation

Показатель	Группа «Физические тренировки», n = 35		Группа «Стандартная медикаментозная терапия», n = 37		P 1–3	P 2–4
	До лечения	Через 12 мес.	До лечения	Через 12 мес.		
ТШХ, м	291,6 [278,3–304,9]	407,2 [396,1–418,3]	289,3 [278,2–300,4]	324,4 [311,4–337,6]	0,927	0,002
ФВ ЛЖ, %	50 [43–62]	49 [43,1–54,9]	49 [42–63]	44 [37,9–50,1]	0,291	0,692
Гликированный гемоглобин, %	7,9 [7,6–8,2]	7,2 [7,1–7,3]	7,8 [7,5–8,1]	7,9 [7,7–8,1]	0,876	0,056
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	7,3 [7,0–7,6]	5,7 [5,5–5,9]	7,27 [7,0–7,5]	7,1 [6,9–7,3]	0,956	0,001

Примечание. ТШХ – тест 6-мин ходьбы, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

● ***Таблица 5.*** Результаты обследования пациентов с использованием оценочных шкал
● ***Table 5.*** Examination results of patients obtained from the diagnostic tests evaluated with assessment scales

Показатель	Группа «Физические тренировки», n = 35		Группа «Стандартная медикаментозная терапия», n = 37		P 2–4	P 3–5
	До лечения	Через 12 мес.	До лечения	Через 12 мес.		
MOS SF-36, шкала (баллы)						
Физическое здоровье (PF)	38,5 ± 1,9	66,7 ± 3,0	40,4 ± 3,9	49,1 ± 2,4	0,662	0,001
Ролевое функционирование (RP)	30,9 ± 6,1	60,1 ± 8,2	34,8 ± 7,1	39,7 ± 4,8	0,678	0,035
Интенсивность боли (BP)	39,9 ± 1,2	66,4 ± 1,0	40,9 ± 1,6	52,1 ± 3,1	0,618	0,001
Общее здоровье (GH)	33,6 ± 1,1	52,4 ± 1,4	33,9 ± 2,1	38,4 ± 1,9	0,899	0,001
Жизнеспособность (VT)	42,6 ± 1,6	59,1 ± 1,2	40,2 ± 1,7	48,2 ± 1,4	0,307	0,001
Социальное функционирование (SF)	40,1 ± 2,1	64,3 ± 0,7	43,0 ± 2,1	53,5 ± 1,1	0,332	0,001
Эмоциональное функционирование (RE)	51,8 ± 3,0	65,1 ± 0,8	49,8 ± 1,9	55,6 ± 0,4	0,575	0,001
Психическое здоровье (MH)	42,8 ± 3,0	62,9 ± 2,9	43,9 ± 1,9	47,9 ± 3,9	0,757	0,003
Качество жизни, %	44,0 ± 4,8	74,2 ± 6,4	43,2 ± 3,6	52,2 ± 2,9	0,894	0,002
Миннесотский опросник КЖ (баллы)	62,5 ± 7,1	37,3 ± 5,9	63,9 ± 7,0	58,2 ± 2,1	0,888	0,001

конечных точек (в т. ч. фатальной), отсутствие мотивации из-за невозможности достижения видимых результатов. Пациенты, отказавшиеся от проведения физических упражнений, были переведены на стандартную методику медикаментозной терапии и выведены из исследования.

По итогам 12 мес. наблюдения программа комплексной реабилитации больных ХСН показала свою клиническую эффективность.

По результатам анкетирования пациентов с применением опросника MOS SF-36 установлено, что регулярные физические упражнения ассоциировались с улучшением всех ключевых параметров, влияющих на интегральный показатель КЖ, с улучшением на 48,2% в группе «Физические тренировки» и на 20,8% в группе «Стандартная медикаментозная терапия». Разница между этими показателями в группах сравнения достигла порога статистической значимости (74,2 ± 6,4% и 52,2 ± 2,9 %, p = 0,002).

По результатам анкетирования пациентов с использованием Миннесотского опросника КЖ у больных ХСН (MLHFQ) получены результаты, характеризующие высокую социальную адаптацию больных ХСН при проведении у них физических тренировок в сравнении со стандартной патогенетической медикаментозной терапией. Так, показатель КЖ в группе «Физические тренировки» в среднем изменился на 25,2 балла, а в группе «Стандартная медикаментозная терапия» – на 5,7 балла, составив в группе «Физические тренировки» 37,3 ± 5,9, в группе «Стандартная медикаментозная терапия» – 58,2 ± 2,1 (p = 0,001).

ОБСУЖДЕНИЕ

На современном этапе развития медицинской науки достигнуты значительные результаты как в первичной, так и во вторичной профилактике сердечно-сосудистой патологии. Широкое внедрение инвазивных и аппаратных методов лечения острых и хронических форм ИБС, появление новых классов препаратов с доказанной в международных клинических исследованиях эффективностью, таких как ингибиторы PCSK9, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера II типа, а также высокоселективные представители ранее известных групп (эплеренон) привели к значительным изменениям в клинических рекомендациях и вновь актуализировали вопрос оценки эффективности немедикаментозных методов лечения, в первую очередь – физических тренировок, для которых не существует столь убедительной доказательной базы [20–22]. Однако не стоит забывать, что успехи в лечении сердечно-сосудистых заболеваний неизбежно приводят к увеличению количества пациентов на стадии манифестирования признаков ХСН как этапа сердечно-сосудистого континуума [23]. Большая часть доказательной базы на этом этапе основана на результатах исследований пациентов с низкой ФВ ЛЖ. К настоящему времени в когорте пациентов с ХСН, ассоциированной с СД 2-го типа, преобладают пациенты с сохраненной и пониженной ФВ ЛЖ [24–26].

Другой проблемой остается неоптимальная терапия таких пациентов в реальной клинической практике [27]. И, наконец, важной задачей современной медицины должно являться не только увеличение продолжительности жизни пациентов, но и оптимизация ее качества [28–30]. Проведенное нами исследование показало, что в когорте сложных коморбидных пациентов с исходно неблагоприятным прогнозом, с перенесенным ранее ИМ контролируемые физические тренировки на фоне оптимальной медикаментозной терапии эффективно улучшали КЖ. Да, исследование не показало разницы в развитии жестких конечных точек в обеих группах. Однако кроме положительного влияния на интегральный показатель КЖ отмечено улучшение показателя углеводного обмена – снижение уровня гликемии натощак, что свидетельствует о благоприятном влиянии этого легкодоступного и малозатратного метода физической реабилитации.

Таким образом, даже при условии назначения пациентам с ИБС с клиническими проявлениями ХСН после перенесенного ИМ на фоне СД 2-го типа оптимальной современной медикаментозной терапии с применением

ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера II типа выполнение регулярных контролируемых физических тренировок сохраняло свой благоприятный эффект в виде увеличения дистанции 6-мин ходьбы, улучшения показателя КЖ по результатам опросников и оптимизации углеводного обмена в виде снижения уровня гликемии натощак.

ВЫВОДЫ

Полученные данные свидетельствуют о том, что контролируемые физические тренировки у больных ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа и признаками ХСН на фоне современной оптимальной медикаментозной терапии, включающей ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера II типа, ассоциируются с достоверным увеличением дистанции по результатам теста 6-мин ходьбы, способствуют оптимизации уровня гликемии натощак, достоверно улучшают качество жизни по результатам анкетирования с использованием опросников MOS SF-36 и MLHFQ.

Поступила / Received 12.08.2024
Поступила после рецензирования / Revised 06.09.2024
Принята в печать / Accepted 10.09.2024

Список литературы / References

1. Синьков МА, Кочергин НА, Ганюков ВИ. Госпитальные результаты лечения больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST по данным реальной клинической практики. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019;8(1):23–29. https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-1-23-29.
   Sinkov MA, Kochergin NA, Ganyukov VI. Hospital outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome according to clinical practice. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2019;8(1):23–29. (In Russ.) https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-1-23-29.
2. Несова АК, Рябов ВВ. Парадоксы острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST в условиях реальной клинической практики. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(3):5623. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5623.
   Nesova AK, Ryabov VV. Paradoxes of non-ST-segment elevation acute coronary in real-life clinical practice settings. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(3):5623. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5623.
3. Алекян БГ, Бойцов СА, Маношкина ЕМ, Ганюков ВИ. Реваскуляризация миокарда в Российской Федерации при остром коронарном синдроме в 2016–2020 гг. *Кардиология*. 2021;61(12):4–15. https://doi.org/10.18087/cardio.2021.12.n1879.
   Alekyan BG, Boytsov SA, Manoshkina EM, Ganyukov VI. Myocardial revascularization in Russian Federation for acute coronary syndrome in 2016–2020. *Kardiologiya*. 2021;61(12):4–15. (In Russ.) https://doi.org/10.18087/cardio.2021.12.n1879.
4. Синькова МН, Исаков ЛК, Синьков МА, Плотникова ЕЮ, Гуляева ЕН. Новое в реабилитации больных с хронической сердечной недостаточностью, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет*. 2020;(14):40–47. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-14-40-47.
   Sinkova MN, Isakov LK, Sinkov MA, Plotnikova EY, Gulyaeva EN. New approach for the rehabilitation of patients with chronic heart failure associated with type 2 diabetes. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(14):40–47. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-14-40-47.
5. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–2128. https://doi.org/10.1056/NEJMc1600827.
6. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, Fitchett D, Mattheus M, George J et al. Empagliflozin and Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Established Cardiovascular Disease, and Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2018;137(2):119–129. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028268.
7. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644–657. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925.
8. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347–357. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389.
9. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295–2306. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744.
10. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393(10166):31–39. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32590-X.
11. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(11):845–854. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30256-6.
12. Синькова МН, Исаков ЛК, Плотникова ЕЮ, Тарасов НИ. Влияние контролируемых физических тренировок на качество жизни больных хронической сердечной недостаточностью на фоне сахарного диабета 2-го типа. *Дневник Казанской медицинской школы*. 2018;(4):6–11. Режим доступа: https://dnevnik-kmsc.ru/kosmetologiya/item/556-vliyanie-kontroliruemykh-fizicheskikh-trenirovok-na-kachestvo-zhizni-bolnykh-khronicheskoj-serdechnoj-nedostatochnostyu-na-fone-sakharnogo-diabeta-2-go-tipa.
    Sinkova MN, Isakov LK, Plotnikova EYu, Tarasov NI. The effect of controlled physical training on the quality of life of patients with chronic heart failure on the background of type 2 diabetes mellitus. *Dnevnik Kazanskoy Meditsinskoy Shkoly*. 2018;(4):6–11. (In Russ.) Available at: https://dnevnik-kmsc.ru/kosmetologiya/item/556-vliyanie-kontroliruemykh-fizicheskikh-trenirovok-na-kachestvo-zhizni-bolnykh-khronicheskoj-serdechnoj-nedostatochnostyu-na-fone-sakharnogo-diabeta-2-go-tipa.
13. Кобалава ЖД, Ешниязов НБ, Медовщиков ВВ, Хасанова ЭР. Сахарный диабет 2-го типа и сердечная недостаточность: инновационные возможности управления прогнозом. *Кардиология*. 2019;59(4):76–87. https://doi.org/10.18087/cardio.2019.4.10253.
    Kobalava ZhD, Yeshniyazov NV, Medovchshikov VV, Khasanova ER. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: Innovative Possibilities for Management of Prognosis. *Kardiologiya*. 2019;59(4):76–87. (In Russ.) https://doi.org/10.18087/cardio.2019.4.10253.
14. Агеев ФТ, Арутюнов ГП, Беграмбекова ЮЛ, Беленков ЮН, Бойцов СА, Васюк ЮА и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083.
    Ageev FT, Arutyunov GP, Begrambekova YuL, Belenkov YuN, Boytsov SA, Vasyuk YuA et al. Chronic heart failure. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083.
15. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413–1424. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190.
16. Ferreira JP, Zannad F, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. Interplay of mineralocorticoid receptor anta- gonists and empagliflozin in heart failure: EMPEROR-Reduced. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(11):1397–1407. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.044.
17. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Шамхалова МШ, Сухарева ОЮ, Галстян ГР и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. *Сахарный диабет*. 2020;23(2S):4–102. https://doi.org/10.14341/DM12507.
    Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, Shamkhalova MS, Sukhareva OYu, Galstyan GR et al. Diabetes mellitus type 2 in adults. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(2S):4–102. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/DM12507.
18. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413–1424. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190.
19. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995–2008. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303.
20. Синькова МН, Пепеляева ТВ, Исаков ЛК, Тарасов НИ, Тепляков АТ. Отдаленные эффекты влияния омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на течение ишемической болезни сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента st на фоне многососудистого стенозирующего атеросклероза коронарных артерий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):32–37. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-32-37.
    Sinkova MN, Pepelyaeva TV, Isakov LK, Tarasov NI, Teplyakov AT. Long-term effects of omega-3-polyunsaturated fatty acid on the course of ischemic heart disease in patients after ST-elevation mioacardial infarction at the multiple-vessel lesion coronary atherosclerosis. *Cardiovascular Therapy*

and Prevention (Russian Federation). 2014;13(6):32–37. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-32-37.
21. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995–2008. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303.
22. Radhoe SP, Veenis JF, Linssen GCM, van der Lee C, Eurlings LWM, Kragten H et al. Diabetes and treatment of chronic heart failure in a large real-world heart failure population. *ESC Heart Fail.* 2022;9(1):353–362. https://doi.org/10.1002/ehf2.13743.
23. Upadhya B, Kitzman DW. Heart failure with preserved ejection fraction: new approaches to diagnosis and management. *Clin Cardiol.* 2020;43(2):145–155. https://doi.org/10.1002/clc.23321.
24. Витт КН, Кужелева ЕА, Тукиш ОВ, Солдатенко МВ, Кондратьев МЮ, Огуркова ОН и др. Низкоинтенсивное воспаление как проявление коморбидности и фактор неблагоприятного клинического течения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(2):3847. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3847.
Vitt KN, Kuzheleva EA, Tukish OV, Soldatenko MV, Kondratiev MYu, Ogurkova ON et al. Low-intensity inflammation as a manifestation of comorbidity and a factor in the unfavorable clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation).* 2024;23(2):3847. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3847.
25. Акчурин РС, Алекян БГ, Аронов ДМ, Беленков ЮН, Бойцов СА, Болдуева СА и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4076. Режим доступа: https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/viewFile/4076/3082.
Akchurin RS, Alekyan BG, Aronov DM, Belenkov YuN, Boytsov SA, Boldueva SA et al. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4076. (In Russ.) Available at: https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/viewFile/4076/3082.
26. Ларина ВН, Скиба ИК, Ларин ВГ, Михайлусова МП, Скиба АС. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка на фоне сахарного диабета: общие механизмы и возможная тактика терапии. *CardioСоматика.* 2022;13(2):115–123. https://doi.org/10.17816/CS110912.
Larina VN, Skiba IK, Larin VG, Mikhailusova MP, Skiba AS. Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction amidst diabetes mellitus: from general mechanisms to possible therapy tactics. *Cardiosomatics.* 2022;13(2):115–123. (In Russ.) https://doi.org/10.17816/CS110912.
27. Redfield MM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review. *JAMA.* 2023;329(10):827–838. https://doi.org/10.1001/jama.2023.2020.
28. Акопян ЕС. Нагрузки в оздоровительной тренировке взрослых: допустимые величины и способы регулирования. *Наука и спорт: современные тенденции.* 2020;8(1):106–115. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/nagruzki-v-ozdorovitelnoy-trenirovke-vzroslyh-dopustimye-velichiny-i-sposoby-regulirovaniya.
Akopian ES. Training loads in recreational programs for adult people: permissible values and regulation techniques. *Science and sport: current trends.* 2020;8(1):106–115. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/nagruzki-v-ozdorovitelnoy-trenirovke-vzroslyh-dopustimye-velichiny-i-sposoby-regulirovaniya.
29. Манукян МА, Фальковская АЮ, Мордовин ВФ, Рябова ТР, Зюбанова ИВ, Гусакова АМ, Суслова ТЕ. Особенности хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных резистентной артериальной гипертонией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Сахарный диабет.* 2021;24(4):304–314. https://doi.org/10.14341/DM12732.
Manukyan MA, Falkovskaya AY, Mordovin VF, Ryabova TR, Zyubanova IV, Gusakova AM, Suslova TE. Features of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in diabetic patients with resistant hypertension. *Diabetes Mellitus.* 2021;24(4):304–314. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/DM12732.
30. Качнов ВА, Тыренко ВВ, Кольцов АВ, Бологов СГ, Коцоева ОТ. Новый фенотип пациента с сердечной недостаточностью со «сверхнормальной фракцией выброса левого желудочка». *Кардиологический вестник.* 2023;18(3):16–22. https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231803116.
Kachnov VA, Tyrenko VV, Koltsov AV, Bologov SG, Kotsoeva OT. New phenotype of a patient with heart failure and «supra-normal left ventricular ejection fraction». *Russian Cardiology Bulletin.* 2023;18(3):16–22. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231803116.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **М.Н. Синькова, Л.К. Исаков**
Концепция и дизайн исследования – **М.Н. Синькова, О.Л. Барбараш**
Написание текста – **М.Н. Синькова, Л.К. Исаков**
Сбор и обработка материала – **Л.К. Исаков, Е.Ю. Плотникова**
Обзор литературы – **Л.К. Исаков, Е.Ю. Плотникова**
Анализ материала – **М.Н. Синькова, Л.К. Исаков**
Статистическая обработка – **М.Н. Синькова**
Редактирование – **Е.Ю. Плотникова**
Утверждение окончательного варианта статьи –**О.Л. Барбараш**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Margarita N. Sinkova, Leonid K. Isakov**
Study concept and design – **Margarita N. Sinkova, Olga L. Barbarash**
Text development – **Margarita N. Sinkova, Leonid K. Isakov**
Collection and processing of material – **Leonid K. Isakov, Ekaterina Yu. Plotnikova**
Literature review – **Leonid K. Isakov, Ekaterina Yu. Plotnikova**
Material analysis – **Margarita N. Sinkova, Leonid K. Isakov**
Statistical processing – **Margarita N. Sinkova**
Editing – **Ekaterina Yu. Plotnikova**
Approval of the final version of the article – **Olga L. Barbarash**

Информация об авторах:

Синькова Маргарита Николаевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры последипломной подготовки и сестринского дела, Кемеровский государственный медицинский университет; 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; MargoV@inbox.ru
Исаков Леонид Константинович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой последипломной подготовки и сестринского дела, Кемеровский государственный медицинский университет; 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; isakovy@inbox.ru
Плотникова Екатерина Юрьевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры последипломной подготовки и сестринского дела, Кемеровский государственный медицинский университет; 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; eka-pl@rambler.ru
Барбараш Ольга Леонидовна, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Кемеровский государственный медицинский университет; 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; olb61@mail.ru

Information about the authors:

Margarita N. Sinkova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Postgraduate Training and Nursing, Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; MargoV@inbox.ru
Leonid K. Isakov, Cand. Sci. (Med.), Head of Department of Postgraduate Training and Nursing, Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; isakovy@inbox.ru
Ekaterina Yu. Plotnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Postgraduate Training and Nursing, Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; eka-pl@rambler.ru
Olga L. Barbarash, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; olb61@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-384

Обзорная статья / Review article

Оценка фракции выброса и сократительная функция левого желудочка: насколько этот параметр точен?

А.Д. Гвоздева[1], https://orcid.org/0000-0002-5684-9842, gvozdevaannalech@gmail.com
В.Д. Закиев[2]✉, https://orcid.org/0000-0003-4027-3727, zakiev739@gmail.com
С.Р. Гиляревский[2], https://orcid.org/0000-0002-8505-1848, 21sgilarevsky@rambler.ru

[1] Городская клиническая больница имени И.В. Давыдовского; 109240, Россия, Москва, ул. Яузская, д. 11/6

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

Резюме

Оценка фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) относится к важным компонентам диагностики сердечной недостаточности (СН) и принятия решения о тактике лечения пациентов с СН. В клинической практике для оценки систолической функции ЛЖ и ФВ ЛЖ обычно используется эхокардиография, прежде всего в связи с ее простотой и доступностью, однако данный метод имеет ряд ограничений, к которым относят в первую очередь межисследовательскую и внутриисследовательскую вариабельность результатов, зависимость от качества визуализации и др. Результаты исследований, в ходе выполнения которых изучали эффекты применения различных лекарственных средств при СН и сохраненной ФВ ЛЖ, свидетельствовали о различиях эффективности препаратов в зависимости от величины ФВ ЛЖ. Такие результаты позволяют предположить, что препараты базовой терапии СН и сниженной ФВ ЛЖ сохраняют свою эффективность при СН и сохраненной ФВ ЛЖ, если у них имеются признаки нарушения не только диастолической, но и систолической функции. Таким образом, ФВ ЛЖ может быть недостаточно надежным критерием для выбора терапии. В связи с этим очевидна необходимость внедрения в клиническую практику дополнительных маркеров для оценки систолической функции ЛЖ. Целью данного обзора было обсуждение трудностей оценки и клинической интерпретации систолической функции ЛЖ с помощью эхокардиографии и возможностей альтернативных диагностических методов, в частности деформации миокарда (спекл-трекинг-эхокардиография).

Ключевые слова: фракция выброса левого желудочка, хроническая сердечная недостаточность, эхокардиография, спекл-трекинг-эхокардиография, систолическая функция миокарда, глобальная деформация миокарда

Для цитирования: Гвоздева АД, Закиев ВД, Гиляревский СР. Оценка фракции выброса и сократительная функция левого желудочка: насколько этот параметр точен? *Медицинский совет*. 2024;18(16):108–113. https://doi.org/10.21518/ms2024-384.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ejection fraction assessment and left ventricular contractile function: How accurate is this parameter?

Anna D. Gvozdeva[1], https://orcid.org/0000-0002-5684-9842, gvozdevaannalech@gmail.com
Vadim D. Zakiev[2]✉, https://orcid.org/0000-0003-4027-3727, zakiev739@gmail.com
Sergey R. Gilyarevskiy[2], https://orcid.org/0000-0002-8505-1848, 21sgilarevsky@rambler.ru

[1] Davydovsky Moscow City Clinical Hospital; 11/6, Yauzskaya St., Moscow, 109240, Russia

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

Abstract

Evaluation of the left ventricular (LV) ejection fraction (EF) is a key component for diagnosis and treatment of heart failure (HF). Echocardiography is commonly used to assess LV systolic function and LV EF due to its simplicity and availability. However, it has some limitations, including inter- and intra-observer variability, dependence on the quality of visualization, etc. HF trials showed that there are some differences in the HF therapy effectiveness depending on the value of LV EF. These results suggest that basic therapy for HF and reduced LVEF is also effective in HF and preserved LVEF if patients have impairment of not only diastolic but also systolic function. Thus, LVEF may not be a reliable parameter to guide treatment decisions andit is necessary to introduce additional markers into clinical practice to assess LV systolic function. The purpose of this review is to discuss the difficulties of assessing LV systolic function using echocardiography and the possibilities of using alternative diagnostic methods, in particular myocardial deformation (speckle tracking echocardiography).

Keywords: left ventricular ejection fraction, chronic heart failure, echocardiography, speckle-tracking echocardiography, left ventricular systolic function, global myocardial deformation

For citation: Gvozdeva AD, Zakiev VD, Gilyarevskiy SR. Ejection fraction assessment and left ventricular contractile function: How accurate is this parameter? *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(16):108–113. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-384.

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

© Гвоздева АД, Закиев ВД, Гиляревский СР, 2024

ВВЕДЕНИЕ

Сердечная недостаточность (СН) представляет собой сложный клинический синдром, который характеризуется симптомами и признаками, обусловленными структурными или функциональными нарушениями наполнения желудочков и/или выброса крови [1]. Наиболее распространенным и общепринятым показателем, по которому оценивают функцию левого желудочка (ЛЖ), остается фракция выброса (ФВ) ЛЖ. ФВ ЛЖ определяют как часть объема крови, находящегося в левом желудочке в конце диастолы, которая в каждый цикл выбрасывается в аорту, рассчитанную в процентах от конечно-диастолического объема ЛЖ.

Оценка ФВ ЛЖ различными методами относится к важным компонентам диагностики СН и принятия решения о тактике лечения пациентов с СН. В соответствии с современными клиническими рекомендациями ФВ ЛЖ лежит в основе классификации СН: СН со сниженной ФВ (СНснФВ, ФВ ЛЖ менее 40%), СН с умеренно сниженной ФВ (ФВ ЛЖ 40–49%) и СН с сохраненной ФВ (СНсохрФВ, ФВ ЛЖ 50% и более) [1–3]. В настоящее время ряд экспертов предлагают упростить классификации СН в зависимости от ФВ ЛЖ на СН с ФВ ЛЖ меньше 50% и СН с ФВ ЛЖ более 50% [4].

Целью данного обзора было обсуждение трудностей оценки и клинической интерпретации систолической функции ЛЖ с помощью эхокардиографии и возможностей альтернативных диагностических методов, в частности деформации миокарда (спекл-трекинг-эхокардиографии).

ОГРАНИЧЕНИЯ ФРАКЦИИ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА КАК ПАРАМЕТРА СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Известно, что оценка ФВ ЛЖ представляет собой не единственный и далеко не самый чувствительный показатель систолической функции ЛЖ. Кроме того, оценка ФВ ЛЖ имеет ряд ограничений. Во-первых, критерии «нормальной» ФВ ЛЖ варьируют в зависимости от метода исследования, а также от пола пациента [5, 6]. Согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии и Европейского общества сердечно-сосудистой визуализации, нижний порог для «нормальной» ФВ ЛЖ, по данным двухмерной эхокардиографии, составляет 52 и 54% для мужчин и женщин соответственно [7]. При оценке ФВ с помощью трехмерной эхокардиографии пороговое значение для определения нормы несколько ниже и составляет 50 и 53% соответственно, а при оценке с помощью радиоизотопной вентрикулографии – 46% независимо от пола [8]. В связи с этим важно описание точной методологии расчета ФВ ЛЖ в клинических исследованиях при СН. В более ранних исследованиях по оценке эффективности приема бисопролола при СН (исследования CIBIS и CIBIS-II) ФВ ЛЖ рассчитывали с помощью как эхокардиографии (с использованием различных методик), так и радиоизотопных методов [9, 10]. В ряде исследований отсутствовали указания на используемые методы оценки ФВ ЛЖ [11, 12].

В настоящее время в клинической практике для оценки систолической функции ЛЖ и ФВ ЛЖ обычно используется эхокардиография, прежде всего в связи с ее простотой и доступностью. К ограничениям метода относят качество визуализации, от которого зависит точность измерения как в двухмерном, так и трехмерном режиме. Ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких, плохое «ультразвуковое окно» чаще всего становятся причинами неоптимальной визуализации. К ограничениям эхокардиографии также относят наличие вариабельности результатов последовательных исследований, выполненных как разными, так и одним специалистом [13, 14], что особенно важно для пациентов с СН и промежуточными значениями ФВ ЛЖ. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации и Американского общества эхокардиографии, оценка ФВ ЛЖ может проводиться в двухмерном режиме с помощью бипланового метода дисков (по Симпсону) или при наличии технической возможности с помощью трехмерной эхокардиографии [7]. Однако оценка ФВ ЛЖ по методу Симпсона характеризуется лишь умеренной воспроизводимостью, что связано с особенностями получения срезов ЛЖ. Считается, что различие между последовательными измерениями ФВ ЛЖ менее 10% может быть обусловлено вариабельностью и не может указывать на улучшение или ухудшение систолической функции [15]. Трехмерная эхокардиография характеризуется более высокой воспроизводимостью, но существенно зависит от хорошего качества изображения [16].

Следует также отметить, что оценка ФВ ЛЖ не всегда дает верное представление о сократительной функции ЛЖ. Например, при выраженной концентрической гипертрофии ЛЖ или небольшом размере полости ЛЖ систолическая функция ЛЖ и ударный объем снижены, несмотря на нормальную или «сверхнормальную» ФВ ЛЖ [17]. Кроме того, ФВ ЛЖ зависит от условий пред- и постнагрузки на ЛЖ, что можно наблюдать, например, при тяжелой митральной регургитации [18]. Нарушения сердечного ритма также влияют на ФВ ЛЖ: уменьшенный ударный объем при тахикардии или вариабельный интервал R-R при фибрилляции предсердий может привести к недооценке ФВ ЛЖ [18].

РАЗЛИЧИЯ В ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: НЕОБХОДИМОСТЬ ВНЕДРЕНИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ ОЦЕНКИ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Несмотря на все ограничения, оценка систолической функции ЛЖ с помощью ФВ была основным критерием включения в большинство рандомизированных клинических исследований, изучавших различные виды вмешательств у пациентов с СН. Исторически эффективность применения препаратов, относящихся к базовой терапии СНснФВ (b-блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, сакубитрил/валсартан и антагонисты минералокортикоидных рецепторов), была доказана в ходе выполнения рандомизированных клинических

исследований (РКИ), в которые включали пациентов с ФВ ЛЖ менее 40%. Выбор такого критерия включения был обусловлен не столько представлениями об определенной точке разделения для ФВ ЛЖ, которая указывает на наличие систолической дисфункции, сколько результатами расчета статистической мощности исследований, т. к. включение пациентов с менее благоприятным прогнозом (при более низкой ФВ ЛЖ) повышало вероятность достижения статистически значимых различий между группами по основному показателю при меньшей выборке [19]. В дальнейшем такой подход затруднил интерпретацию полученных результатов исследований, в которые были включены пациенты с СНсохрФВ [20]. Например, в исследовании CHARM-PRESERVED прием кандесартана не был эффективен по данным анализа, включавшего всех пациентов в целом, но сопровождался снижением риска развития исходов, включенных в основной показатель, в подгруппе пациентов с ФВ ЛЖ в диапазоне от 40 до 49% [21]. Результаты исследования PARAGON-HF по оценке эффективности применения сакубитрила/валсартана в целом указывали на отсутствие статистически значимого влияния на основной комбинированный показатель частоты развития таких неблагоприятных клинических исходов, как смерть от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и частота госпитализаций по поводу утяжеления СН, по сравнению с валсартаном у пациентов с СН с ФВ более 45% (отношение частот 0,87 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) от 0,75 до 1,01; p = 0,06). Однако в ходе выполнения вторичного анализа данных об участниках исследования предположили о преимуществе приема сакубитрила/валсартана у пациентов с ФВ ЛЖ, которая была меньше ее медианы, т. е. 57%, а также в подгруппе женщин [22]. По данным анализа данных об участниках исследования EMPEROR-PRESERVED, прием эмпаглифлозина по сравнению с плацебо в целом был эффективен по влиянию на основной показатель, но в подгруппе пациентов с ФВ ЛЖ 60% и более статистически значимой эффективности не было отмечено, а в группе пациентов с ФВ в диапазоне от 50 до 59% преимущества имели лишь пограничную статистическую значимость (отношение риска 0,80 при 95% ДИ от 0,64 до 0,99) [23]. В то же время результаты анализа данных об участниках исследования DELIVER позволяли предположить, что прием дапаглифлозина статистически значимо не снижал основной показатель при ФВ 49% или менее (отношение риска 0,87 при 95% ДИ от 0,72 до 1,04) и был эффективен в подгруппах с ФВ в диапазоне от 50 до 59% и с ФВ ЛЖ 60% или более [24]. Впрочем, следует отметить, что результаты анализа в подгруппах могут быть случайными и служат лишь основанием для выдвижения гипотезы.

Значение ФВ ЛЖ 50% как точка разделения для установления СН со сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ основано на данных 7 крупных популяционных исследований, выполненных в США с использованием эхокардиографии. В такие исследования включали пациентов без артериальной гипертензии, сахарного диабета, ожирения (индекс массы тела более 30 кг/м^2), хронической болезни почек. Средняя ФВ ЛЖ в этой популяции вне зависимости от возраста, расовой принадлежности и роста/массы тела составила 62% (95%-ный ДИ 52–72%) для мужчин и 64% (95%-ный ДИ 54–74%) для женщин. Принимая во внимание 95%-ный ДИ, ФВ ЛЖ меньше 50% является гарантированно сниженной. При этом, по данным ряда исследований, увеличение смертности начинается и при более высоких значениях ФВ ЛЖ [25].

Эти данные и результаты анализов РКИ позволяют предположить, что лекарственные препараты, которые показали свою эффективность в исследованиях среди пациентов с СНсохрФВ, были эффективны среди пациентов с систолической дисфункцией (что было продемонстрировано в ряде крупных исследований среди пациентов с СНснФВ), несмотря на то, что ФВ ЛЖ у этих пациентов была более 50%. В связи с этим, а также тем фактом, что правильная оценка ФВ ЛЖ бывает затруднена, возникают сомнения в том, что ФВ ЛЖ может быть достаточно чувствительным и надежным критерием систолической дисфункции ЛЖ. Таким образом, очевидна необходимость внедрения в клиническую практику использования дополнительных маркеров для оценки систолической функции ЛЖ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА С ПОМОЩЬЮ ЭХОКАРДИОГРАФИИ

В качестве альтернативного метода оценки систолической функции ЛЖ возможно определение ударного объема и сердечного выброса с помощью допплеровского режима. Полученные с помощью таких методов данные имеют статистически значимую связь с гемодинамическими показателями пациентов, госпитализированных в отделения интенсивной терапии, однако обоснованность их использования не изучена при ХСН. Имеются данные о том, что показатель скорости систолической экскурсии кольца митрального клапана (s') может считаться независимым прогностическим фактором при ХСН. К другим, хотя и менее изученным показателям систолической функции относят Tei-индекс и показатель dP/dT при наличии митральной регургитации [26].

В настоящее время для оценки систолической функции все чаще используют определение деформации миокарда с помощью спекл-трекинг-эхокардиографии (Speckle-tracking Echocardiography), которая позволяет количественно оценить изменение длины/толщины сегментов миокарда в продольном, радиальном и циркулярном направлениях [27]. Оценка параметров деформации является перспективным направлением, имеющим ряд важных преимуществ по сравнению с ФВ ЛЖ. К примеру, снижение укорочения продольных мышечных волокон (расположенных в субэндокардиальных слоях ЛЖ, наиболее чувствительных к ишемии) может служить более чувствительным маркером нарушения систолической функции при сохранной ФВ ЛЖ. Снижение скорости деформации также является чувствительным маркером систолической дисфункции, не учитываемым при оценке ФВ ЛЖ, но учитываемым при спекл-трекинге. Кроме того, изменение геометрии ЛЖ, в частности увеличение толщины стенок или уменьшение диаметра ЛЖ,

способствует сохранению ФВ на фоне снижения как продольной, так и циркулярной деформации [17].

Глобальная продольная деформация миокарда – более чувствительный параметр, свидетельствующий о систолической дисфункции ЛЖ.

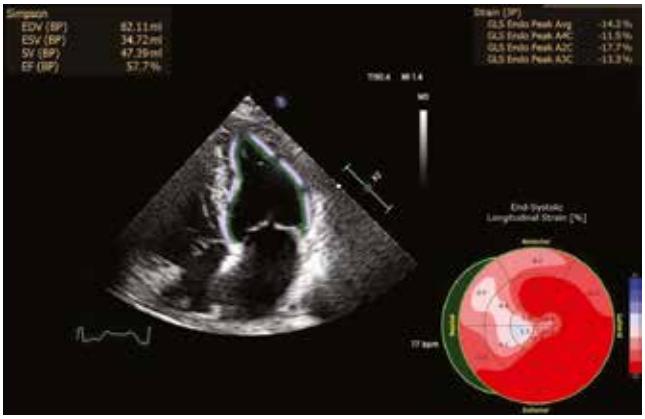
Наибольшая доказательная база получена для показателя глобальной продольной деформации миокарда ЛЖ (Global Longitudinal Strain – GLS), которая отражает среднюю степень систолического укорочения ЛЖ. Установлено, что GLS имеет большую чувствительность и воспроизводимость при оценке систолической функции ЛЖ по сравнению с оценкой ФВ ЛЖ с помощью эхокардиографии [28].

При СН нарушение GLS предоставляет дополнительную прогностическую информацию независимо от ФВ ЛЖ как при СНсохрФВ, так и СНснФВ [29, 30]. Результаты метаанализа, включавшего 5 721 участника из 16 клинических исследований, у которых были различные сердечно-сосудистые заболевания, позволяют предположить, что показатель GLS может быть более сильным прогностическим фактором по сравнению с ФВ ЛЖ. Можно предположить, что наибольшая прогностическая ценность GLS будет у пациентов с относительно сохраненной ФВ ЛЖ [31].

Оценка GLS играет важную роль для выявления субклинической дисфункции ЛЖ, т. е. в отсутствие клинических проявлений СН и при нормальной ФВ ЛЖ. Были получены данные о том, что у пациентов с дисфункцией ЛЖ, обусловленной противоопухолевой терапией, нарушение GLS предшествует снижению ФВ ЛЖ [32, 33]. Оценка GLS внесена в клинические рекомендации по наблюдению за развитием кардиотоксичных эффектов противоопухолевых препаратов. В таких случаях снижение GLS более чем на 15% считается критерием развития дисфункции ЛЖ [34]. Однако до сих пор неясно, имеет ли преимущество раннее назначение терапии, направленной на профилактику развития дисфункции ЛЖ, на основании данных об изолированном снижении GLS по сравнению с тактикой, основанной на результатах стандартной оценки ФВ ЛЖ по влиянию на риск развития неблагоприятных исходов. Например, в исследовании SUCCOUR с участием пациентов, получавших потенциально кардиотоксичную химиотерапию антрациклинами, оценивалась эффективность применения профилактической терапии на основании данных о снижении GLS или ФВ ЛЖ по сравнению со стандартной практикой. Результаты этого исследования свидетельствовали об отсутствии различий между группами по динамике ФВ ЛЖ [35].

Имеются также данные о том, что снижение GLS отмечалось у лиц с повышенным риском развития СН и могло рассматриваться как признак субклинической систолической дисфункции ЛЖ. Кроме того, были получены данные о том, что у пациентов с АГ снижение GLS может выявляться независимо от выраженности гипертрофии и диастолической дисфункции ЛЖ [36]. Нарушение GLS наблюдалось более чем у половины бессимптомных пациентов с сахарным диабетом и было независимо связано с неблагоприятными исходами [37]. У пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) и сохраненной ФВ ЛЖ снижение GLS имело статистически значимую связь с выраженностью фиброза миокарда по данным МРТ с контрастированием [38]. В ходе выполнения нескольких исследований была установлена прогностическая значимость показателя GLS при ГКМП [39], а также амилоидозе сердца, несмотря на сохраненную ФВ ЛЖ [40]. По данным вторичного анализа данных об участниках исследования PARAMOUNT, у пациентов с СНсохрФВ по сравнению с пациентами, не имеющими СН, отмечалось значимое снижение продольной, а также циркулярной деформации ЛЖ [41]. Результаты анализа данных об участниках исследования RELAX свидетельствуют о том, что нарушение GLS выявляется у 65% пациентов с СНсохрФВ [42]. По данным ретроспективного исследования, выполненного A. Brann, в которое было включено 311 пациентов с СНсохрФВ, у 59% пациентов регистрировалось нарушение GLS. В подгруппе пациентов с нарушенным GLS отмечена более высокая частота развития таких исходов, включенных в основной комбинированный показатель смертности от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, как частота госпитализации по поводу утяжеления СН и снижение ФВ ЛЖ до уровня менее 40% [43]. По данным метаанализа исследований, в который в целом было включено 2 284 пациента с СНсохрФВ, нарушение GLS выявляли в среднем у 65,4% пациентов, в то время как с бессимптомными пациентами такая частота составляла в среднем только 13%. Более того, результаты двух наиболее крупных многоцентровых исследований, включенных в метаанализ, свидетельствовали о прогностической значимости сниженной GLS (отношение риска смерти от осложнений ССЗ достигало 2,14 (при 95%-ном ДИ от 1,26 до 3,66) [44]. На *рисунке* представлен пример из реальной клинической практики авторов несоответствия значения ФВ ЛЖ при снижении GLS по данным спекл-трекинг-эхокардиографии. Такие результаты позволяют говорить о самостоятельной прогностической значимости показателя GLS, а также подчеркивают необходимость проведения исследований для оценки эффективности применения терапии для лечения СН у пациентов с СНсохрФВ и нарушенной GLS.

● ***Рисунок.*** Значения ФВ ЛЖ (слева) и глобальной продольной деформации ЛЖ (справа) у пациента с гипертрофической кардиомиопатией (из архива Гвоздевой А.Д.)
● ***Figure.*** LVEF (left) and LV global longitudinal strain (right) values in a patient with hypertrophic cardiomyopathy (from the archive of Gvozdeva A.D.)



EDV – конечно-диастолический объем ЛЖ, BP – бипланový метод дисков Симпсона, ESV – конечно-диастолический объем ЛЖ, SV – ударный объем ЛЖ, EF – фракция выброса ЛЖ, GLSAvg – средняя глобальная продольная деформация ЛЖ. Диаграмма внизу справа отражает значения пиковой продольной систолической деформации 17 сегментов ЛЖ

Таким образом, накоплена информация о том, что у многих пациентов с нормальной или близкой к нормальной ФВ ЛЖ, включая пациентов с СНсохрФВ, на самом деле имеются признаки систолической дисфункции ЛЖ, что влияет на клиническое течение заболевания и эффективность терапии. Тем не менее следует признать, что спекл-трекинг-эхокардиография имеет свои ограничения. Несмотря на высокую воспроизводимость, точность оценки GLS по-прежнему зависит от хорошего качества визуализации, а также может снижаться при вариабельности ритма сердца [18]. Кроме того, необходима правильная идентификация фаз сердечного цикла, включая момент окончания систолы. Хотя различия между производителями аппаратов в измерениях деформации заметно уменьшились после опубликования согласительного документа Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации и Американского общества эхокардиографии, сравнение между группами пациентов и наблюдение за динамикой GLS рекомендовано выполнять с помощью одного и того же оборудования [18, 45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До настоящего времени ФВ ЛЖ используется в качестве основного показателя систолической функции ЛЖ и, по-видимому, будет продолжать играть важную роль в будущем, по крайней мере до тех пор, пока критерии включения пациентов в исследования терапии для лечения СН будут основываться на определенной ФВ ЛЖ. Соответственно, уровень доказательности определенных подходов терапии в клинических рекомендациях будет определяться тем, у пациентов с какой ФВ ЛЖ были получены соответствующие доказательства. Тем не менее ограничения ФВ ЛЖ как маркера систолической дисфункции становятся основанием для поиска более надежных методов ее оценки.

Таким образом, использование более чувствительных методов оценки систолической дисфункции ЛЖ, в первую очередь оценка деформации миокарда, может быть полезно, особенно при пограничных значениях ФВ ЛЖ. Вместе с тем для изменения критериев оценки систолической функции ЛЖ для определения тактики лекарственной терапии необходимо проведение соответствующих рандомизированных клинических исследований с использованием GLS, а не ФВ ЛЖ в качестве основного критерия включения. Однако такие исследования для уже применяющейся терапии вряд ли когда-нибудь будут выполнены.

Приведенный пример демонстрирует различия в оценке систолической функции ЛЖ разными методами: несмотря на сохранную ФВ ЛЖ, ударный объем ЛЖ у пациента снижен. С помощью методики спекл-трекинга выявлено нарушение продольной систолической деформации гипертрофированного миокарда ЛЖ.

Поступила / Received 20.07.2024
Поступила после рецензирования / Revised 05.08.2024
Принята в печать / Accepted 06.08.2024

Список литературы / References

1. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895–e1032. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–3726. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368.
3. Агеев ФТ, Арутюнов ГП, Беграмбекова ЮЛ, Беленков ЮН, Бойцов СА, Васюк ЮА и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4083. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083.
Ageev FT, Arutyunov GP, Begrambekova YuL, Belenkov YuN, Boytsov SA, Vasyuk YuA et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083.
4. Dimond MG, Ibrahim NE, Fiuzat M, McMurray JJV, Lindenfeld J, Ahmad T et al. Left Ventricular Ejection Fraction and the Future of Heart Failure Phenotyping. *JACC Heart Fail*. 2024;12(3):451–460. https://doi.org/10.1016/j.jchf.2023.11.005.
5. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(12):1301–1310. https://doi.org/10.1093/ehjci/jex244.
6. Poppe KK, Doughty RN, Gardin JM, Hobbs FDR, McMurray JJV, Nagueh SF et al. Ethnic-Specific Normative Reference Values for Echocardiographic LA and LV Size, LV Mass, and Systolic Function: The EchoNoRMAL Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(6):656–665. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.02.014.
7. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo 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.e14. https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003.
8. Marwick TH. Ejection Fraction Pros and Cons: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(19):2360–2379. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.2162.
9. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation*. 1994;90(4):1765–1773. https://doi.org/10.1161/01.cir.90.4.1765.
10. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9146):9–13. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10023943.
11. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353(9169):2001–2007. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10376614.
12. Swedberg K, Pfeffer M, Granger C, Held P, McMurray J, Ohlin G et al. Candesartan in heart failure – assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM): rationale and design. *J Card Fail*. 1999;5(3):276–282. https://doi.org/10.1016/s1071-9164(99)90013-1.
13. Otterstad JE, Froeland G, St John Sutton M, Holme I. Accuracy and reproducibility of biplane two-dimensional echocardiographic measurements of left ventricular dimensions and function. *Eur Heart J*. 1997;18(3):507–513. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015273.
14. Wood PW, Choy JB, Nanda NC, Becher H. Left ventricular ejection fraction and volumes: it depends on the imaging method. *Echocardiography*. 2014;31(1):87–100. https://doi.org/10.1111/echo.12331.
15. Lenell J, Lindahl B, Karlsson P, Batra G, Erlinge D, Jernberg T et al. Reliability of estimating left ventricular ejection fraction in clinical routine: a validation study of the SWEDEHEART registry. *Clin Res Cardiol*. 2023;112(1):68–74. https://doi.org/10.1007/s00392-022-02031-0.
16. Lyng Lindgren F, Tayal B, Bundgaard Ringgren K, Ascanius Jacobsen P, Hay Kragholm K, Zaremba T et al. The variability of 2D and 3D transthoracic echocardiography applied in a general population: Intermodality, inter- and intraobserver variability. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2022;38(10):2177–2190. https://doi.org/10.1007/s10554-022-02618-8.
17. Stokke TM, Hasselberg NE, Smedsrud MK, Sarvari SI, Haugaa KH, Smiseth OA et al. Geometry as a Confounder When Assessing Ventricular Systolic Function: Comparison Between Ejection Fraction and Strain. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(8):942–954. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.06.046.
18. 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.
19. De Keulenaer GW, Brutsaert DL. Systolic and diastolic heart failure are overlapping phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation*. 2011;123(18):1996–2005. https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.981431.
20. Закиев ВД, Воробьева НМ, Малая ИП, Гвоздева АД, Ткачева ОН. Бета-адреноблокаторы при хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса левого желудочка: возможен ли депрескрайбинг? *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2023;19(6):607–613. https://doi.org/10.20996/1819-6446-2023-2987.
Zakiev VD, Vorobyeva NM, Malaya IP, Gvozdeva AD, Tkacheva ON. Beta-blockers in chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: is deprescribing possible? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(6):607–613. (In Russ.) https://doi.org/10.20996/1819-6446-2023-2987.

21. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362(9386):777–781. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14285-7.
22. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP et al. PARAGON-HF Investigators and Committees. 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.
23. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M et al. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451–1461. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038.
24. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1089–1098. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286.
25. Агеев ФТ, Овчинников АГ, Агеева СФ, Мареев ВЮ. Что такое «нормальная фракция выброса левого желудочка» и ее связь с патогенезом и эффективностью лечения сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2023;63(6):69–74. https://doi.org/10.18087/cardio.2023.6.n2404.
Ageev FT, Ovchinnikov AG, Ageeva SF, Mareev VY. What is "normal left ventricular ejection fraction" and its relationship with the pathogenesis and effectiveness of the treatment of heart failure. *Kardiologiya*. 2023;63(6):69–74. (In Russ.). https://doi.org/10.18087/cardio.2023.6.n2404.
26. Nauta JF, Jin X, Hummel YM, Voors AA. Markers of left ventricular systolic dysfunction when left ventricular ejection fraction is normal. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(12):1636–1638. https://doi.org/10.1002/ejhf.1326.
27. Potter E, Marwick TH. Assessment of Left Ventricular Function by Echocardiography: The Case for Routinely Adding Global Longitudinal Strain to Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(2):260–274. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.11.017.
28. Negishi T, Negishi K, Thavendiranathan P, Cho GY, Popescu BA, Vinereanu D et al. Effect of Experience and Training on the Concordance and Precision of Strain Measurements. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(5):518–522. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.06.012.
29. Zhang KW, French B, May Khan A, Plappert T, Fang JC, Sweitzer NK et al. Strain improves risk prediction beyond ejection fraction in chronic systolic heart failure. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(1):e000550. https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000550.
30. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2(5):356–564. https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.109.862334.
31. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart*. 2014;100(21):1673–1680. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-305538.
32. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of Myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25):2751–2768. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.073.
33. Lambert J, Lamacie M, Thampinathan B, Altaha MA, Esmaeilzadeh M, Nolan M et al. Variability in echocardiography and MRI for detection of cancer therapy cardiotoxicity. *Heart*. 2020;106(11):817–823. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-316297.
34. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229–4361. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244.
35. Negishi T, Thavendiranathan P, Penicka M, Lemieux J, Murbraech K, Miyazaki S et al. Cardioprotection Using Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy: 3-Year Results of the SUCCOUR Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2023;16(3):269–278. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.10.010.
36. Szelényi Z, Fazakas Á, Szénási G, Tegze N, Fekete B, Molvarec A et al. The mechanism of reduced longitudinal left ventricular systolic function in hypertensive patients with normal ejection fraction. *J Hypertens*. 2015;33(9):1962–1969. https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000624.
37. Holland DJ, Marwick TH, Haluska BA, Leano R, Hordern MD, Hare JL et al. Subclinical LV dysfunction and 10-year outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Heart*. 2015;101(13):1061–1066. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-307391.
38. Saito M, Okayama H, Yoshii T, Higashi H, Morioka H, Hiasa G et al. Clinical significance of global two-dimensional strain as a surrogate parameter of myocardial fibrosis and cardiac events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(7):617–623. https://doi.org/10.1093/ejechocard/jer318.
39. Liu H, Pozios I, Haileselassie B, Nowbar A, Sorensen LL, Phillip S et al. Role of Global Longitudinal Strain in Predicting Outcomes in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2017;120(4):670–675. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.05.039.
40. Barros-Gomes S, Williams B, Nhola LF, Grogan M, Maalouf JF, Dispenzieri A et al. Prognosis of Light Chain Amyloidosis With Preserved LVEF: Added Value of 2D Speckle-Tracking Echocardiography to the Current Prognostic Staging System. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(4):398–407. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.04.008.
41. Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, Santos A, Claggett B, Pieske B et al. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(5):447–456. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.052.
42. DeVore AD, McNulty S, Alenezi F, Ersboll M, Vader JM, Oh JK et al. Impaired left ventricular global longitudinal strain in patients with heart failure with preserved ejection fraction: insights from the RELAX trial. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(7):893–900. https://doi.org/10.1002/ejhf.754.
43. Brann A, Miller J, Eshraghian E, Park JJ, Greenberg B. Global longitudinal strain predicts clinical outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2023;25(10):1755–1765. https://doi.org/10.1002/ejhf.2947.
44. Morris DA, Ma XX, Belyavskiy E, Aravind Kumar R, Kropf M, Kraft R et al. Left ventricular longitudinal systolic function analysed by 2D speckle-tracking echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. *Open Heart*. 2017;4(2):e000630. https://doi.org/10.1136/openhrt-2017-000630.
45. 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.

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад в написание статьи.

Contribution of authors: the authors made equal contributions to the writing of the article.

Информация об авторах:

Гвоздева Анна Дмитриевна, врач функциональной диагностики, Городская клиническая больница имени И.В. Давыдовского; 109240, Россия, Москва, ул. Яузская, д. 11/6; gvozdevaannalech@gmail.com

Закиев Вадим Дмитриевич, младший научный сотрудник лаборатории клинической фармакологии и фармакотерапии Российского геронтологического научно-клинического центра, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; zakiev739@gmail.com

Гиляревский Сергей Руджерович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории сердечно-сосудистого старения Российского геронтологического научно-клинического центра, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; 21sgilarevsky@rambler.ru

Information about the authors:

Anna D. Gvozdeva, Davydovsky Moscow City Clinical Hospital; 11/6, Yauzskaya St., Moscow, 109240, Russia; gvozdevaannalech@gmail.com

Vadim D. Zakiev, Junior Researcher, Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University; 16, 1st Leonov St., Moscow, 129226, Russia; zakiev739@gmail.com

Sergey R. Gilyarevskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Laboratory of Cardiovascular Aging, Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University; 16, 1st Leonov St., Moscow, 129226, Russia; 21sgilarevsky@rambler.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-302

Оригинальная статья / Original article

Влияние терапии фосфат-связывающими препаратами на фосфорно-кальциевый гомеостаз и ремоделирование сердца

А.Р. Ринд, https://orcid.org/0000-0002-0691-8264, anastasiia.rind@gmail.com
А.М. Есаян✉**,** https://orcid.org/0000-0002-7202-3151, essaian.ashot@gmail.com
М.И. Зарайский, https://orcid.org/0000-0002-7605-4369, mzaraiski@yandex.ru
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Резюме

Введение. Сердечно-сосудистые события – основная причина смертности пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии диализом. Подавляющее большинство пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) 5Д имеют гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), являющуюся предрасполагающим фактором к диастолической дисфункции, сердечной недостаточности (СН), нарушению ритма, внезапной смерти. Существенную роль в развитии кардиоваскулярной патологии при ХБП играют нарушения гомеостаза кальция и фосфора. Коррекция минерально-костных нарушений может оказывать благоприятное влияние на ГЛЖ.

Цель. Оценить ассоциации между показателями минерально-костного обмена и параметрами ЭхоКГ сердца у пациентов на заместительной почечной терапии (ЗПТ) гемо- и перитонеальным диализом, получающих и не получающих фосфат-связывающие препараты.

Материалы и методы. В исследование было включено 75 пациентов, из которых 53 получали терапию программным гемодиализом (ГД), 22 – перитонеальным диализом (ПД). Группу контроля составили 28 здоровых добровольцев. Лечение фосфат-связывающими препаратами получали 43 пациента. Из всех пациентов, получающих лечение в течение года, направленное на коррекцию гиперфосфатемии лекарственными препаратами, такими как комплекс бета-железа [III] оксигидроксида, сахарозы и крахмала, карбонат кальция, ацетат кальция, 22 получали препарат севеламера карбонат: 86% пациентов принимали препарат севеламера карбонат в дозе 4800 мг/сут и 14% – в дозе 2400 мг/сут. Все биохимические параметры определяли на автоматическом биохимическом анализаторе, также определяли фактор роста фибробластов 23-го типа (ФРФ-23) методом иммуноферментного анализа (ELISA) и уровень интактного паратгормона (ПТГ) иммунохемилюминесцентным методом. Инструментальные исследования включали выполнение ЭхоКГ.

Результаты. У пациентов с ГЛЖ (масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) в группе пациентов на гемодиализе 206,6 (120,0; 300,0), в группе на перитонеальном диализе 176,2 (134,0; 204,0)) достоверно был повышен уровень ФРФ-23 (p = 0,005). В группе больных, получавших севеламера карбонат, отмечалось снижение частоты встречаемости ГЛЖ, более низкие уровни ФРФ-23 (12,4 ± 5,9), в отличие от группы, получавшей другие фосфат-связывающие препараты (23 ± 7,3; p = 0,003) и ПТГ (110 ± 27 нг/мл, в группе, не получавшей препарат – 340 ± 15; p = 0,01).

Выводы. Применение фосфат-связывающего препарата севеламера карбоната ассоциируется с уменьшением ГЛЖ, более низким уровнем ФРФ-23.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, гипертрофия левого желудочка, ЭхоКГ, диализ, минерально-костный обмен, ФРФ-23, паратгормон

Благодарности: авторы выражают благодарность заведующему лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний НМЦ МЗ РФ по молекулярной медицине С.В. Лапину и А.В. Мазинг за помощь в проведении лабораторных исследований.

Для цитирования: Ринд АР, Есаян АМ, Зарайский МИ. Влияние терапии фосфат-связывающими препаратами на фосфорно-кальциевый гомеостаз и ремоделирование сердца. *Медицинский совет*. 2024;18(16):114–119. https://doi.org/10.21518/ms2024-302.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

miRNAs and indicators of mineral metabolism in the population of dialysis patients

Anastasiia R. Rind, https://orcid.org/0000-0002-0691-8264, anastasiia.rind@gmail.com
Ashot M. Essaian✉**,** https://orcid.org/0000-0002-7202-3151, essaian.ashot@gmail.com
Mikhail I. Zaraiskii, https://orcid.org/0000-0002-7605-4369, mzaraiski@yandex.ru
Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

Abstract

Introduction. Cardiovascular events are the leading cause of death in patients on renal replacement dialysis therapy. The vast majority of patients with CKD 5D have left ventricular hypertrophy (LVH), which is a predisposing factor to diastolic dysfunction, heart failure (HF), arrhythmias, and sudden cardiac death. In recent years, a significant role in the development of cardiovascular

© Ринд АР, Есаян АМ, Зарайский МИ, 2024

pathology in CKD has been attributed to disturbances in calcium and phosphorus homeostasis. Mineral bone correction may have a beneficial effect on LVH.
Aim. To evaluate the associations between indices of mineral-bone metabolism and cardiac echocardiography parameters in patients on renal replacement therapy (RRT) with hemo- and peritoneal dialysis, receiving and not receiving phosphate binders.
Materials and methods. The study included 75 patients, of whom 53 received treatment with program hemodialysis (HD), 22 with peritoneal dialysis (PD). The control group consisted of 28 healthy volunteers. 43 patients were treated with phosphate binders. Of all patients receiving treatment aimed at correcting hyperphosphatemia, 22 received sevelamer carbonate: 86% of patients took sevelamer carbonate at a dose of 4800 mg/day and 14% at a dose of 2400 mg/day. All biochemical parameters were determined on an automatic biochemical analyzer; FGF-23 was also determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and the level of intact PTH was determined by chemiluminescence immunoassay. Instrumental studies included echocardiography.
Results. In patients with left ventricular hypertrophy (LVMM in the group of patients on hemodialysis 206.6 [120.0; 300.0], in the group on peritoneal dialysis 176.2 [134.0; 204.0]) the level of FGF-23 was significantly increased (p = 0.005). In the group of patients receiving sevelamer carbonate, there was a decrease in the incidence of left ventricular hypertrophy, lower levels of FGF-23 (12.4 ± 5.9), in contrast to the group that did not receive this drug (23 ± 7.3; p = 0.003) and PTH (110 ± 27 ng/ml, in the group that did not receive the drug – 340 ± 15; p = 0.01).
Conclusions. The use of phosphate binders, in particular sevelamer carbonate, is associated with a decrease in left ventricular hypertrophy and lower levels of FGF-23.

Keywords: chronic kidney disease, left ventricular hypertrophy, bone mineral metabolism, FGF-23, dialysis, parathormone

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

For citation: Rind AR, Essaian AM, Zaraiskii MI. miRNAs and indicators of mineral metabolism in the population of dialysis patients. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(16):114–119. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-302.

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

ВВЕДЕНИЕ

У пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) наблюдается значительное увеличение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности по сравнению с населением в целом [1, 2]. За последние несколько лет было обнаружено, что более высокие концентрации фосфатов в сыворотке крови сопряжены со смертью, сердечно-сосудистыми событиями и сосудистой кальцификацией [3]. Фактор роста фибробластов 23-го типа (ФРФ-23) регулирует метаболизм фосфатов и витамина D благодаря своему сильному фосфатурическому действию и ингибированию активности 1α-гидроксилазы витамина D в проксимальных канальцах почек [4]. Уровень ФРФ-23 в плазме увеличивается по мере прогрессирования ХБП [5–7]. На более поздних стадиях ХБП повышение уровня ФРФ-23 не приводит к дальнейшему увеличению фракционной экскреции фосфатов с мочой вследствие снижения фильтрационной способности почек, что приводит к значимой гиперфосфатемии [8].

В исследовании C. Faul et al. [9] было показано, что повышенный уровень циркулирующего ФРФ-23 индуцирует развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Исследование O. Andrukhova et al. на животных показали, что увеличение ФРФ-23 приводит к увеличению поглощения натрия клетками дистальных канальцев, увеличению объема, гипертонии и гипертрофии сердца [10]. По результатам многочисленных исследований было выявлено патологическое воздействие ФРФ-23 на сердечно-сосудистую систему [11, 12], в частности, в большей степени за счет развития осложнений, связанных с перегрузкой объемом, чем атеросклеротическими явлениями [13]. Таким образом, с целью снижения уровня ФРФ-23 необходимо добиваться нормализации фосфатемии за счет ограничения потребления продуктов, богатых фосфатами, и приема фосфат-связывающих препаратов [14–17].

Цель исследования – оценить корреляцию между показателями минерально-костного обмена и параметрами ЭхоКГ у пациентов на заместительной почечной терапии (ЗПТ) гемо- и перитонеальным диализом, получающих и не получающих фосфат-связывающие препараты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было обследовано 75 пациентов, из которых 53 получали терапию программным гемодиализом (ГД), 22 – перитонеальным диализом (ПД). Группу контроля составили 28 здоровых добровольцев. Лечение фосфат-связывающими препаратами получали 43 пациента. Из всех пациентов, получающих лечение в течение года, направленное на коррекцию гиперфосфатемии, 22 получали препарат севеламера карбонат, 17 – комплекс бета-железа [III] оксигидроксида, сахарозы и крахмала, 3 – карбонат кальция, лишь один пациент – ацетат кальция.

Критериями невключения в исследование были возраст младше 18 или старше 70 лет, сосудистый доступ для гемодиализа посредством перманентного катетера, сосудистого протеза, а также пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (злокачественные новообразования, болезни системы крови), предшествующая трансплантация почки, наличие активного инфекционного процесса, низкая комплаентность пациента.

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

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

Все биохимические параметры определяли на автоматическом биохимическом анализаторе.

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

Измерение сывороточной концентрации интактного паратгормона (ПТГ) производилось иммунохемилюминесцентным методом по двум концевым фрагментам молекулы на анализаторе IMMULITE 2000 («Siemens», Германия).

Статистический анализ результатов выполняли с использованием пакета прикладных статистических программ «Statistica v 12.0 («StatSoftInc», США). Результаты представлены как медиана (нижний – верхний квартиль). Для попарного сравнения использовали критерий Манна – Уитни для связанных групп, для оценки силы связи между изучаемыми переменными – коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В *табл. 1* представлена общая характеристика обследованных пациентов.

Показатели минерально-костного обмена исходно и через 12 мес. наблюдения показаны в *табл. 2*.

Мы обнаружили, что у пациентов на гемодиализе концентрация ФРФ-23 в сыворотке крови превышала таковую у лиц, находящихся на ПД (*табл. 3*).

Данный факт может быть объяснен большим стажем пациентов на терапии диализом, т. к., сравнивая продолжительность ЗПТ и уровень ФРФ-23, была также получена прямая зависимость. Нельзя исключить также сохранение остаточной функции почек у пациентов на ПД.

В группе больных, получавших фосфат-связывающий препарат севеламера карбонат, отмечены более низкие уровни ФРФ-23 (12,4 ± 5,9, p = 0,003).

Эхокардиографические (ЭхоКГ) параметры исходно и через год наблюдения у 75 включенных в исследование пациентов представлены в *табл. 4*.

Достоверные различия определялись относительно ММЛЖ, индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и фракции выброса (ФВ) – через 1 год наблюдения показатели ММЛЖ и ИММЛЖ существенно уменьшились, а ФВ увеличилась, вероятно в связи с проводимой лекарственной терапией и ЗПТ.

Кроме этого, у пациентов с ГЛЖ уровень ФРФ-23 был достоверно выше (*рис. 1*).

У пациентов, получавших фосфат-связывающие препараты, ГЛЖ регистрировалась реже. Из 22 пациентов, получавших севеламера карбонат, лишь у 8 была зарегистрирована ГЛЖ.

На фоне приема севеламера карбоната отмечалась отчетливая положительная тенденция к снижению уровня ПТГ (*рис. 2*).

ОБСУЖДЕНИЕ

Гиперфосфатемия тесно связана с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и смертностью среди населения в целом и пациентов, страдающих ХБП, в частности [18]. По мере снижения функции почек уровень фосфатов в сыворотке повышается и впоследствии вызывает развитие гипертонии, кальцификации сосудов, кальциноза сердечных клапанов, атеросклероза, гипертрофии левого желудочка и фиброза миокарда [19, 20].

● ***Таблица 1.*** Общая характеристика обследованных пациентов
● ***Table 1.*** General characteristics of the examined patients

Показатель	Гемодиализ		Перитонеальный диализ		p
	n	Медиана [ИКР]	n	Медиана [ИКР]	1–2
Возраст, лет	53	59,2 [49,0; 69,0]	22	52,7 [47,0; 62,0]	0,166
Длительность диализа, мес.	53	57,9 [26,0; 84,0]	22	47,3 [26,0; 62,0]	0,596
Рост, см	53	166,8 [162,0; 173,0]	22	168,9 [159,0; 178,0]	0,471

Примечание. ИКР – интерквартильный размах.

● ***Таблица 2.*** Показатели минерального обмена в зависимости от вида диализа (Me [IQR]; тест Манна – Уитни)
● ***Table 2.*** Mineral metabolism parameters according to the type of dialysis (Me [IQR]; Mann-Whitney test)

Показатель	Исходно					Через 12 мес. наблюдения				
	ГД		ПД		p	ГД		ПД		p
	n	Медиана [ИКР]	n	Медиана [ИКР]	1–2	n	Медиана [ИКР]	n	Медиана [ИКР]	1–2
S_{Ca}, ммоль/л	53	2,2 [2,1; 2,6]	22	2,4 [2,2; 2,4]	0,664	53	2,3 [2,1; 2,7]	22	2,4 [2,2; 2,4]	0,664
S_{p}, ммоль/л	53	1,8 [1,4; 2,0]	22	2,0 [1,4; 2,1]	0,99	53	1,7 [1,4; 2,1]	22	2,1 [1,3; 2,2]	0,99
ПТГ, пг/мл	53	368,7 [125,1; 299,9]	22	504,3 [248,0; 758,8]	**0,022**	53	260,0 [134,1; 350,9]	22	438,0 [180,0; 647,8]	**0,05**
ЩФ, мккат/л	53	5,0 [2,9; 6,0]	22	4,2 [2,8; 5,1]	0,967	53	4,4 [2,9; 5,3]	22	4,3 [2,8; 6,1]	0,56

Примечание. ГД – программный гемодиализ; ПД – перитонеальный диализ; ПТГ – интактный паратгормон; ЩФ – щелочная фосфатаза.

● ***Таблица 3.*** Уровень фибробластов 23-го типа в обследованных группах
● ***Table 3.*** FGF-23 levels in the examined groups

Показатель	ГД, n	Медиана [ИКР]	ПД, n	Медиана [ИКР]	p
ФРФ-23	53	30,2 [15,0; 69,91]	22	15,3 [1,86; 56,8]	0,022

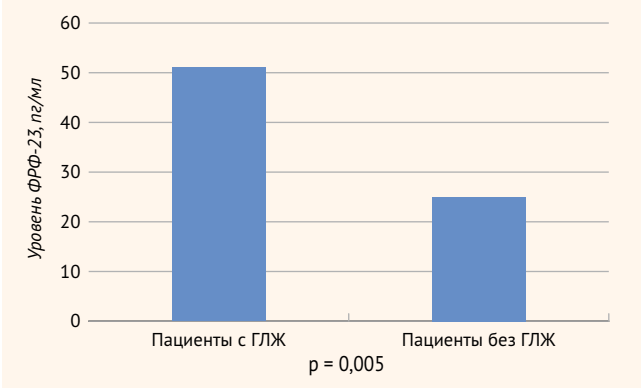
Примечание. ИКР – интерквартильный размах; ФРФ-23 – фибробласты 23-го типа.

● ***Таблица 4.*** Сравнительная характеристика основных параметров ЭхоКГ сердца у пациентов в динамике: изначально и через 12 месяцев
● ***Table 4.*** Comparative analysis of the main heart ECHO parameters in patients over time: at baseline and 12 months

Показатель	Исходно	Через 12 мес. наблюдения	p
ММ, г	197,6 [130,0; 300,0]	168,2 [132,0; 215,0]	**0,04**
ЗСЛЖ, мм	12,92 [9,4; 14,5]	11,56 [9,2; 13,8]	0,75
МЖП, мм	12,10 [10,45; 14,35]	10,32 [9,56; 12,08]	0,82
КДР, мм	40,21 [39,0; 51,27]	42 [33,52; 45,48]	0,67
ИММЛЖ, г/м^2	180,49 [110,54;204,44]	125,8 [100,53; 165,07]	**0,03**
ОТС	0,44 [0,38; 0,52]	0,45 [0,38; 0,56]	0,73
ФВ, %	57,2 [53,3; 60,6]	61,6 [57,2; 65,6]	**0,05**
ЛА, мм	20,2 [19,0; 21,0]	20,1 [19,0; 20,0]	0,56
ДЛА, мм рт. ст.	22,5 [21,4; 23,0]	21,5 [18,3;23,0]	0,22
E/A	1,1 [0,9; 1,4]	1,2 [0,9;1,3]	0,31

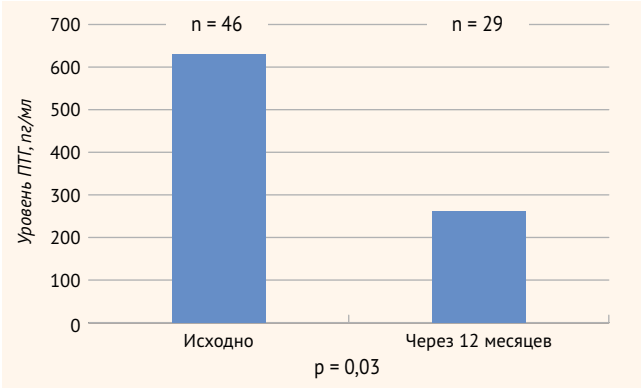
Примечание. ММ – масса миокарда; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; КДР – конечный диастолический размер левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ОТС – относительная толщина стенки; ФВ – фракция выброса; ЛА – легочная артерия; ДЛА – давление в легочной артерии; E/A – отношение пиковой скорости кровотока в начале диастолы (волна E) к пиковой скорости кровотока в конце диастолы (волна A).

● ***Рисунок 1.*** Уровень фибробластов 23-го типа у пациентов с наличием или отсутствием гипертрофии левого желудочка
● ***Figure 1.*** Levels of fibroblasts type 23 in patients with / without left ventricular hypertrophy



Примечание. ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка.

● ***Рисунок 2.*** Динамика уровня паратгормона на фоне терапии севеламером
● ***Figure 2.*** Levels of fibroblasts type 23 in the examined groups



Современные клинические рекомендации указывают на необходимость в диетическом и фармакологическом снижении уровня фосфатов в сыворотке крови для предотвращения гиперфосфатемии у пациентов с ХБП.

Не содержащий кальций фосфат-связывающий препарат, такой как севеламера карбонат, известен своим действием в отношении снижения риска развития неблагоприятных, в том числе и фатальных кардиоваскулярных исходов, снижении уровня ФРФ-23 [21].

Своевременная терапия, направленная на коррекцию гиперфосфатемии и, соответственно, уменьшение ФРФ-23, может способствовать регрессу гипертрофии миокарда левого желудочка [22].

Фосфат-связывающий препарат севеламера карбонат известен своими плейотропными эффектами: замедлением сосудистой кальцификации, уменьшением количества провоспалительных и окислительных молекул, уменьшением ФРФ-23 [23–25].

Нами было выявлено, что в группе больных, получающих севеламера карбонат, отмечено уменьшение частоты встречаемости гипертрофии левого желудочка, снижение уровня ФРФ-23 и ПТГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании подтверждено положительное влияние фосфат-связывающей терапии, в частности севеламера карбоната, на снижение уровня ФРФ-23 и ПТГ, а также улучшение показателей ремоделирования сердца.

Поступила / Received 13.03.2024
Поступила после рецензирования / Revised 22.04.2024
Принята в печать / Accepted 07.05.2024

Список литературы / References

1. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351(13):1296–1305. https://doi.org/10.1056/nejmoa041031.
2. Zoccali C. Traditional and emerging cardiovascular and renal risk factors: an epidemiologic perspective. *Kidney Int.* 2006;70(1):26–33. https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000417.
3. Есаян АМ, Ринд АР. Решение кардиоваскулярных проблем у пациентов на диализе – акцент на коррекцию гиперфосфатемии. *Медицинский совет.* 2020;(14):64–69. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-14-64-69.
4. Ramalho J, Petrillo EM, Takeichi APM, Moyses RMA, Titan SM. Calcitriol and FGF-23, but neither PTH nor sclerostin, are associated with calciuria in CKD. *Int Urol Nephrol.* 2019;51(10):1823–1829. https://doi.org/10.1007/s11255-019-02215-0.
5. Ринд АР, Есаян АМ, Зарайский МИ. Микро-РНК и показатели минерального обмена у диализных пациентов. *Клиническая нефрология.* 2022(1):22–26. https://doi.org/10.18565/nephrology.2022.1.22-26.

Rind AR, Essaian AM, Zaraiski MI. miRNAs and indicators of mineral metabolism in the population of dialysis patients. *Clinical Nephrology*. 2022(1):22–26. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/nephrology.2022.1.22-26.
6. Есаян АМ, Нимгирова АН, Каюков ИГ, Яковенко АА. Роль фактора роста фибробластов 23-го типа в развитии кардиоваскулярных осложнений и нарушений кальций-фосфорного обмена у пациентов с хронической болезнью почек. *Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова*. 2015;22(1):38–42. https://doi.org/10.24884/1607-4181-2015-22-1-38-42.
Yesayan AM, Nimgirova AN, Kayukov IG, Yakovenko AA. Role of the fibroblast growth factor type 23 in progression of complications and imbalance of calcium-phosphoric metabolism with patients suffering chronic kidney disease. *The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2015;22(1):38–42. (In Russ.) https://doi.org/10.24884/1607-4181-2015-22-1-38-42.
7. Bullen AL, Katz R, Jotwani V, Garimella PS, Lee AK, Estrella MM et al. Biomarkers of Kidney Tubule Health, CKD Progression, and Acute Kidney Injury in SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) Participants. *Am J Kidney Dis*. 2021;78(3):361–368.e1. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.01.021.
8. Arora A, Manocha R, Chaudhary R. Nephron index [urinary phosphate: serum fibroblast growth factor 23 ratio] – a marker for atherosclerosis in diabetic predialysis chronic kidney disease patients. *J Assoc Physicians India*. 2022;70(4):11–12. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35443449/.
9. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu MC, Sloan A, Isakova T et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest*. 2011;121(11):4393-408. https://doi.org/10.1172/JCI46122.
10. Andrukhova O, Slavic S, Smorodchenko A, Zeitz U, Shalhoub V, Lanske B et al. FGF23 regulates renal sodium handling and blood pressure. *EMBO Mol Med*. 2014;6(6):744–759. https://doi.org/10.1002/emmm.201303716.
11. Ivey-Miranda JB, Stewart B, Cox ZL, McCallum W, Maulion C, Gleason O et al. FGF-23 (Fibroblast Growth Factor-23) and Cardiorenal Interactions. *Circ Heart Fail*. 2021;14(11):e008385. https://doi.org/10.1161/circheartfailure.121.008385.
12. Есаян АМ, Каюков ИГ, Нимгирова АН, Зуева ЕЕ, Денисова ТВ, Галкина ОВ. Фактор роста фибробластов 23-го типа у реципиентов почечного аллотрансплантата. *Нефрология*. 2012;16(4):50–54. Режим доступа: https://journal.nephrolog.ru/jour/article/view/626/582.
Esayan AM, Kayukov IG, Nimgirova AN, Zuyeva EE, Denisova TV, Galkina OV. Fibroblast growth factor 23 in renal allograft recepients. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2012;16(4):50–54. (In Russ.) Available at: https://journal.nephrolog.ru/jour/article/view/626/582.
13. Yanucil C, Kentrup D, Campos I, Czaya B, Heitman K, Westbrook D et al. Soluble α-klotho and heparin modulate the pathologic cardiac actions of fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2022;102(2):261–279. https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.03.028.
14. Ринд АР, Есаян АМ, Зарайский МИ. Влияние терапии фосфат-связывающими препаратами на уровень FGF-23 у диализных пациентов. *Медицинский совет*. 2022;16(17):65–68. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-65-68.
Rind AR, Essaian AM, Zaraiskii MI. Effect of phosphate binder therapy on FGF-23 levels in dialysis patients. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(17):65–68. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-65-68.
15. Milovanova LY, Taranova MV, Milovanova SY, Kozlovskaya Lysenko LV, Pasechnik AI, Kozlov VV et al. Cardiovascular remodeling as a result of fibroblast growth factor-23 (FGF-23)/Klotho imbalance in patients with CKD. *Int Urol Nephrol*. 2022;54(7):1613–1621. https://doi.org/10.1007/s11255-021-03046-8.
16. St Peter WL, Wazny LD, Weinhandl ED. Phosphate-Binder Use in US Dialysis Patients: Prevalence, Costs, Evidence, and Policies. *Am J Kidney Dis*. 2018;71(2):246–253. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.09.007.
17. Oliveira RB, Cancela AL, Graciolli FG, Dos Reis LM, Draibe SA, Cuppari L et al. Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients: a new target in CKD-MBD therapy? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(2):286–291. https://doi.org/10.2215/cjn.05420709.
18. Scialla JJ, Kendrick J, Uribarri J, Kovesdy CP, Gutiérrez OM, Jimenez EY, Kramer HJ. State-of-the-Art Management of Hyperphosphatemia in Patients With CKD: An NKF-KDOQI Controversies Perspective. *Am J Kidney Dis*. 2021;77(1):132–141. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.05.025.
19. Vázquez-Sánchez S, Poveda J, Navarro-García JA, González-Lafuente L, Rodríguez-Sánchez E, Ruilope LM, Ruiz-Hurtado G. An Overview of FGF-23 as a Novel Candidate Biomarker of Cardiovascular Risk. *Front Physiol*. 2021;12:632260. https://doi.org/10.3389/fphys.2021.632260.
20. Fedak D, Bigaj K, Sułowicz W. Czynnik wzrostu fibroblastów-23 (FGF-23). Cześć III. Zależności pomiedzy stezeniem FGF-23 a chorobowością i śmiertelnością sercowo-naczyniowa [Fibroblast growth factor-23 (FGF-23). Part III. Relationship between FGF-23 serum concentration and cardio-vascular morbidity and mortality]. *Przegl Lek*. 2011;68(9):614–618. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22335012/.
21. Neradova A, Wasilewski G, Prisco S, Leenders P, Caron M, Welting T et al. Combining phosphate binder therapy with vitamin K2 inhibits vascular calcification in an experimental animal model of kidney failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37(4):652–662. https://doi.org/10.1093/ndt/gfab314.
22. Torres PU, Troya MI, Dauverge M, Bover J. Independent effects of parathyroid hormone and phosphate levels on hard outcomes in non-dialysis patients: food for thought. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37(4):613–616. https://doi.org/10.1093/ndt/gfab308.
23. de Alarcón R, Alburquerque-González B, Fernández-Valera Á, Molina-Nuñez M, Álvarez Fernandez G, Consuegra-Sánchez L et al. Pharmacogenetic role of vitamin D-binding protein and vitamin D receptor polymorphisms in the treatment response of dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37(4):792–795. https://doi.org/10.1093/ndt/gfab353.
24. Lee CT, Lee YT, Tain YL, Ng HY, Kuo WH. Circulating microRNAs and vascular calcification in hemodialysis patients. *J Int Med Res*. 2019;47(7):2929–2939. https://doi.org/10.1177/0300060519848949.
25. Есаян АМ, Ринд АР. Роль приверженности пациентов в лечении гиперфосфатемии при хронической болезни почек. *Клиническая нефрология*. 2020;12(2):84–95. https://doi.org/10.18565/nephrology.2020.2.84-95.
Esayan AM, Rind AR. The role of patient's adherence in the treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease. *Clinical Nephrology*. 2020;12(2):84–95. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/nephrology.2020.2.84-95.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **А.М. Есаян, М.И. Зарайский, А.Р. Ринд**
Концепция и дизайн исследования – **А.М. Есаян, М.И. Зарайский**
Написание текста – **А.Р. Ринд**
Сбор и обработка материала – **А.Р. Ринд**
Обзор литературы – **А.Р. Ринд**
Анализ материала – **А.М. Есаян, М.И. Зарайский**
Статистическая обработка – **А.Р. Ринд**
Редактирование – **А.М. Есаян**
Утверждение окончательного варианта статьи – **А.М. Есаян**

Contribution of the authors:

Concept of the article – **Ashot M. Essaian, Mikhail I. Zaraiskii, Anastasiia R. Rind**
Study concept and design – **Ashot M. Essaian, Mikhail I. Zaraiskii**
Text development – **Anastasiia R. Rind**
Collection and processing of material – **Anastasiia R. Rind**
Literature review – **Anastasiia R. Rind**
Material analysis – **Ashot M. Essaian, Mikhail I. Zaraiskii**
Statistical processing – **Anastasiia R. Rind**
Editing – **Ashot M. Essaian**
Approval of the final version of the article – **Ashot M. Essaian**

Информация об авторах:

Ринд Анастасия Рауфовна, врач отделения хронического гемодиализа, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; anastasiia.rind@gmail.com

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

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

Information about the authors:

Anastasiia R. Rind, Physician, Chronic Hemodialysis Department, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; anastasiia.rind@gmail.com

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

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

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-381

Обзорная статья / Review article

Формирование структурно-функциональных изменений в миокарде у лиц с разными метаболическими фенотипами: обзор литературы

А.В. Постоева✉, https://orcid.org/0000-0003-3749-0173, ann-primak@yandex.ru
О.А. Миролюбова, https://orcid.org/0000-0003-4562-8398, o.mirolyubova@yandex.ru
И.В. Дворяшина, https://orcid.org/0000-0001-9230-0710, dvoryashinva@yandex.ru
Северный государственный медицинский университет; 163069, Россия, Архангельск, Троицкий проспект, д. 51

Резюме
Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний по-прежнему занимает лидирующие позиции среди причин смертности от заболеваний во многих развитых странах, в том числе в Российской Федерации. Влияние на миокард избытка жировой ткани широко обсуждается в научной литературе. Концепция метаболических фенотипов была предложена в качестве нового подхода к изучению вклада ожирения и сопутствующих метаболических нарушений в риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них. В данном обзоре обсуждается накопленный опыт российских и международных исследований, посвященных описанию структурно-функционального состояния миокарда с помощью различных инструментальных методов диагностики. Отдельное внимание уделено описанию эхокардиографии как наиболее доступному визуализирующему методу, приведены актуальные на данный момент критерии диагностики нарушений в соответствии с российскими и международными рекомендациями. Обсуждаются особенности и способы диагностики диастолической дисфункции и ремоделирования миокарда в рамках сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у лиц с разными метаболическими фенотипами. Большинство авторов указали на отсутствие явного снижения систолической функции, в связи с чем диагностика диастолической дисфункции приобретает особую актуальность. Приведены результаты работ, оценивающих состояние миокарда у лиц с разными метаболическими фенотипами в динамике с учетом вклада метаболических нарушений. Освещены вопросы, касающиеся исторической трансформации понятия «парадокс ожирения», а также использования терминов «кардиопатия ожирения» и «жировая эктопия миокарда». Результаты экспериментальных и морфологических работ представляют факты разного вклада жировой ткани и метаболических нарушений в формирование изменений в миокарде.

Ключевые слова: ожирение, метаболический фенотип, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, диастолическая дисфункция, метаболически здоровое ожирение

Для цитирования: Постоева АВ, Миролюбова ОА, Дворяшина ИВ. Формирование структурно-функциональных изменений в миокарде у лиц с разными метаболическими фенотипами: обзор литературы. *Медицинский совет*. 2024;18(16):120–126. https://doi.org/10.21518/ms2024-381.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Formation of structural and functional changes in the myocardium in individuals with different metabolic phenotypes: A literature review

Anna V. Postoeva✉, https://orcid.org/0000-0003-3749-0173, ann-primak@yandex.ru
Olga A. Mirolyubova, https://orcid.org/0000-0003-4562-8398, o.mirolyubova@yandex.ru
Irina V. Dvoryashina, https://orcid.org/0000-0001-9230-0710, dvoryashinva@yandex.ru
Northern State Medical University; 51, Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163069, Russia

Abstract
Cardiovascular mortality still takes leading places among causes of mortality from different disease in developed countries including Russian Federation. Influence of adipose tissue excess on myocardium is widely discussed in scientific literature. The concept of metabolic phenotypes was suggested as a new way for study of impact of obesity and concomitant metabolic disorders in to the risk of cardiovascular diseases and mortality from them. In this review we discussed the accumulated experience of the Russian and international trials about structural and functional characteristics of myocardium described with various instrumental methods of diagnosis. Special attention is focused on the description of echocardiography as the most available visualizing method, actual diagnostic criteria of disturbances are provided according to Russian and international guidelines. Features and methods of diagnosis of diastolic dysfunction and cardiac remodeling in terms of heart failure with preserved ejection fraction in people with various metabolic phenotypes are discussed. The majority of authors declare the absence of evident decrease of systolic function, as a result the estimation of diastolic dysfunction is very actual. Issues connected to

© Постоева АВ, Миролюбова ОА, Дворяшина ИВ, 2024

historical transformation of the term obesity paradox and obese cardiopathy, myocardial fat ectopy are covered. The results of experimental and morphological studies present the facts about different impact of adipose tissue and metabolic disorders to development changes in myocardium.

Keywords: obesity, metabolic phenotype, heart failure with preserved ejection fraction, diastolic dysfunction, metabolically healthy obesity

For citation: Postoeva AV, Mirolyubova OA, Dvoryashina IV. Formation of structural and functional changes in the myocardium in individuals with different metabolic phenotypes: A literature review. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(16):120–126. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-381.

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

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2017 г. сердечно-сосудистая смертность (смерть от ишемической болезни сердца и инфаркта головного мозга / инсульта) в развитых странах мира (включая Россию) с 1980 по 2010 г. уменьшилась практически в 5 раз, но по-прежнему сохраняет лидирующую позицию среди других причин смерти [1]. Ожирение является доказанным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Влияние на миокард избытка жировой ткани и сопутствующих нарушений в рамках метаболического синдрома (МС) давно и широко обсуждается в научной литературе [2, 3]. С распространением диагностических методов оценки структурно-функционального состояния миокарда установлено, что примерно половина лиц с сердечной недостаточностью (СН) имеет нормальную фракцию выброса (ФВ), что позволило выделить группу пациентов с СН с сохраненной ФВ (СНсФВ) [4]. В настоящий момент остается не до конца изученным вопрос патогенеза формирования СНсФВ, обсуждается вклад ожирения и МС, преимущественное развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и (или) диастолической дисфункции (ДД) [5]. Одним из способов дифференцированного подхода является выделение метаболических фенотипов для оценки независимого влияния ожирения и метаболических нарушений на формирование дисфункции миокарда, а также проспективной оценки сердечно-сосудистого риска [6].

Целью литературного обзора явилось обобщение имеющихся в отечественной и зарубежной литературе данных о структурно-функциональных изменениях миокарда у лиц с разными метаболическими фенотипами.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИОКАРДА

Наиболее простым и доступным методом диагностики структурно-функциональных нарушений миокарда является электрокардиография (ЭКГ), которая, однако, дает лишь косвенное представление о состоянии миокарда по сравнению с визуализирующими методиками [7]. В настоящий момент проводятся работы (в том числе с использованием методов машинного обучения) по поиску ЭКГ-показателей, в наибольшей степени коррелирующих с нарушением систолической и диастолической функции сердца [8].

Эхокардиография (ЭхоКГ) является наиболее популярным и относительно недорогим и доступным диагностическим методом для оценки структуры и функции сердца. В соответствии с российскими клиническими рекомендациями по хронической сердечной недостаточности 2020 г. выполнение ЭхоКГ рекомендуется всем пациентам с подозрением на СН [7]. Сначала оценивается систолическая функция ЛЖ по ФВ, при показателе более 50% ФВ считается сохраненной. В ряде случаев для оценки субклинических нарушений по результатам тканевой доплерографии может быть рассчитан показатель продольного систолического сжатия миокарда ЛЖ (Global Longitudinal Strain – GLS), который отражает усредненную степень систолического укорочения ЛЖ по длинной оси. GLS характеризуется большей чувствительностью и воспроизводимостью по сравнению с ФВ, позволяя устанавливать субклинические нарушения контрактильности миокарда в 37–54% случаев, например, у пациентов с ожирением без установленного диагноза «хроническая сердечная недостаточность» (ХСН) [3, 9].

Диастолическая функция сердца оценивается по структурным и функциональным показателям. К структурным нарушениям, свидетельствующим о ДД, относят увеличение индексированного объема левого предсердия (ЛП) и ГЛЖ. Функциональные отклонения диагностируются по следующим параметрам:

1) ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана на уровне межжелудочковой перегородки (e' septal) и боковой стенки (e' lateral);

2) соотношение скорости раннего диастолического трансмитрального потока E к усредненной ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца e' (E/e').

Также оценивается функциональное состояние правых отделов сердца: максимальная скорость трикуспидальной регургитации, систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (TAPSE) [10]. Присутствие двух и более критериев из перечисленных ниже позволяет сделать заключение о наличии ДД:

1) e' septal <7 см/сек и (или) e' lateral <10 см/сек;

2) E/e' >14;

3) индексированный объем ЛП >34 мл/м^2;

4) максимальная скорость трикуспидальной регургитации >2,8 м/с [7].

Выделены типы ДД в зависимости от давления в ЛП, соответствующие ее прогрессированию. При соотношении пиков трансмитрального кровотока E/A ⩽0,8 (где

А – пиковая скорость активного наполнения ЛЖ в систолу предсердий) и амплитуде пика Е ⩽50 см/сек давление в ЛП невысокое, что соответствует I типу ДД (начальная стадия нарушения релаксации). При Е/А 0,8–2 устанавливается II стадия – псевдонормализации. При значении Е/А ⩾2 давление в ЛП повышено и соответствует III типу – рестриктивному [7].

В реальной клинической практике ДД по данным критериям диагностируется примерно у 30% пациентов [7], что может быть связано как с анатомическими особенностями пациента, способствующими плохой визуализации миокарда, так и с выполнением ЭхоКГ на разных аппаратах специалистами разной квалификации. В связи с этим предлагаются альтернативные подходы, например, оценка больших и малых критериев ДД, рекомендованная консенсусом международных рекомендаций, в которых выраженность изменений характеризуется как умеренное (малый критерий) или выраженное отклонение (большой критерий) определенных показателей ЭхоКГ и уровней натрийуретических пептидов [11]. Американская ассоциация сердца (American Heart Association – AHA) предлагает оценивать стадию пред-ХСН, выделяя ее у лиц с отклонением от нормативных значений отдельных показателей диастолической функции [12]. При неоднозначных результатах стандартной ЭхоКГ применяются ее вариации с использованием контрастных веществ, трансэзофагеальная ЭхоКГ [7], speckle tracking-ЭхоКГ, оценивающая динамику ЛЖ (его вращение в систолу) [13], диастолический стресс-тест [14].

Золотым стандартом оценки структурно-функционального состояния миокарда является магнитно-резонансная томография (МРТ) и ее вариации – протонная магнитно-резонансная спектроскопия и магнитно-резонансная маркировка тканей [15]. Самыми современными методами обследования являются радионуклидные: позитронно-эмиссионная томография [16] и ее вариация – синхронизированная с ЭКГ однофотонная эмиссионная компьютерная томография [17], перфузионная сцинтиграфия миокарда [18]. Основными недостатками данных методов являются их дороговизна, необходимость наличия сложного оборудования и специалистов для интерпретации результатов исследования, что ограничивает возможности их использования в лечебно-профилактических учреждениях любого уровня и, соответственно, доступность для населения.

ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ НА МИОКАРД: ВСЕГДА ЛИ ЯВЛЯЕТСЯ ОДНОЗНАЧНЫМ?

За последние 30 лет произошла трансформация взглядов научного сообщества на ожирение, МС и сердечно-сосудистые риски. Результаты первых крупных популяционных исследований (Framingham Heart Study, Jackson Heart Study, CARDIA и др.) показали, что лица с абдоминальным ожирением по сравнению с лицами без него имели наибольший риск атеросклеротических ССЗ и смертности от них [19–21]. Например, среди участников проекта Coronary Artery Risk Development (CARDIA) (n = 4061) спустя 24,8 года наблюдения увеличение окружности талии более 94 см у мужчин и 80 см у женщин дополнительно увеличивало риск ССЗ на 10%, а ХСН – на 22% независимо от индекса массы тела (ИМТ) [20].

Дальнейшие работы с применением визуализирующих методик оценки состояния миокарда и его функции позволили описать его структурно-функциональные характеристики. Изменения в миокарде характеризовались ГЛЖ, его ремоделированием, дисфункцией правого желудочка и общим напряжением миокарда [3, 22]. Также было установлено, что при ожирении имеет место жировая эктопия – разрастание висцерального жира, депонированного между эпикардом и перикардом и его влияние на функцию сердца [22–24]. С одной стороны, эпикардиальная жировая ткань имеет положительное протективное действие на миокард, оказывая механическую защиту, термоизоляцию и доставку энергетических субстратов в условиях ишемии [22]. С другой стороны, увеличение толщины эпикардиального жира (ТЭЖ) более 6–7 мм ассоциировано с повышенным сердечно-сосудистым риском. Так, по результатам исследования MESA (Multi-Ethnic Atherosclerosis Study) (n = 4234, наблюдение в течение 12,2 года) увеличение ТЭЖ было ассоциировано с независимым увеличением риска всех атеросклеротических ССЗ на 22% [23]. При дальнейшем наблюдении пациентов проекта MESA (n = 6785, наблюдение 15,7 года) S. Kenchaiah et al. установили, что при увеличении ТЭЖ на одно стандартное отклонение (42 $см^3$) у женщин риск ХСН возрастал на 44%, а у мужчин – на 13% [24].

Большинство исследователей сходятся во мнении, что 50% пациентов с ожирением имеют СНсФВ [3, 25, 26]. Так, M. Obokata et al. описали состояние миокарда у лиц с СНсФВ (n = 266) с сопутствующим ожирением и без него [25]. Пациенты с ожирением имели более выраженное концентрическое ремоделирование миокарда, растяжение и дисфункцию ЛЖ, увеличение ТЭЖ ($p < 0,001$ для всех связей). По результатам исследования CATAMERIS (Catanzaro Metabolic Risk Factors study) A. Sciacqua et al. указали, что лица с ожирением без явлений инсулинорезистентности (определенной с помощью индексов HOMA и Matsuda) имели преимущественно концентрическое ремоделирование миокарда и меньшую массу миокарда (ММ) ЛЖ по сравнению с лицами с ожирением и инсулинорезистентностью, которые имели эксцентрическую ГЛЖ [26].

В 2000-х гг. широко обсуждались исследования, подтверждающие возможную протективную роль ожирения в отношении сердечно-сосудистых рисков. Так, появилось понятие парадокса ожирения [3]. В дальнейших работах большинство авторов заключили, что влияние избытка жировой ткани и сопутствующих нарушений в рамках МС оказывали различное влияние на сердечно-сосудистые риски таких пациентов [27–29]. Так, по результатам исследования TOPCAT (n = 1758) двухлетний сердечно-сосудистый риск был на 59% больше для лиц без ожирения (определенного по ИМТ), но с МС по сравнению с лицами с ожирением, но без метаболических нарушений [27]. Противоречивые результаты опубликованы T.M. Mandviwala et al.: по результатам двухлетнего

наблюдения (n = 2501) лица с ожирением на 53–59% (в зависимости от степени ожирения) реже умирали от всех причин, но чаще госпитализировались по поводу декомпенсации ХСН (57–96% соответственно) по сравнению с лицами без ожирения [14].

Вариантом дифференцированного подхода к ожирению и метаболическим нарушениям является концепция метаболических фенотипов, которая подразумевает отнесение всех людей к одному из четырех метаболических фенотипов в зависимости от наличия ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м^2) и двух и более критериев МС (AHA/NLMBI 2009 г.):

- фенотип 1 – метаболически здоровые без ожирения (МЗбезО);
- фенотип 2 – метаболически нездоровые без ожирения (МНЗбезО);
- фенотип 3 – метаболически здоровое ожирение (МЗО);
- фенотип 4 – метаболически нездоровое ожирение (МНЗО) [2, 29].

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК МИОКАРДА У ЛИЦ С РАЗНЫМИ МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ФЕНОТИПАМИ

Данные по структурно-функциональным показателям миокарда у лиц с разными метаболическими фенотипами крайне малочисленны. В исследовании E. Imbalzano et al. обследованы пациенты (n = 674; 64,0 (11,6) года), которые поступили в стационар (Италия) по поводу острого коронарного синдрома и которым была выполнена реваскуляризация коронарного русла [30]. Результаты обследования участников в группах по метаболическим фенотипам не выявили статистически значимых различий по ФВ (p = 0,316) и соотношению E/A (p = 0,09).

В исследовании HJ. Lee et al. среди амбулаторных пациентов без ССЗ (n = 659; 60,0 (11,8) года), разделенных в группы по метаболическим фенотипам, не было выявлено различий в ФВ [31]. Более высокий ИМТ и наличие МС были ассоциированы с худшими показателями GLS, более высокими индексом ММЛЖ и E/e' (p < 0,001). Показатели пропорционально ухудшались соответственно увеличению компонентов МС. Вклад метаболических нарушений (в наибольшей степени повышенного систолического артериального давления) по сравнению с ожирением был более выражен в отношении структурно-функциональных показателей миокарда [31]. В работе Y. Wang et al. обследовано 2757 участников (52,7 (11,7) года) популяционного исследования в Китае [32]. В рамках метаболических фенотипов участники с МЗО имели преимущественное субклиническое нарушение систолической функции ЛЖ (снижение GLS) по сравнению с референсной группой (p < 0,05), а лица с МНЗО – нарушение диастолической функции (снижение e', p < 0,05). Наличие метаболических нарушений было независимо ассоциировано с ДД при коррекции на ИМТ [32].

P. Wang et al. изучали структурно-функциональные показатели миокарда у участников проекта CARDIA в течение 25 лет, начиная с 25-летнего возраста [33]. Показатели лиц, относящихся к фенотипу 1, были приняты за референсные. Спустя 25 лет у лиц с фенотипом МНЗбезО показатели диастолической (коэффициент β для соотношения E/e' 0,73 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,18–1,28)) и систолической функции ЛЖ (коэффициент β для GLS, 0,60 (95% ДИ 0,08–1,12)) были хуже по сравнению с фенотипом МЗбезО (референсный). У лиц с фенотипами МЗО и МНЗО отмечалась более выраженная ГЛЖ (коэффициент β для ММЛЖ (фенотип 3 против фенотипа 1) 7,49 г/м^2 (4,63–10,35) и (фенотип 4 против фенотипа 1) 18,23 г/м^2 (12,47–23,99) соответственно), ухудшение ДФ ЛЖ (E/e', 0,67 (0,31–1,02) и 1,47 (0,79–2,14) соответственно) и систолической функции (GLS, 0,72 (0,38–1,06) и 1,35 (0,64–2,05) соответственно). Также авторы указали, что в молодом/среднем возрасте более выраженное влияние на миокард оказывает ожирение, с возрастом лидирующее влияние приобретают метаболические нарушения [33].

Единичные исследования посвящены изучению ЭКГ-признаков у лиц с разными метаболическими фенотипами. В работе M.I. Ahmad et al. оценены результаты участников (N = 3700; 58,7 (13,6) года, 48% мужчин) проекта NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) [34]. Значения интервала PR, ширина зубца P и комплекса QRS были значимо больше у лиц всех фенотипов по сравнению с референсным (МЗбезО), причем наибольшие значения были у лиц с ожирением независимо от наличия МС. Наоборот, ширина интервала QT была наибольшей у лиц с метаболическими нарушениями независимо от наличия ожирения. Авторы сделали вывод о том, что ожирение и метаболические нарушения оказывают различное влияние на миокард и, как следствие, риск сердечно-сосудистых осложнений [34].

Работы по оценке результатов МРТ сердца у лиц с разными метаболическими фенотипами представлены на небольших выборках участников. В работе H. Zhao et al. представили данные исследования The EARLY-MYO-OBESITY (EARLY Assessment of MYOcardial Tissue Characteristics in OBESITY), проанализировав показатели МРТ 120 участников с разными фенотипами [35]. Участники с МЗО имели субклинические признаки систолической дисфункции и ДД по сравнению с лицами фенотипа 1, лица с МНЗО – более выраженный фиброз (71%) по сравнению с лицами с МЗО (44%). По результатам регрессионного анализа ИМТ явился независимым фактором риска развития фиброза миокарда (отношение шансов 6,28 (3,17–12,47)) [35].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ФОРМИРОВАНИЯ НАРУШЕНИЙ В МИОКАРДЕ У ЛИЦ С РАЗНЫМИ МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ФЕНОТИПАМИ

Ремоделирование и дисфункции миокарда при различных метаболических фенотипах будут формироваться под преимущественным влиянием ожирения (МЗО), метаболических нарушений (МНЗбезО) или обоих факторов (МНЗО). Большинство работ, посвященных описанию состояния миокарда при ожирении, рассматривают совокупное влияние ожирения и метаболических нарушений на миокард, объединяя это термином «кардиопатия ожирения» [3, 36, 37],

которая развивается в результате как перегрузки миокарда объемом вследствие увеличенного сосудистого русла жировой ткани, так и дисфункции жировой ткани как эндокринного органа [36]. Увеличение провоспалительных цитокинов, инсулинорезистентность, нарушение трансмембранного транспорта глюкозы, накопление свободных жирных кислот, изменение внутриклеточного митохондриального гомеостаза кальция, окислительный стресс и дефекты аутофагии/митофагии приводят к формированию миокардиального фиброза, снижению резерва коронарного кровотока и эндотелиальной дисфункции [37].

Увеличение эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) за счет жировой эктопии создает дополнительную нагрузку на миокард. Во-первых, механическое сдавление приводит к перенапряжению миокарда и последующей гипертрофии желудочка, дилатации предсердий и формированию ДД [3, 11, 19, 36, 37]. Во-вторых, увеличенные и окисленные адипоциты ЭЖТ оказывают липотоксическое действие на миокард, изменяя его метаболизм. ЭЖТ является источником секреции провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли-α, интерлейкин-1β, -6, -12 и -23), изменяющих направления сигнальных путей комплекса mTOR кардиомиоцитов [11]. Как следствие, активированные воспалительными цитокинами макрофаги оказывают свое дополнительное действие путем секреции матриксных металлопротеиназ, участвующих в деградации внеклеточного матрикса и фагоцитозе некротизированных кардиомиоцитов [26]. Параллельно с этим активируется постоянное фосфорилирование серина в субстрате инсулинового рецептора, что способствует гипертрофии миокарда [19]. Дисбаланс репаративных процессов приводит к накоплению коллагена, увеличению жесткости миокарда и нарушению его расслабления [37].

J.J. Rayner et al. использовали магнитно-резонансную спектроскопию с изотопом фосфора (31P) для неинвазивной оценки кардиометаболических нарушений [38]. Выполнено измерение относительной концентрации фосфорокреатинина (PCr) и аденозинтрифосфата (АТФ) с расчетом соотношения PCr/АТФ, которое отражает нарушение систолической функции и обладает лучшей предикторной способностью. По сравнению с ФВ, его снижение коррелирует с развитием СН и является независимым фактором риска смерти. В работе снижение PCr/АТФ-соотношения было значимо ассоциировано с увеличением ИМТ, а также независимо – с увеличением окружности талии у лиц с МЗО. В состоянии покоя метаболизм кардиомиоцитов сохраняется на должном уровне, несмотря на низкое PCr/АТФ-соотношение, благодаря компенсаторному увеличению активности креатинкиназы. Во время стресса у лиц без ожирения количество АТФ в клетках увеличивается благодаря креатинкиназе, в то время как при ожирении сердце утрачивает такую способность. На фоне снижения массы тела происходит восстановление данного процесса. Таким образом, можно предположить, что у лиц с ожирением в покое количество АТФ в клетках сохраняется нормальным, в то время как при нагрузке оно нарушено. Это приводит к снижению сократительной способности миокарда и может лежать в основе формирования сердечной недостаточности [5].

Попытка дифференцировать влияние метаболических нарушений и ожирения на миокард была предпринята в ходе экспериментальной работы с лабораторными животными [39]. M. Brandt et al. исследовали крыс, разделенных на 4 группы по схожему с метаболическими фенотипами принципу – по наличию ожирения и артериальной гипертензии (АГ) как основного и наиболее частого нарушения в рамках МС. Наиболее значимые изменения были установлены у животных с МНЗО в виде увеличения индекса ММЛЖ и тенденции к снижению ФВ. Повышение соотношения E/e' и развитие ГЛЖ как показателей ДД были определены в группах с ожирением без значимых ассоциаций с АГ. При анализе экспрессии генов, отвечающих за кислородное фосфорилирование, установлено, что ожирение оказало на них стимулирующее, а АГ – ингибирующее влияние, что указало на наличие разнонаправленного митохондриального ответа на действие ожирения и АГ. Таким образом, результаты данной работы подтвердили разное влияние ожирения и компонентов МС на развитие структурно-функциональных изменений в миокарде [39].

В другой работе авторы описали электрические изменения сердца с помощью ЭКГ и ЭхоКГ у крыс с наличием МС и сопутствующим ожирением (OMetS) или без него (NOMetS) [40]. Животные NOMetS значимо чаще имели тахикардию, OMetS – вариабельность сердечного ритма со склонностью к брадикардии. Частота встречаемости летальных аритмий в обеих подгруппах МС была одинакова, что подтвердило более значимый вклад метаболических нарушений по сравнению с ожирением в сердечно-сосудистую смертность [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Формирование структурно-функциональных изменений в миокарде у лиц с разными метаболическими фенотипами является сложным многокомпонентным процессом. Преобладающее влияние избытка жировой ткани или компонентов МС должно быть учтено при оценке индивидуального риска и назначения терапии, направленной на его снижение.

Поступила / Received 24.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 12.07.2024
Принята в печать / Accepted 29.08.2024

Список литературы / References

1. Bots SH, Peters SAE, Woodward M. Sex differences in coronary heart disease and stroke mortality: a global assessment of the effect of ageing between 1980 and 2010. *BMJ Glob Health.* 2017;2(2):e000298. https://doi.org/10.1136/bmjgh-2017-000298.
2. Iacobellis G, Sharma AM. Obesity and the heart: redefinition of the relationship. *Obes Rev.* 2007;8(1):35–39. https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2006.00257.x.
3. Piché ME, Tchernof A, Després JP. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. *Circ Res.* 2020;126(11):1477–1500. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316101.
4. Шляхто ЕВ, Звартау НЭ, Виллевальде СВ, Яковлев АН, Соловьева АЕ, Федоренко АА и др. Значимость оценки распространенности и мониторинга исходов у пациентов с сердечной недостаточностью в России.

Российский кардиологический журнал. 2020;25(12):4204. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4204.
Shlyakhto EV, Zvartau NE, Villevalde SV, Yakovlev AN, Soloveva AE, Fedorenko AA et al. Assessment of Prevalence and Monitoring of Outcomes in Patients with Heart Failure in Russia. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(12):4204. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4204.
5. Norhammar A, Bodegard J, Vanderheyden M, Tangri N, Karasik A, Maggioni AP et al. Prevalence, outcomes and costs of a contemporary, multinational population with heart failure. *Heart.* 2023;109(7):548–556. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2022-321702.
6. Van Vliet-Ostaptchouk JV, Nuotio ML, Slagter SN, Doiron D, Fischer K, Foco L et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord.* 2014;14:9. https://doi.org/10.1186/1472-6823-14-9.
7. Терещенко СН, Галявич АС, Ускач ТМ, Агеев ФТ, Арутюнов ГП, Бегрambекова ЮЛ и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4083. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083.
Tereshchenko SN, Galyavich AS, Uskach TM, Ageev FT, Arutyunov GP, Begrambekova YuL et al. 2020 Clinical practice guidelines for chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083.
8. Кузнецова НО, Сагирова ЖН, Губина АЮ, Захаров ИП, Валиев ГО, Мельничук АА и др. Оценка функции миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при помощи регистратора одноканальной электрокардиограммы *Вестник новых медицинских технологий.* 2022;29(1):46–52. https://doi.org/10.24412/1609-2163-2022-1-46-52.
Kuznetsova NO, Sagirova ZhN, Gubina AYu, Zakharov IP, Valiev GO, Melnichul AA et al. Assessment of myocardial function in patients with chronic heart failure using a singlechannel electrocardiogram recorder. *Journal of New Medical Technologies.* 2022;29(1):46–52. (In Russ.) https://doi.org/10.24412/1609-2163-2022-1-46-52.
9. He J, Yang W, Wu W, Sun X, Li S, Yin G et al. Clinical features, myocardial strain and tissue characteristics of heart failure with preserved ejection fraction in patients with obesity: A prospective cohort study. *EClinicalMedicine.* 2022;55:101723. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101723.
10. Исламова МР, Лазарев ПВ, Сафарова АФ, Кобалава ЖД. Эхокардиографические возможности оценки функции правого желудочка и правожелудочково-артериального сопряжения при хронической сердечной недостаточности *Кардиология: новости, мнения, обучение.* 2018;6(3):51–58. https://doi.org/10.24411/2309-1908-2018-13004.
Islamova MR, Lazarev PV, Safarova AF, Kobalava ZhD. Echocardiographic capabilities for the assessment of right ventricular function and right ventricular-pulmonary artery coupling in patients with chronic heart failure. *Cardiology: News, Opinions, Training.* 2018;6(3):51–58. (In Russ.) https://doi.org/10.24411/2309-1908-2018-13004.
11. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2019;40(40):3297–3317. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz641.
12. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;145(18):e895–e1032. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063.
13. Гриценко ОВ, Чумакова ГА, Трубина ЕВ. Возможности speckle tracking-эхокардиографии для диагностики дисфункции миокарда. *CardioСоматика.* 2021;12(1):5–10. https://doi.org/10.26442/22217185.2021.1.200756.
Gritsenko OV, Chumakova GA, Trubina EV. Features of speckle tracking echocardiography for diagnosis of myocardial dysfunction. *CardioSomatics.* 2021;12(1):5–10. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/22217185.2021.1.200756.
14. Mandviwala TM, Basra SS, Khalid U, Pickett JK, Przybylowicz R, Shah T et al. Obesity and the paradox of mortality and heart failure hospitalization in heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Obes (Lond).* 2020;44(7):1561–1567. https://doi.org/10.1038/s41366-020-0563-1.
15. Крюков НА, Рыжков АВ, Сухова ИВ, Ананьевская ПВ, Фокин ВА, Гордеев МЛ. Сравнительная оценка диагностической ценности эхокардиографии с магнитно-резонансной томографией в определении жизнеспособности дисфункционального миокарда. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(8):4407. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4407.
Kryukov NA, Ryzhkov AV, Sukhova IV, Ananevskaya PV, Fokin VA, Gordeev ML. Comparative Assessment of the Diagnostic Value of Echocardiography and Magnetic Resonance Imaging in Determining Myocardial Viability. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(8):4407. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4407.
16. Сергиенко ВБ, Аншелес АА. Позитронная эмиссионная томография в кардиологической практике. *Терапевтический архив.* 2023;95(7):531–536. https://doi.org/10.26442/00403660.2023.07.202278.
Sergienko VB, Ansheles AA. Positron emission tomography in cardiological practice. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2023;95(7):531–536. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/00403660.2023.07.202278.
17. Хачирова ЭА, Самойленко ЛЕ, Шевченко ОП. Оценка диастолической функции миокарда у пациентов с болевым синдромом в грудной клетке и ангиографически неизменными коронарными артериями методом синхронизированной с ЭКГ однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. *Вестник РГМУ.* 2019;(1):15–21. Режим доступа: https://vestnik.rsmu.press/archive/2019/1/2/content?lang=ru.
Khachirova EA, Samoylenko LE, Shevchenko OP. Assessment of Diastolic Function in Patients with Chest Pain and Angiographically Normal Coronary Arteries Using ECG-Gated Spect. *Bulletin of Russian State Medical University.* 2019;(1):13–19. Available at: https://vestnik.rsmu.press/archive/2019/1/2/content?lang=en.
18. Завадовский КВ, Веснина ЖВ, Анашбаев ЖЖ, Мочула АВ, Сазонова СИ, Ильюшенкова ЮН и др. Современное состояние ядерной кардиологии в Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(12):5134. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5134.
Zavadovsky KV, Vesnina ZhV, Anashbaev ZhZh, Mochula AV, Sazonova SI, Ilyushenkova YuN et al. Current status of nuclear cardiology in the Russian Federation. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(12):5134. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5134.
19. Abraham TM, Pedley A, Massaro JM, Hoffmann U, Fox CS. Association between visceral and subcutaneous adipose depots and incident cardiovascular disease risk factors. *Circulation.* 2015;132(17):1639–1647. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.015000.
20. Reis JP, Allen N, Gunderson EP, Lee JM, Lewis CE, Loria CM et al. Excess body mass index- and waist circumference-years and incident cardiovascular disease: the CARDIA study. *Obesity (Silver Spring).* 2015;23(4):879–885. https://doi.org/10.1002/oby.21023.
21. Liu J, Fox CS, Hickson DA, May WD, Hairston KG, Carr JJ, Taylor HA. Impact of abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue on cardiometabolic risk factors: the Jackson Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(12):5419–5426. https://doi.org/10.1210/jc.2010-1378.
22. Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(6):363–371. https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.58.
23. Shah RV, Anderson A, Ding J, Budoff M, Rider O, Petersen SE et al. Pericardial, But Not Hepatic, Fat by CT Is Associated With CV Outcomes and Structure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10(9):1016–1027. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.10.024.
24. Kenchaiah S, Ding J, Carr JJ, Allison MA, Budoff MJ, Tracy RP et al. Pericardial Fat and the Risk of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(21):2638–2652. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.003.
25. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2017;136(1):6–19. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807.
26. Sciacqua A, Cimellaro A, Mancuso L, Miceli S, Cassano V, Perticone M et al. Different Patterns of Left Ventricular Hypertrophy in Metabolically Healthy and Insulin-Resistant Obese Subjects. *Nutrients.* 2020;12(2):412. https://doi.org/10.3390/nu12020412.
27. Dong B, Yao Y, Xue R, Liang W, He J, Wei F et al. Distinct implications of body mass index in different subgroups of nonobese patients with heart failure with preserved ejection fraction: a latent class analysis of data from the TOPCAT trial. *BMC Med.* 2022;20(1):423. https://doi.org/10.1186/s12916-022-02626-4.
28. Eckel N, Li Y, Kuxhaus O, Stefan N, Hu FB, Schulze MB. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(9):714–724. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30137-2.
29. Постоева АВ, Дворяшина ИВ, Сельченкова ЕИ. Использование концепции метаболических фенотипов для оценки сердечно-сосудистого риска: обзор литературы. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2024;13(1):80–88. https://doi.org/10.33029/2304-9529-2024-13-1-80-88.
Postoeva AV, Dvoryashina IV, Selchenkova EI. Use of metabolic phenotypes concept for cardiovascular risk assessment: literature review. *Endocrinology: News, Opinions, Training.* 2024;13(1):80–88. (In Russ.) https://doi.org/10.33029/2304-9529-2024-13-1-80-88.
30. Imbalzano E, Russo GT, Giandalia A, Sciacqua A, Orlando L, Russo V et al. Sex-Specific Impact of Different Obesity/Metabolic Phenotypes on Long-Term Cardiovascular Outcomes in Acute Coronary Syndrome Patients. *Biomedicines.* 2022;10(2):424. https://doi.org/10.3390/biomedicines10020424.
31. Lee HJ, Kim HL, Lim WH, Seo JB, Kim SH, Zo JH, Kim MA. Subclinical alterations in left ventricular structure and function according to obesity and metabolic health status. *PLoS ONE.* 2019;14(9):e0222118. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222118.
32. Wang Y, Liang J, Zheng S, He A, Chen C, Zhao X et al. Combined associations of obesity and metabolic health with subclinical left ventricular dysfunctions: Danyang study. *ESC Heart Fail.* 2021;8(4):3058–3069. https://doi.org/10.1002/ehf2.13403.
33. Wang P, Liu M, Zhuang X, Guo Y, Xiong Z, He L et al. Association of metabolically healthy obesity in young adulthood with myocardial structure and function. *Int J Obes (Lond).* 2023;47(5):399–405. https://doi.org/10.1038/s41366-023-01288-3.

34. Ahmad MI, Mongraw-Chaffin M, Lewis KH, Chen H, Ard JD, Soliman EZ. Association of Obesity Phenotypes with Electrocardiographic Markers of Poor Outcomes in the General Population. *Obesity (Silver Spring).* 2019;27(12):2076–2083. https://doi.org/10.1002/oby.22647.
35. Zhao H, Huang R, Jiang M, Wang W, Chai Y, Liu Q et al. Myocardial Tissue-Level Characteristics of Adults With Metabolically Healthy Obesity. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2023;16(7):889–901. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2023.01.022.
36. Olatunbosun PP, El Hunjul GN, Patel A, Abbas RH, Mody S, Masalha A et al. Heart failure in patients with metabolic syndrome X. *Discoveries (Craiova).* 2023;11(1):e162. https://doi.org/10.15190/d.2023.1.
37. Ren J, Wu NN, Wang S, Sowers JR, Zhang Y. Obesity cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Physiol Rev.* 2021;101(4):1745–1807. https://doi.org/10.1152/physrev.00030.2020.
38. Rayner JJ, Peterzan MA, Watson WD, Clarke WT, Neubauer S, Rodgers CT et al. Myocardial Energetics in Obesity: Enhanced ATP Delivery Through Creatine Kinase With Blunted Stress Response. *Circulation.* 2020;141(14):1152–1163. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042770.
39. Brandt MM, Nguyen ITN, Krebber MM, van de Wouw J, Mokry M, Cramer MJ et al. Limited synergy of obesity and hypertension, prevalent risk factors in onset and progression of heart failure with preserved ejection fraction. *J Cell Mol Med.* 2019;23(10):6666–6678. https://doi.org/10.1111/jcmm.14542.
40. Torres-Jacome J, Ortiz-Fuentes BS, Bernabe-Sanchez D, Lopez-Silva B, Velasco M, Ita-Amador ML, Albarado-Ibañez A. Ventricular Dysfunction in Obese and Nonobese Rats with Metabolic Syndrome. *J Diabetes Res.* 2022:9321445. https://doi.org/10.1155/2022/9321445.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **А.В. Постоева, О.А. Миролюбова**
Концепция и дизайн исследования – **И.В. Дворяшина**
Написание текста – **А.В. Постоева, О.А. Миролюбова**
Сбор и обработка материала – **А.В. Постоева**
Обзор литературы – **А.В. Постоева**
Анализ материала – **А.В. Постоева, И.В. Дворяшина, О.А. Миролюбова**
Редактирование – **И.В. Дворяшина, О.А. Миролюбова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **А.В. Постоева, И.В. Дворяшина**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Anna V. Postoeva, Olga A. Mirolyubova**
Study concept and design – **Irina V. Dvoryashina**
Text development – **Anna V. Postoeva, Olga A. Mirolyubova**
Collection and processing of material – **Anna V. Postoeva**
Literature review – **Anna V. Postoeva**
Material analysis – **Anna V. Postoeva, Irina V. Dvoryashina, Olga A. Mirolyubova**
Editing – **Irina V. Dvoryashina, Olga A. Mirolyubova**
Approval of the final version of the article – **Anna V. Postoeva, Irina V. Dvoryashina**

Информация об авторах:

Постоева Анна Викторовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии, Северный государственный медицинский университет; 163069, Россия, Архангельск, Троицкий проспект, д. 51; ann-primak@yandex.ru
Миролюбова Ольга Алексеевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии, Северный государственный медицинский университет; 163069, Россия, Архангельск, Троицкий проспект, д. 51; o.mirolyubova@yandex.ru
Дворяшина Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии и эндокринологии, Северный государственный медицинский университет; 163069, Россия, Архангельск, Троицкий проспект, д. 51; dvoryashinva@yandex.ru

Information about the authors:

Anna V. Postoeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy and Endocrinology, Northern State Medical University; 51, Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163069, Russia; ann-primak@yandex.ru
Olga A. Mirolyubova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Northern State Medical University; 51, Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163069, Russia; o.mirolyubova@yandex.ru
Irina V. Dvoryashina, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy and Endocrinology, Northern State Medical University; 51, Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163069, Russia; dvoryashinva@yandex.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-410

Обзорная статья / Review article

Неблагоприятные кардиологические и неврологические реакции, связанные с авиаперелетами, и возможность их фармакологической коррекции

Д.И. Трухан✉, https://orcid.org/0000-0002-1597-1876, dmitry_trukhan@mail.ru
Д.С. Иванова, https://orcid.org/0000-0002-4145-7969, darja.ordinator@mail.ru
Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

Резюме
Воздушный транспорт может спровоцировать или усугубить медицинское событие у пассажира с сопутствующими медицинскими проблемами. Нами проведен поиск источников в информационных базах PubMed и Scopus, включавший временной период до 29.08.2024, в котором рассматривалось влияние авиаперелетов на здоровье человека. Выделяют 2 основные категории стрессоров, связанных с авиаперелетами и влияющих на организм. В целом они делятся на: (1) психологические и физические стрессоры и (2) физиологические стрессоры. Возможные изменения в состоянии здоровья, связанные с авиаперелетами, можно разделить на функциональные, в большинстве своем обратимые, и органические: (1) обострение/декомпенсация уже имеющейся соматической патологии и (2) развитие патологических состояний *de novo*, для которых возможные стрессоры могут служить триггером, непосредственно или последовательно в результате предшествующего развития и прогрессирования функциональных нарушений. В литературе основное внимание уделено вопросам безопасности во время авиаперелетов пациентов с уже имеющейся сердечно-сосудистой патологией. Менее изучены неблагоприятные функциональные кардиологические и неврологические реакции и их фармакологическая коррекция. Страх полетов и фобия полетов очень распространены среди населения в целом и могут привести к существенному стрессу. Для ситуационной коррекции реакций на обыденные стрессовые события возможно применение препаратов с анксиолитическим действием небензодиазепинового строения. К этой группе относится препарат Валокордин, действие которого направлено на различные проявления стресса, тревожные состояния, вегетативную дисфункцию, повышенную возбудимость и раздражительность, легкие нарушения сна. При предполетной тревоге и страхе прием Валокордина (по ситуации или коротким курсом) может быть препаратом выбора как для авиапутешественника, так и для его провожающих/встречающих близких.

Ключевые слова: функциональные расстройства сердечно-сосудистой системы, стрессоры, тревога, страх, фенобарбитал

Для цитирования: Трухан ДИ, Иванова ДС. Неблагоприятные кардиологические и неврологические реакции, связанные с авиаперелетами, и возможность их фармакологической коррекции. *Медицинский совет.* 2024;18(16):127–133. https://doi.org/10.21518/ms2024-410.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Adverse cardiological and neurological reactions associated with air traffic and the possibility of their pharmacological correction

Dmitry I. Trukhan✉, https://orcid.org/0000-0002-1597-1876, dmitry_trukhan@mail.ru
Darja S. Ivanova, https://orcid.org/0000-0002-4145-7969, darja.ordinator@mail.ru
Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia

Abstract
Air transport may provoke or aggravate a medical event in a passenger with concomitant medical problems. We searched the PubMed and Scopus databases for the period up to 08/29/2024 for sources that examined the impact of air travel on human health. There are 2 main categories of stressors associated with air travel and affecting the body, generally divided into: (1) psychological and physical stressors and (2) physiological stressors. Possible changes in health associated with air travel can be divided into functional, mostly reversible, and organic: (1) exacerbation/decompensation of existing somatic pathology; (2) development of pathological conditions de novo, for which possible stressors can serve as a trigger, directly or sequentially as a result of the previous development and progression of functional disorders. The literature focuses on safety issues during air travel for patients with existing cardiovascular pathology. Adverse functional cardiological and neurological reactions and their pharmacological correction have been less studied. Fear of flying and phobia of flying are very common among the general population and can lead to significant stress. For situational correction of reactions to everyday stressful events, it is possible to use drugs with anxiolytic action of a non-benzodiazepine structure. This group includes the drug Valocordin®, the action of which is aimed at various manifestations of stress, anxiety states, autonomic dysfunction, increased excitability and irritability, mild sleep disorders. In case of pre-flight anxiety and fear, taking Valocordin® (depending on the situation or in a short course) can be the drug of choice for both the air traveler and his relatives seeing him off/meeting him.

© Трухан ДИ, Иванова ДС, 2024

Keywords: functional disorders of the cardiovascular system, stressors, anxiety, fear, phenobarbital

For citation: Trukhan DI, Ivanova DS. Adverse cardiological and neurological reactions associated with air traffic and the possibility of their pharmacological correction. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(16):127–133. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-410.

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

ВВЕДЕНИЕ

Воздушный транспорт хотя и безопасен, но подвергает пассажиров различным физическим, психологическим и физиологическим стрессорам, которые могут хорошо переноситься здоровым пассажиром, но могут спровоцировать или усугубить медицинское событие у пассажира с сопутствующими медицинскими проблемами [1]. Авиационная среда существенно отличается от земного существования, к которому человек привык и для которого он физически предназначен. Помимо очевидной среды в полете, подвергающей пассажиров физиологическим стрессорам, ситуации в полете также оказывают давление на психическую и физическую сферу [2].

ФАКТОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С АВИАПЕРЕЛЕТАМИ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЗДОРОВЬЕ

Пассажиры в полете подвергаются воздействию пониженного атмосферного давления, пониженного количества доступного кислорода, шума, вибрации и подвергаются воздействию отрицательных температур, которые находятся всего в четверти дюйма (19 мм) от них – толщине обшивки самолета. В американском обзоре отмечается, что после событий 11 сентября 2001 г. пассажиры подвергались не только физическому стрессу полета, но также социальному и эмоциональному стрессу перед вылетом. На борту самолетов значительно возросло количество случаев ярости в воздухе, что представляет угрозу безопасности полета и страх причинения вреда пассажирам и экипажу [3].

Факторы риска для пациентов включают пожилой возраст, беспокойство, измененный циркадный ритм, прием лекарств/алкоголя и стрессоры окружающей среды, связанные с полетом. Стрессы полета могут включать воздействие низкого уровня кислорода, гипобарические и гипербарические изменения, микро- и макрогравитацию, вибрацию [4], влияние дискомфорта пространства и движения [5]. Во время полета большинство здоровых людей легко переносят эти стрессы, однако они могут привести к острому ухудшению патологии у людей со стабильными хроническими заболеваниями. С другой стороны, у пассажиров, находящихся в самолете, могут возникнуть острые обострения заболеваний, не связанные с полетом [4]. Определенное негативное влияние на здоровье авиапутешественника может оказать джетлаг-синдром (резкая смена часовых поясов, приводящая к нарушению естественных биологических ритмов организма) [6–8].

Выделяют 2 основные категории стрессоров, связанных с авиаперелетами и влияющих на организм. Они в целом делятся на: (1) психологические и физические стрессоры и (2) физиологические стрессоры [9].

Возможные изменения в состоянии здоровья, связанные с авиаперелетами, можно разделить на функциональные, в большинстве своем обратимые, и органические: (1) обострение/декомпенсация уже имеющейся соматической патологии и (2) развитие патологических состояний *de novo*, для которых возможные стрессоры могут служить триггером, непосредственно или последовательно в результате предшествующего развития и прогрессирования функциональных нарушений.

В ряде случаев изменения в состоянии здоровья требуют неотложной помощи. Так, исследователи из Гонконга отмечают, что показатели частоты серьезных чрезвычайных ситуаций в полете составляют приблизительно 1 на 10–40 000 пассажиров, при этом один смертельный исход случается на 3–5 млн пассажиров [10]. Медицинское изменение маршрута самолета после чрезвычайной ситуации в полете может происходить в 7–13% случаев. В более позднем американском обзоре [11] отмечается, что отклонение самолета от запланированного пункта назначения в другой аэропорт из-за неотложной медицинской помощи происходит примерно в 4,4% (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 4,3–4,6%) случаев чрезвычайных ситуаций в полете.

ВОЗМОЖНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ, СВЯЗАННЫЕ С АВИАПЕРЕЛЕТАМИ

В обзоре американских неврологов из Mayo Clinic [12] отмечается, что неврологические симптомы (головокружение/вертиго, потеря сознания/обморок, судороги, головные боли и цереброваскулярные симптомы) являются наиболее распространенной медицинской жалобой во время авиаперелета, требующей оказания медицинской помощи. Датские ученые [13] указывают пять основных медицинских инцидентов в полете – вазовагальные, сердечные, легочные и желудочно-кишечные приступы, а также незначительные травмы и ожоги. Испанские авторы проанализировали перспективный регистр всех пациентов, направленных из международного аэропорта Мадрида в отделение неотложной помощи университетской больницы. Наиболее распространенными наблюдаемыми диагнозами были лекарственные судороги и ишемические инсульты, вызванные атеросклерозом крупных артерий [14]. В упомянутом ранее американском обзоре медицинских чрезвычайных ситуаций в полете авторы к наиболее распространенным относят обмороки или предобморочные состояния (32,7%) и желудочно-кишечные (14,8%), респираторные (10,1%) и сердечно-сосудистые (7,0%) симптомы [11].

В бразильском систематическом обзоре и метаанализе [15] неотложных медицинских состояний во время полета (анализ данных 1,5 млрд авиапассажиров) отмечены четыре наиболее распространенные категории медицинских состояний или синдромов во время полета: обмороки,

желудочно-кишечные события, респираторные и неврологические симптомы. Ряд состояний можно отнести к категории, характерной для авиапутешествий, например синдром эконом-класса (тромбоз глубоких вен в тесных пределах салона самолета) [3] или «головная боль, связанная с авиаперелетом» («головная боль в самолете») [16]. Головная боль в самолете проявляется как сильная, мучительная, односторонняя, колющая, с локализацией в лобно-орбитальной области, длящаяся менее 30 мин и возникающая во время подъема или спуска самолета [17–19]. Американские неврологи [18] отмечают, что у пациентов с этим состоянием может развиться тревога и страх перед полетом, учитывая интенсивность и тяжесть боли.

Имеющееся давление в салоне во время нормальной высоты полета может значительно замедлить опорожнение желудка и вызвать симптомы функциональной диспепсии. Немецкими учеными показано, что и другие аспекты условий в салоне, такие как пространство и изменчивость сидений, качество воздуха и шум, также модулируют (уменьшают или увеличивают) диспепсические симптомы и тошноту во время полетов [20].

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И АВИАПЕРЕЛЕТЫ

В литературе основное внимание уделено вопросам безопасности во время авиаперелетов пациентов с уже имеющейся сердечно-сосудистой патологией [21–24]. Так, немецкие ученые [22] отмечают, что во время авиаперелетов кардиологические пациенты, в частности, подвергаются стрессу из-за снижения давления в пассажирском салоне и связанного с этим снижения парциального давления кислорода в крови. Возможными рисками являются, например, нарушения ритма, ишемические состояния миокарда или чрезмерное повышение давления в легочной артерии. Авиаперелеты могут быть разрешены не ранее, чем через две недели после инфаркта миокарда или коронарного события. Их следует запретить пациентам с декомпенсированной сердечной недостаточностью, нестабильной стенокардией, тяжелой легочной артериальной или артериальной гипертензией, неконтролируемыми аритмиями и операциями на сердце в течение 2 нед. до предполагаемого полета.

Иранские кардиологи [25] отмечают, что пациенты с сердечной недостаточностью (СН) более склонны испытывать респираторный дистресс, беспокойство, стресс, сердечную декомпенсацию и венозную тромбоэмболию (ВТЭ) во время авиаперелетов. Хотя пациенты со стабильной СН могут переносить авиаперелеты, тем, у кого синдром острой сердечной недостаточности, не следует летать до полного выздоровления.

Британскими учеными [26] показано, что психический стресс и психологическое давление причинно связаны с ишемией миокарда у лиц с уже существующей ишемической болезнью сердца. Предполетная и послеполетная обстановка представляет собой различные стрессовые моменты. Более строгие проверки безопасности, длинные очереди на иммиграционных линиях и ужесточение мер инфекционного контроля (из-за недавней пандемии COVID-19) приводят к более длительному времени ожидания и повышению тревожности и разочарования у пассажиров. Кроме того, аэробный стресс, вызванный деятельностью по передаче багажа в аэропорту и транзитных зонах, приводит к более высокой физической нагрузке, которая может усугубляться большими высотами или более теплым климатом в зарубежных пунктах назначения. Эти уровни упражнений могут выходить за рамки привычных для пассажира, а у пациентов с сердечными заболеваниями могут стать причиной ишемических событий [9]. В результате воздействия психологических и физических стрессоров организм реагирует адренергическим выбросом и симпатической активацией, что приводит к повышению артериального давления и частоты сердечных сокращений, что еще больше усугубляет ишемическую нагрузку на пораженную сердечно-сосудистую систему [9].

Кроме того, раннее утреннее время вылета и прибытия, пересечение нескольких часовых поясов являются основными факторами, способствующими дневному стрессу, и могут привести к повышенному риску острых коронарных и аритмических событий из-за неблагоприятного воздействия на хронобиологическую регуляцию сердечно-сосудистой системы [27]. Еще одной проблемой, с которой сталкиваются пассажиры с сердечно-сосудистыми заболеваниями, является время приема их лекарств, особенно при резкой смене часовых поясов, приемов пищи и бодрствования во время трансконтинентальных перелетов [2].

Одним из аспектов определения рисков в полете связан со склонностью пациентов к повышенной тромбогенности [9, 28, 29], однако за последнее время довольно существенно увеличилось число пассажиров, принимающих антикоагулянты, особенно антагонисты витамина К, для профилактики тромбоэмболий при фибрилляции или трепетании предсердий. Поэтому актуальной является не только проблема тромбогенности, но и появившаяся новая проблема – повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений [24].

В ОЖИДАНИИ АВИАПЕРЕЛЕТА

Проблемы со здоровьем у пациентов могут развиться и до авиаперелета. Перед авиаперелетом нередко у пациентов появляются симптомы функциональных расстройств сердечно-сосудистой системы, соматоформной вегетативной дисфункции сердца и сердечно-сосудистой системы [30], симптомы, характерные для синдрома раздраженного кишечника (СРК) [31, 32], гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП) [33] и др. Типичный пример: пассажира у подъезда ожидает такси в аэропорт, а «место отдохновения» [34] «все зовет и не отпускает», а после полета, напротив, «не зовет и не зовет» день, другой, третий…

Тревожные расстройства широко распространены среди населения, особенно среди жителей мегаполисов, живущих в напряженном ритме. На протяжении жизни отдельные симптомы тревоги или различные тревожные расстройства выявляются примерно у 50% людей. Клинически значимая тревога встречается у 5–7% людей

в общей популяции и более чем у 25% пациентов, наблюдающихся у врачей общей практики [35].

Особенностью тревожных расстройств является их коморбидность, которая проявляется целым рядом симптомокомплексов, среди которых ведущими являются вегетативный, соматический и психический. Среди вегетативных и соматических проявлений тревоги – потливость, холодные и влажные ладони, сухость во рту, ощущение кома в горле, чувство нехватки воздуха, кардиалгии, напряжение и боль в мышцах, а также тошнота, диарея, абдоминальная боль, головокружение, снижение либидо и др. В качестве психических проявлений тревожных расстройств чаще всего выступают всевозможные опасения (страх авиаперелета, другие фобии, боязнь неудачи, ощущение волнения и др.). Таким людям свойственны ощущение напряженности, беспокойство по мелочам, скованность, суетливость, неспособность расслабиться, невозможность сконцентрироваться, быстрая утомляемость, страхи, фобии, навязчивые мысли и пр. [35]. Американскими учеными отмечено, что молодые мужчины и женщины (моложе 35 лет) чаще страдают от тревоги и несоразмерно больше по сравнению с более старшей возрастной группой [36].

Боязнь авиаперелетов – один из самых частых страхов. Почти каждый человек, севший в кресло самолета, боится подниматься в небо. А некоторым людям панический страх мешает даже дойти до этого кресла. Кошмар в виде бессонницы и навязчивых мыслей о катастрофе для них начинается за несколько дней до вылета. Хотя самолет считается безопасным видом транспорта, определенное количество путешественников, приехавших в аэропорт, сдает билеты из-за панических атак.

Страх полетов и фобия полетов очень распространены среди населения в целом и могут привести к существенному стрессу [37]. В британском обзоре [38] отмечается, что страх полетов, его природа, распространенность, этиология и лечение были предметом значительного количества исследований за последние 30 лет. Страх полетов является гетерогенным явлением, которое приобретается под влиянием сложных психологических, социальных и физиологических факторов, уникальных для каждого конкретного человека [37].

Нидерландские ученые [39] использовали опросник ситуаций тревожности во время полета (FAS) и опросник модальности тревожности во время полета (FAM) у 2 072 человек, страдающих от страха летать. Значительное количество людей с фобией полетов получили баллы в клинически значимом диапазоне по подшкалам, оценивающим тревожность ожидания, тревожность в полете, генерализованную тревожность полета, соматические жалобы и когнитивные жалобы. В китайском исследовании [40] определялось настроение во время путешествия с помощью 5-балльной шкалы Лайкерта на основе степеней счастья, паники, беспокойства и усталости. Режим междугородних поездок занял первое место по влиянию на панику и беспокойство (38% и 39% важности соответственно). В швейцарско-немецком исследовании [41] авторы отметили, что пациенты с боязнью полетов испытали значительно больше стрессовых жизненных событий (60%), чем здоровые лица контрольной группы (19%), и указали значимое влияние на аэрофобию негативной информации в СМИ.

Сотрудники центра исследований тревожности и стресса шотландского университета Стерлинга [42] отмечают, что значительная часть авиапассажиров испытывает ситуативную тревожность и проблемы со здоровьем. Взлет и посадка являются воспринимаемым источником беспокойства примерно для 40% респондентов, задержки рейсов – для более чем 50%, а таможня и получение багажа – для трети людей. Проблемы с физическим здоровьем, связанные с авиаперелетами, были распространены, и между такими проблемами и частотой беспокойства была тесная связь. Женщины сообщали о большей тревожности во время авиаперелетов и большем количестве соматических симптомов, чем мужчины.

ВОЗМОЖНАЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ТРЕВОГИ И СТРАХА АВИАПЕРЕЛЕТА

Ученые из Саудовской Аравии [43] указывают, что ряд неврологических проблем, возникающих во время авиаперелетов, таких как обмороки, судороги, инсульты, сдавливание нервов, баротравма, головокружение, укачивание и др., можно предотвратить, если путешественник знает о них, применяет простые физиологические правила, принимает некоторые специальные лекарства.

При хронических тревожных расстройствах, связанных с авиаперелетами, в ряде работ отмечена эффективность поведенческой и когнитивной групповой терапии страха полетов у часто летающих пациентов [44–46].

При редких авиаперелетах или внезапной в них необходимости, которые сопровождаются тревогой и страхом, выбором будет ситуационная терапия по требованию. Следует отметить, что появление страха и тревоги, связанных с авиаперелетами, возможно не только у авиапассажира, но и для категории провожающих и встречающих близких ему людей.

Для ситуационной коррекции реакций на обыденные стрессовые события, сопровождающиеся снижением адаптивных возможностей, наиболее часто применяют препараты с анксиолитическим действием небензодиазепинового строения [35, 47, 48].

К этой группе относится препарат Валокордин® (компании Krewel Meuselbach GmbH, Германия), действие которого направлено на различные проявления стресса, тревожные состояния, вегетативную дисфункцию, повышенную возбудимость и раздражительность, легкие нарушения сна. Валокордин® уменьшает возбудимость адренергических и холинергических структур, оказывает седативное влияние на гипоталамус. Данный препарат в стрессовой ситуации является вегетативным и стрессогенным корректором [49].

В кардиологической и неврологической практике давно применяют Валокордин® в качестве симптоматического средства для лечения вегетативной дисфункции при стрессогенных ситуациях, проявляющейся, в частности, колющими, давящими болями в области сердца, скачками артериального давления, тахикардией, ощущением нехватки

воздуха, нарушением сна, раздражительностью, головной болью, тошнотой, болями в кишечнике, гипергидрозом и рядом других разнообразных симптомов [48, 50, 51].

В состав препарата Валокордин® (капли для приема внутрь) входят активные вещества: фенобарбитал (18,4 мг/мл) и этилбромизовалерианат (18,4 мг/мл), вспомогательные вещества: мятное масло (1,29 мг/мл), хмелевое масло (0,18 мг/мл)[1].

В соответствии с приказом Минздрава от 10.06.2013 №369н, малым количеством фенобарбитала в жидкой лекарственной форме для внутреннего применения считается до 2 г препарата включительно на 100 мл, поэтому Валокордин® относится к препаратам, отпускаемым без рецепта врача [52, 53].

Фенобарбитал обладает седативным и мягким снотворным эффектом, способствует снижению возбуждения центральной нервной системы (ЦНС) и облегчает наступление естественного сна. Этилбромизовалерианат оказывает седативное, снотворное и спазмолитическое действие, регулирует состояние ЦНС, помогает человеку преодолеть приступы паники, тревоги, страха, способствует снятию чрезмерной эмоциональной возбудимости.

Основное фармакологическое действие препарата Валокордин® реализуется за счет входящего в него фенобарбитала, проявляющего снотворный и седативный эффект. Фенобарбитал является производным барбитуровой кислоты, барбитуратом длительного действия, а также индуктором цитохрома Р450 (используется для снижения токсичности ряда фармакологических препаратов). Действует в качестве антиконвульсанта, подавляя моно- и полисинаптическую передачу в ЦНС; он также повышает порог для электростимуляции двигательной коры[2].

В основе формирования тревоги лежит нарушение баланса некоторых медиаторов: серотонина, норадреналина и гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Противотревожные препараты в основном реализуют свое действие именно через эти медиаторные системы. При взаимодействии фенобарбитала с барбитуратным участком ГАМК-бензодиазепин-барбитуратного рецепторного комплекса повышается чувствительность ГАМК-рецепторов к медиатору (ГАМК), в результате увеличивается длительность периода раскрытия нейрональных каналов для входящих токов ионов хлора и увеличивается поступление ионов хлора в клетку. Увеличение содержания ионов хлора внутри нейрона влечет за собой гиперполяризацию клеточной мембраны и понижает ее возбудимость. В результате усиливается тормозное влияние ГАМК и угнетение межнейронной передачи в различных отделах ЦНС [35].

К зарегистрированным показаниям препарата Валокордин® относятся неврозы, сопровождающиеся беспокойством, страхом, раздражительностью; состояния возбуждения, сопровождающиеся выраженными вегетативными реакциями; функциональные расстройства сердечно-сосудистой системы (в т. ч. кардиалгия, синусовая тахикардия); бессонница (затруднение засыпания). Все вышеперечисленные состояния могут беспокоить авиапутешественника перед и во время полета. Валокордин® принимают внутрь, до еды, с небольшим количеством жидкости. Доза устанавливается индивидуально. В соответствии с инструкцией взрослым рекомендуется на прием 22–30 капель. В течение суток возможно принять Валокордин® еще 2 раза.

Валокордин® рассматривается как простое, эффективное и безопасное решение в коррекции ситуационной тревоги и стресса [54, 55].

При появлении предполетной тревоги и страха за несколько дней до полета возможен курсовой прием препарата Валокордин®. При использовании препарата Валокордин® коротким курсом (3 нед.) в терапевтической дозе 15 капель 3 раза в день заметно уменьшаются клинические проявления соматоформной вегетативной дисфункции, при этом препарат не оказывает негативного влияния на когнитивные функции, обладает хорошей переносимостью и не вызывает привыкания [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Связь неблагоприятных функциональных кардиологических и неврологических реакций с авиаперелетами менее изучена, чем органических заболеваний сердечно-сосудистой системы. Польза и эффект купирования предполетной тревоги и страха авиаперелета в специализированной литературе недооценены. При предполетной тревоге и страхе прием препарата Валокордин® (по ситуации или коротким курсом) может быть препаратом выбора как для авиапутешественника, так и для его провожающих/встречающих близких.

Поступила / Received 20.08.2024
Поступила после рецензирования / Revised 10.09.2024
Принята в печать / Accepted 12.09.2024

[1] https://www.vidal.ru/drugs/valocordin__16288.
[2] https://www.vidal.ru/drugs/molecule/821.

Список литературы / References

1. Ngugi MM. Lessons learned from an in-flight medical event. *JAAPA*. 2017;30(9):1–4. https://doi.org/10.1097/01JAA.0000522138.21811.11.
2. Thibeault C, Evans AD. AsMA Medical Guidelines for Air Travel: stresses of flight. *Aerosp Med Hum Perform*. 2015;86(5):486–487. https://doi.org/10.3357/AMHP.4225.2015.
3. DeHart RL. Health issues of air travel. *Annu Rev Public Health*. 2003;24:133–151. https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.24.100901.140853.
4. Salzman SM, Vargas MJ, Clemente Fuentes RW. EMS Flight Stressors and Corrective Action. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31751104.
5. Ramos RT, de Mattos DA, Rebouças JT, Ranvaud RD. Space and motion perception and discomfort in air travel. *Aviat Space Environ Med*. 2012;83(12):1162–1166. https://doi.org/10.3357/asem.3344.2012.
6. Waterhouse J, Reilly T, Edwards B. The stress of travel. *J Sports Sci*. 2004;22(10):946–965. https://doi.org/10.1080/02640410400000264.
7. Reilly T, Waterhouse J, Edwards B. Jet lag and air travel: implications for performance. *Clin Sports Med*. 2005;24(2):367–380. https://doi.org/10.1016/j.csm.2004.12.004.
8. Ding C, Lim LL, Xu L, Kong APS. Sleep and Obesity. *J Obes Metab Syndr*. 2018;27(1):4–24. https://doi.org/10.7570/jomes.2018.27.1.4.
9. Koh CH. Commercial Air Travel for Passengers With Cardiovascular Disease: Stressors of Flight and Aeromedical Impact. *Curr Probl Cardiol*. 2021;46(3):100746. https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100746.
10. Cocks R, Liew M. Commercial aviation in-flight emergencies and the physician. *Emerg Med Australas*. 2007;19(1):1–8. https://doi.org/10.1111/j.1742-6723.2006.00928.x.

11. Martin-Gill C, Doyle TJ, Yealy DM. In-Flight Medical Emergencies: A Review. *JAMA*. 2018;320(24):2580–2590. https://doi.org/10.1001/jama.2018.19842.
12. Sirven JI, Claypool DW, Sahs KL, Wingerchuk DM, Bortz JJ, Drazkowski J et al. Is there a neurologist on this flight? *Neurology.* 2002;58(12):1739–1744. https://doi.org/10.1212/wnl.58.12.1739.
13. Jessen K. In-flight emergencies. *Ugeskr Laeger.* 2005;167(42):3974–3976. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16232395.
14. Alonso-Cánovas A, de Felipe-Mimbrera A, González-Valcárcel J, García-Barragán N, Corral I, Masjuan J. Neurology at the airport. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(9):981–985. https://doi.org/10.1136/jnnp.2011.243709.
15. Borges do Nascimento IJ, Jerončić A, Arantes AJR, Brady WJ, Guimarães NS, Antunes NS et al. The global incidence of in-flight medical emergencies: A systematic review and meta-analysis of approximately 1.5 billion airline passengers. *Am J Emerg Med*. 2021;48:156–164. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.04.010.
16. Mainardi F, Lisotto C, Maggioni F, Zanchin G. Headache attributed to airplane travel ("airplane headache"): clinical profile based on a large case series. *Cephalalgia*. 2012;32(8):592–599. https://doi.org/10.1177/0333102412441720.
17. Bui SBD, Gazerani P. Headache attributed to airplane travel: diagnosis, pathophysiology, and treatment – a systematic review. *J Headache Pain*. 2017;18(1):84. https://doi.org/10.1186/s10194-017-0788-0.
18. Nierenburg H, Jackfert K. Headache Attributed to Airplane Travel: A Review of Literature. *Curr Pain Headache Rep*. 2018;22(7):48. https://doi.org/10.1007/s11916-018-0701-9.
19. Konrad F, Moritz A, Moritz M, Keunecke JG, Tischler F, Prottengeier J. The epidemiology of airplane headache: A cross-sectional study on point prevalence and characteristics in 50,000 travelers. *Cephalalgia*. 2022;42(10):1050–1057. https://doi.org/10.1177/03331024221092408.
20. Hinninghofen H, Enck P. Passenger well-being in airplanes. *Auton Neurosci*. 2006;129(1-2):80–85. https://doi.org/10.1016/j.autneu.2006.07.018.
21. Karnik R, Valentin A. Flying fitness of patients with cardiovascular diseases. *Wien Med Wochenschr*. 2002;152(17-18):462–465. https://doi.org/10.1046/j.1563-258x.2002.02074.x.
22. Flesch M. Which cardiac patients may be allowed to travel by air? *MMW Fortschr Med*. 2005;147(25):38–40. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16038339.
23. Spoorenberg ME, van den Oord MH, Meeuwsen T, Takken T. Fitness to Fly Testing in Patients with Congenital Heart and Lung Disease. *Aerosp Med Hum Perform*. 2016;87(1):54–60. https://doi.org/10.3357/AMHP.4408.2016.
24. Посохов ИН, Праскурничий ЕА. Оценка пригодности к авиапутешествиям пациентов с нарушениями ритма сердца. *Вестник аритмологии*. 2023;30(3):e11–e18. https://doi.org/10.35336/VA-2023-3.
Posokhov IN, Praskurnichii EA. Evaluation of opportunity for air traveling of patients with cardiac arrhythmias. *Journal of Arrhythmology*. 2023;30(3):e11–e18. (In Russ.) https://doi.org/10.35336/VA-2023-3-1196.
25. Izadi M, Alemzadeh-Ansari MJ, Kazemisaleh D, Moshkani-Farahani M. Air travel considerations for the patients with heart failure. *Iran Red Crescent Med J.* 2014;16(6):e17213. https://doi.org/10.5812/ircmj.17213.
26. Strike PC, Steptoe A. Systematic review of mental stress-induced myocardial ischaemia. *Eur Heart J*. 2003;24(8):690–703. https://doi.org/10.1016/s0195-668x(02)00615-2.
27. Rana S, Prabhu SD, Young ME. Chronobiological influence over cardiovascular function: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res.* 2020;126(2):258–279. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.313349.
28. Erdem G. Is heart failure an obstacle to air travel? *Anatol J Cardiol*. 2021;25(Suppl. 1):S10–S12. https://doi.org/10.5152/AnatolCardiol.2021.S105.
29. Poredos P, Kozak M, Antignani PL, et al. From varicose veins to venous thromboembolic events. *Intl Angiol*. 2023;42(3):254–259. https://doi.org/10.23736/S0392-9590.23.04948-9.
30. Трухан ДИ, Филимонов СН. *Болезни сердечно-сосудистой системы: клиника, диагностика и лечение*. СПб.: СпецЛит; 2016. 319 с.
31. Тарасова ЛВ, Трухан ДИ. *Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение*. СПб.: СпецЛит; 2022.
32. Трухан ДИ. На приеме пациентка с синдромом раздраженного кишечника. *Медицинский совет*. 2016;(17):95–99. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-17-95-99.
Trukhan DI. A patient with irritable bowel syndrome at the doctor's office. *Meditsinskiy Sovet.* 2016;(17):95–99. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-17-95-99.
33. Трухан ДИ, Чуянова ЮС, Макушин ДГ. Проблема недержания мочи сквозь призму коморбидности. *Клинический разбор в общей медицине*. 2021;(9):11–23. https://doi.org/10.47407/kr2021.2.9.00103.
Trukhan DI, Chuyanova YuS, Makushin DG. The problem of urinary incontinence through the prism of comorbidity. *Clinical Review for General Practice*. 2021;(9):11–23. (In Russ.) https://doi.org/10.47407/kr2021.2.9.00103.
34. Трухан ДИ, Голошубина ВВ. Синдром раздраженного кишечника: актуальные аспекты этиологии, патогенеза, клиники и лечения. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):297–305. https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201861.
Trukhan DI, Goloshubina VV. Irritable bowel syndrome: current aspects of etiology, pathogenesis, clinic and treatment: A review. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):297–305. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201861.
35. Шавловская ОА. Терапия тревожных состояний. *Медицинский совет*. 2019;(6):42–46. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-42-46.
Shavlovskaya OA. Anxiety Therapy. *Meditsinskiy Sovet.* 2019;(6):42–46. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-42-46.
36. Collier Villaume S, Chen S, Adam EK. Age Disparities in Prevalence of Anxiety and Depression Among US Adults During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open*. 2023;6(11):e2345073. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.45073.
37. Schindler B. CME: Fear of Flying and Flying Phobia. *Praxis*. 2018;107(12):623–628. https://doi.org/10.1024/1661-8157/a002980.
38. Oakes M, Bor R. The psychology of fear of flying (part I): a critical evaluation of current perspectives on the nature, prevalence and etiology of fear of flying. *Travel Med Infect Dis*. 2010;8(6):327–338. https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2010.10.001.
39. Nousi A, van Gerwen L, Spinhoven P. The Flight Anxiety Situations Questionnaire and the Flight Anxiety Modality Questionnaire: norms for people with fear of flying. *Travel Med Infect Dis*. 2008;6(5):305–310. https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2008.06.001.
40. Li X, Wang Y, Tang J, Shi L, Zhao T, Chen J. Emotional wellbeing in intercity travel: Factors affecting passengers' long-distance travel moods. *Front Public Health*. 2022;10:1046922. https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1046922.
41. Schindler B, Vriends N, Margraf J, Stieglitz RD. Ways of acquiring flying phobia. *Depress Anxiety*. 2016;33(2):136–142. https://doi.org/10.1002/da.22447.
42. McIntosh IB, Swanson V, Power KG, Raeside F, Dempster C. Anxiety and health problems related to air travel. *J Travel Med*. 1998;5(4):198–204. https://doi.org/10.1111/j.1708-8305.1998.tb00507.x.
43. Awada A, Kojan S. Neurological disorders and travel. *Int J Antimicrob Agents*. 2003;21(2):189–192. https://doi.org/10.1016/s0924-8579(02)00285-6.
44. Van Gerwen LJ, Spinhoven P, Van Dyck R. Behavioral and cognitive group treatment for fear of flying: a randomized controlled trial. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 2006;37(4):358–371. https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2006.05.002.
45. Oakes M, Bor R. The psychology of fear of flying (part I): a critical evaluation of current perspectives on the nature, prevalence and etiology of fear of flying. *Travel Med Infect Dis*. 2010;8(6):327–338. https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2010.10.001.
46. Oakes M, Bor R. The psychology of fear of flying (part II): a critical evaluation of current perspectives on approaches to treatment. *Travel Med Infect Dis*. 2010;8(6):339–363. https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2010.10.002.
47. Шавловская ОА. Препараты растительного происхождения в терапии тревожных состояний. *Медицинский алфавит*. 2017;2(15):28–32. Режим доступа: https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/185.
Shavlovskaya OA. Therapy of anxiety disorders with herbal drugs. *Medical Alphabet*. 2017;2(15):28–32. (In Russ.) Available at: https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/185.
48. Куташов ВА. Современный подход к терапии вегетативных расстройств у пациентов в стрессогенных условиях. *Медицинский совет*. 2018;(18):92–95. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-18-92-95.
Kutashev VA. Modern approach to the therapy for autonomic disorders in patients under stressful conditions. *Meditsinskiy Sovet.* 2018;(18):92–95. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-18-92-95.
49. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 1996;17(3):354–381. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8737210.
50. Lombardi F, Malliani A, Pagani M, Cerutti S. Heart rate variability and its sympatho-vagal modulation. *Cardiovasc Res*. 1996;32(2):208–216. https://doi.org/10.1016/0008-6363(96)00116-2.
51. Malliani A, Pagani M, Lombardi F. Methodological aspects of noninvasive analysis of autonomic regulation of cardiovascular variability. *E Clin Sci (Lond)*. 1996;(91 Suppl.):68–71. https://doi.org/10.1042/cs0910068supp.
52. Неволина Е. Казус фенобарбитала: методический подход к стандартизации отпуска комбинированных лекарственных средств, содержащих малые количества наркотических и психотропных веществ. *Ремедиум*. 2013;(9):55–59. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/rcplgn.
Nevolina E. Casus of phenobarbital: methodical approach to standardization of dispensing of combination drugs containing low quantities of narcotic and psychotropic substances. *Remedium*. 2013;(9):55–59. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/rcplgn.
53. Прожерина Ю, Широкова И. Первая помощь при нервозности и перевозбуждении. *Ремедиум*. 2020;(1–3):38–39. Режим доступа: https://remedium-journal.ru/journal/article/view/928/4464.
Prozherina Yu, Shirokova I. First aid for nervousness and overexcitement. *Remedium*. 2020;(1–3):38–39. (In Russ.) Available at: https://remedium-journal.ru/journal/article/view/928/4464.
54. Шишкова ВН. Простые и эффективные решения в коррекции тревоги и стресса. *Медицинский совет*. 2023;17(3):161–167. https://doi.org/10.21518/ms2023-023.
Shishkova VN. Simple and effective solutions in the correction of anxiety and stress. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(3):161–167. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-023.
55. Кадырова ЛР, Губеев БЭ, Рахматуллина ЭФ. Возможности лечения ситуационной тревожности в практике невролога. *Медицинский совет*. 2023;17(21):161–167. https://doi.org/10.21518/ms2023-413.
Kadyrova LR, Gubeev BE, Rakhmatullina EF. Treatment options for situational anxiety in the neurology physician practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(21):161–167. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-413.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Д.И. Трухан**
Написание текста – **Д.И. Трухан**
Обзор литературы – **Д.И. Трухан, Д.С. Иванова**
Анализ материала – **Д.И. Трухан, Д.С. Иванова**
Редактирование – **Д.И. Трухан, Д.С. Иванова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Д.И. Трухан, Д.С. Иванова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Dmitry I. Trukhan**
Text development – **Dmitry I. Trukhan**
Literature review – **Dmitry I. Trukhan, Darja S. Ivanova**
Material analysis – **Dmitry I. Trukhan, Darja S. Ivanova**
Editing – **Dmitry I. Trukhan, Darja S. Ivanova**
Approval of the final version of the article – **Dmitry I. Trukhan, Darja S. Ivanova**

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
Иванова Дарья Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; darja.ordinator@mail.ru

Information about the authors:

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

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-394

Оригинальная статья / Original article

Вектор гликированного гемоглобина в формировании дисгликемии в постменопаузе: акценты ранней диагностики и терапии

Л.А. Руяткина[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-6762-5238, larut@list.ru
Д.С. Руяткин[1], https://orcid.org/0000-0003-3431-5943, dr79@mail.ru
Л.В. Щербакова[2], https://orcid.org/0000-0001-9270-9188, 9584792@mail.ru
И.С. Исхакова[3], https://orcid.org/0000-0002-1981-7294, tyutyunjon@mail.ru

[1] Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

[2] Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1

[3] ООО «Андромед-Клиника»; 630001, Россия, Новосибирск, ул. Гоголя, д. 42

Резюме

Введение. Тесная связь постменопаузы с инсулинорезистентностью (ИР) и метаболическим синдромом (МетС) маркирует высокий кардиометаболический риск дисгликемии, определяя необходимость ее ранней диагностики и терапии. Патогенетически обоснованные критерии диагностики предиабета и характер ранней медикаментозной терапии сахарного диабета 2-го типа (СД2) дискутируются. Сведения о взаимосвязях параметров глюкозного гомеостаза и менопаузального МетС фрагментарны.

Цель. Оценить ассоциации гликированного гемоглобина (HbA1c) с индексами ИР, функцией β-клеток и характеристиками МетС в когорте постменопаузальных женщин с различным состоянием углеводного обмена.

Материалы и методы. У 94 европеоидных женщин в постменопаузе 58,0 (53,0; 63,0) лет определены: HbA1c, гликемия натощак (ГН), индексы TyG и линейки HOMA2, С-пептид, ИМТ, окружность талии (ОТ), уровни артериального давления (АД), триглицеридов (ТГ), ХС-ЛПВП. При классификации женщин по HbA1c (критерии ADA) 15 имели нормогликемию, 24 – предиабет, 55 – СД2. С помощью SPSS (версия 17) оценивали ME (25–75%); межгрупповые различия по критерию Манна – Уитни; проводили корреляционный анализ по Спирмену и partial correlation.

Результаты. HbA1c-возраст независимо коррелировал с параметрами ИР: TyG (R = 0,590; p < 0,001), HOMA2-IR (R = 0,318; p < 0,05) и функцией β-клеток: HOMA2-B (R = -0,355; p < 0,001); с липидными маркерами МетС (ТГ, ХС-ЛПВП, R = 0,382; -0,448; p < 0,001 соответственно), антропометрическими и уровнями АД.

Выводы. Ассоциация HbA1c у постменопаузальных женщин со спектром параметров глюкозного гомеостаза и МетС маркируют его как вектор формирования и прогрессирования дисгликемии вследствие тесной связи с функциональным состоянием β-клеток и значением липоглюкотоксичности в динамике постменопаузальной ИР. Полученные данные патогенетически определяют использование HbA1c в верификации дисгликемии и раннее назначение комбинированной антигипергликемической терапии, направленной на сохранение функции β-клетки. Рассматривается потенциал ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в замедлении прогрессирования сахарного диабета 2-го типа.

Ключевые слова: метаболический синдром, инсулинорезистентность, индекс TyG, индексы HOMA2, инсулинчувствительность, ингибиторы дипептидипептидазы-4, алоглиптин

Для цитирования: Руяткина ЛА, Руяткин ДС, Щербакова ЛВ, Исхакова ИС. Вектор гликированного гемоглобина в формировании дисгликемии в постменопаузе: акценты ранней диагностики и терапии. *Медицинский совет*. 2024;18(16):135–147. https://doi.org/10.21518/ms2024-394.

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке группы компаний «НИЖФАРМ». Это никак не повлияло на мнение авторов.

Vector of glycated hemoglobin in the formation of dysglycemia in postmenopause: Emphasis on early diagnosis and therapy

Lyudmila A. Ruyatkina[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-6762-5238, larut@list.ru
Dmitriy S. Ruyatkin[1], https://orcid.org/0000-0003-3431-5943, dr79@mail.ru
Lilia V. Shcherbakova[2], https://orcid.org/0000-0001-9270-9188, 9584792@mail.ru
Irina S. Iskhakova[3], https://orcid.org/0000-0002-1981-7294, tyutyunjon@mail.ru

[1] Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia

[2] Research Institute of Internal and Preventive Medicine; 175/1, B. Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia

[3] LLC Andromed-Clinic; 42, Gogol St., Novosibirsk, 630001, Russia

© Руяткина ЛА, Руяткин ДС, Щербакова ЛВ, Исхакова ИС, 2024

Abstract

Introduction. The close relationship of postmenopause with insulin resistance (IR) and metabolic syndrome (MetS) marks a high cardiometabolic risk of dysglycemia, determining the need for its early diagnosis and therapy. Pathogenetically substantiated criteria for the diagnosis of prediabetes and the nature of early drug therapy for type 2 diabetes mellitus (T2DM) are debated. Information on the relationship between glucose homeostasis parameters and menopausal MetS is fragmentary.

Aim. To evaluate the associations of glycated hemoglobin (HbA1c) levels with indices of IR, β-cell function and MetS characteristics in a cohort of postmenopausal women with different carbohydrate metabolic states.

Materials and methods. In 94 Caucasian postmenopausal women 58.0 (53.0; 63.0) years old the following were determined: HbA1c, fasting glycemia (FG), TyG and HOMA2 indices, C-peptid, BMI, waist circumference (WC), blood pressure (BP), triglycerides (TG), HDL-C levels. When classifying women by HbA1c (ADA criteria), 15 had normoglycemia, 24 prediabetes, 55 T2DM. ME (25–75%) was assessed using SPSS (version 17); intergroup differences according to the Mann – Whitney test; Spearman and partial correlation analysis were performed.

Results. HbA1c age independently correlated with IR parameters: TyG ($R = 0.590$; $p < 0.001$), HOMA2-IR ($R = 0.318$; $p < 0.05$) and beta cell function: HOMA2-B ($R = -0.355$; $p < 0.001$); with lipid markers of MetS (TG, HDL-C, respectively $R = 0.382$; -0.448; $p < 0.001$), anthropometric and blood pressure levels.

Conclusion. Associations of HbA1c in postmenopausal women with a spectrum of glucose homeostasis parameters and MetS mark it as a vector of formation and progression of dysglycemia due to a close connection with the functional state of β-cells and the importance of lipoglucotoxicity in the dynamics of postmenopausal IR. The obtained data pathogenetically determine the use of HbA1c in the verification of dysglycemia and the early administration of combined antihyperglycemic therapy aimed at preserving β-cell function. The potential of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in slowing the progression of type 2 diabetes mellitus is considered

Keywords: metabolic syndrome, insulin resistance, TyG index, HOMA2 indices, insulin sensitivity, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, alogliptin

For citation: Ruyatkina LA, Ruyatkin DS, Shcherbakova LV, Iskhakova IS. Vector of glycated hemoglobin in the formation of dysglycemia in postmenopause: Emphasis on early diagnosis and therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(16):135–147. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-394.

Conflict of interest: the article was prepared with the support of the Nyzhpharm Group. That didn't really affect the authors' opinion one way or the other.

ВВЕДЕНИЕ

Постменопауза тесно связана с увеличением распространенности метаболического синдрома (МетС): от 32 до 58% в зависимости от страны и расы [1–3]. МетС представляет собой группу кардиометаболических факторов риска, включающих висцеральное ожирение, донозологические нарушения углеводного обмена (НУО), артериальную гипертензию (АГ) и атерогенную дислипидемию (ДЛП) [4]. Компоненты МетС патогенетически объединены между собой на основе инсулинорезистентности (ИР) [5], маркирующей высокий кардиометаболический риск (КМР) [6, 7], подтвержденный результатами проспективных исследований [8]. Кластер МетС, стартующий от совокупности трех и более компонентов, предполагает наличие разных его фенотипов [9]. Выявленные гендерные различия в распространенности и развитии ИР [10] с более высоким риском макрососудистых осложнений у женщин 40–69 лет по всему спектру дисгликемии, включая предиабет, недиагностированный и анамнестический сахарный диабет 2-го типа (СД2) [11–13], отражают разные траектории КМР на протяжении всей жизни у мужчин и женщин [14], обосновывая внимание к фенотипу формирования дисгликемии в рамках постменопаузального МетС [6].

Предиабет – промежуточное состояние между нормогликемией и СД2, характеризующееся ранним нарушением секреции инсулина и нарушением его действия. Патофизиологические особенности секреции и резистентности к инсулину по-разному выражены у взрослых с предиабетом и клинически проявляются в виде повышенного уровня глюкозы в плазме натощак (нарушенная гликемия натощак, ГПН), повышенного 2-часового уровня глюкозы плазмы в рамках ОГТТ (нарушенная толерантность к глюкозе, НТГ) и/или гликированного гемоглобина (HbA1c) [15]. Последний как интегральная характеристика предшествующего 3-месячного периода средней гликемии вызывает особый интерес, однако его диагностические возможности спорны. Согласно критериям ADA уровень HbA1c 5,7–6,4% был идентифицирован как диагностический диапазон для предиабета [16]. Согласно критериям ВОЗ, уровни HbA1c > 6,0, но < 6,5% отражают повышенный риск СД2 [17], т. е. носят не диагностический для предиабета, а вспомогательный характер. При этом важно, что риск прогрессирования СД2 в зависимости от значений HbA1c является непрерывным и не имеет четких точек перегиба, поэтому пороговые значения являются несколько произвольными, а риск перехода от нормогликемии к диабету в пределах данного периода времени больше для более высоких по сравнению с более низкими порогами HbA1c (т. е. в 10–13 раз выше для порога HbA1c ⩾6,0% против 4–7 раз выше для порога HbA1c ⩾ 5,7%) [18].

Анализ крупной выборки европейских популяционных данных продемонстрировал монотонно возрастающую связь между временем сердечно-сосудистых событий и уровнями HbA1c > 5,7%, указывая на потенциальный риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в диапазоне метаболических отклонений предиабета [19]. Поэтому диагностика ранних НУО крайне важна в контроле

риска атеросклеротических ССЗ, который при сочетании НГН, НТГ и уровней HbA1 превышает 20% [15]. Также активная диагностическая тактика в отношении предиабета позволяет выявлять СД2 на ранней его стадии, актуализируя проблему регресса и ремиссии дисгликемии [18], в т. ч. с помощью медикаментов и изменения образа жизни [17].

Однако нынешнее определение предиабета не отражает субфенотипы патофизиологии дисгликемии и не позволяет прогнозировать будущие метаболические траектории, следовательно, и дифференцированно выбирать антигипергликемические препараты на раннем этапе лечения СД2. ИР и связанная с ней компенсаторная гиперинсулинемия являются независимыми предикторами трех клинических синдромов: ССЗ, СД2 и АГ [20]. При этом диабетогенные процессы, связанные с хронической ИР, действуют в течение десятилетий до развития СД2 [21]. Постулирована концепция патофизиологической гетерогенности до постановки его диагноза [22]. Общеизвестно, что для возникновения гипергликемии необходима дисфункция β-клеток. Преобладающая точка зрения состоит в том, что при наличии ИР критической патологией является дисфункция β-клеток, возникающая на ранних стадиях заболевания [23].

Женщины в постменопаузе особенно уязвимы с учетом того, что МетС формируется уже в пременопаузе [24]. Во время менопаузального перехода происходят различные фенотипические и метаболические изменения, влияющие на массу тела, распределение жировой ткани и расход энергии, а также секрецию и чувствительность к инсулину. Вследствие тесных взаимосвязей эндокринных и метаболических изменений увеличивается в совокупности риск ССЗ и СД2 [9, 25]. Поэтому выбор из современного спектра антигипергликемических препаратов должен быть патогенетически обоснован на основании детализации характеристик глюкозного гомеостаза, которые вторичны к ИР и дисфункции β-клеток, с учетом сопутствующих факторов риска, таких как нарушение липидного профиля и ожирение.

Работы по оценке взаимосвязей углеводных параметров с характеристиками ИР и функцией β-клеток в постменопаузальной когорте женщин на разных стадиях дисгликемического континуума фрагментарны. HbA1c предпочтителен для исследования как интегральная характеристика без влияния предшествующего голодания, необходимого для проведения ОГТТ. Для оценки ИР предпочтение отдается неинсулиновым индексам; альтернативным индексу HOMA-IR биомаркером ИР идентифицирован триглицерид-глюкозный индекс TyG; представлены надежные статистические данные о связи TyG с развитием и прогнозом ССЗ [9]. Для оценки функции β-клеток, наряду с С-пептидом, традиционно используется индекс HOMA-B. По результатам Women's Health Initiative показано, что низкий уровень HOMA-B был независимо и последовательно связан (ОШ 0,57, 95% ДИ 0,51–0,63) с повышенным риском диабета после корректировки других факторов риска у женщин в постменопаузе [26].

Цель – оценить ассоциации уровней HbA1c с параметрами метаболического синдрома и базовыми патогенетическими звеньями глюкозного гомеостаза: характеристиками инсулинорезистентности, инсулинчувствительности и секреторной способности β-клеток по данным индексов TyG и линейки HOMA-2 с расчетом по С-пептиду – в когорте постменопаузальных женщин с различным состоянием углеводного обмена.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое поперечное сравнительное исследование женщин в постменопаузе с различным состоянием углеводного обмена в рамках амбулаторной диспансеризации. Критерии включения: подписание информированного согласия; женщины с нормогликемией натощак без СД2 в анамнезе (контрольная группа), женщины с СД2 без потребности в инсулинотерапии (основная группа), период постменопаузы. Критерии исключения из исследования: СД2 с потребностью в инсулине, HbA1c > 9%, ранее диагностированные ИБС, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III и IV ФК, другие типы диабета и эндокринные заболевания; сопутствующие заболевания в стадии обострения; СКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2 по CKD-EPI.

Включено: 94 европеоидные женщины, средний возраст 58,0 (53,0; 63,0) лет с естественной менопаузой в сроки, определенные Международной ассоциацией по менопаузе (IMS), продолжительность постменопаузы 7,00 (2,00; 7,00) лет. У 52 женщин был СД2 длительностью 4,0 (2,0; 7,0) года с терапией: препаратами метформина в 46 случаях, сульфонилмочевины – в 21 случае, ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) у 5 пациенток – в различных комбинациях. 42 женщины без анамнеза НУО имели нормогликемию натощак. Вся сопутствующая патология на момент проведения обследования была вне обострения. Никакую фоновую терапию, кроме гипотензивной, при наличии АГ обследуемые женщины не принимали.

Измеряли индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), уровни артериального давления: систолического (САД) и диастолического (ДАД). Для оценки глюкозного гомеостаза определяли гликемию натощак (ГН) и HbA1c, поскольку комплекс обоих показателей повышает вероятность выявления НУО [27]. Показатели ГН оценивали дважды глюкозооксидазным методом (в анализ включались средние показатели), уровни HbA1c – на приборе Siemens DCA Vantage; параметры липидного спектра натощак: ЛПВП и триглицериды (ТГ) – на анализаторе Beckman Coulter AU-480 наборами реактивов фирмы Beckman Coulter, Inc.; уровни С-пептида – на анализаторе IMMULITE 2000. Индексы HOMA2-IR, HOMA2-S и HOMA2-%B определяли с помощью HOMA2-calculator с расчетом по С-пептиду [28]. Индекс ТГ/глюкоза (TyG-индекс) рассчитывали по формуле: Ln [ТГ натощак (мг/дл) x ГН (мг/дл) / 2], где Ln – логарифм [29].

Когорту женщин с нормальными уровнями ГН (n = 42) реклассифицировали по результатам оценки HbA1c по критериям ADA [16] и провели индивидуальный анализ в группах по критериям МетС, предложенным NCEP ATP III [30]. В результате группу 1 составили 15 женщин

с уровнями HbA1c < 5,7% (из них 10 имели по 1–2 признака МетС, только у одной была АГ с приемом антигипертензивной терапии); в группу 2 с предиабетом включили 24 женщины с уровнями 5,7% ⩾ HbA1 < 6,5% (из них 8 имели 3 признака МетС, 10 – по 1–2), в группе 3 из 55 женщин с диабетом 49 имели 3 признака МетС и 6 по 2 признака.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программ SPSS (версия 13). При проверке на нормальность распределения критерием Колмогорова – Смирнова описательная статистика представлена в виде Me (25; 75%), где Me – медиана, 25 и 75 – квартили 1-й и 3-й; оценка значимости межгрупповых различий величин проводилась с помощью U-критерия Манна – Уитни. Для выявления зависимостей использовали корреляционный тест (ранговая корреляция Спирмена). Для нивелирования влияния возраста применили частичную корреляцию (partial correlation). В процедурах статистического анализа критический уровень значимости для отклонения нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным 0,05. Статистический анализ частично проведен в рамках бюджетной темы FWNR-2024-0002.

Исследование выполнено с соблюдением этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, и в соответствии с этическими нормами и правилами, предусмотренными бюллетенем Высшей аттестационной комиссии Министерства образования Российской Федерации №3 от 2002 г. «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека». Проведение исследования одобрено комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Описательные характеристики анализируемой когорты приведены в *таблице*. Группирующим признаком служили уровни HbA1c, соответственно, группы 1–3, значимо отличаясь между собой по данному показателю, отражали гликемический континуум от нормогликемии к предиабету и СД2. Также выявлены значимые отличия большинства характеристик. Женщины групп 2 и 3 были старше относительно группы 1, что послужило основанием для применения partial correlation; пациентки с СД2, помимо углеводных, имели более высокие показатели ОТ, ИМТ, САД, ТГ и более низкие ХС-ЛПВП. Отметим, что антропометрические и гемодинамические характеристики в группах 1 и 2 полностью не укладывались в их референсные пределы по национальным критериям МетС [31].

Показатели антропометрические, гемодинамические (САД), ТГ и ГН значимо повышались, а ХС-ЛПВП снижались только в группе 3 в отличие от групп 1 и 2 (*табл.*). Индексы функционального состояния β-клетки, ИР, инсулинчувствительности (ИЧ) при сравнении групп между собой проявили себя более дифференцированно. Так, уровни С-пептида и HOMA2-IR в группах с дисгликемией, предиабетом и СД2 были значимо выше в отличие от нормогликемии; показатели HOMA2-S снижались статистически значимо от

● ***Таблица.*** Характеристики клинико-метаболических показателей и сравнительный анализ групп женщин в зависимости от уровней гликированного гемоглобина, Me (25; 75%)
● ***Table.*** Characteristics of clinical and metabolic parameters and comparative analysis of the groups of women according to the glycated haemoglobin levels, Me (25; 75%)

Показатель	Группа 1 (HbA1c < 5,7%) n = 15	Группа 2 (HbA1c ⩾ 5,7 < 6,5%) n = 24	Группа 3 (HbA1c ⩾ 6,5%) n = 55	p между группами
Возраст, лет	53,00 (51,00; 56,00)	59,00 (54,00; 64,00)	60,00 (54,00; 63,00)	p_{1-2} = 0,006 p_{1-3} = 0,002
HbA1c, %	5,30 (5,00; 5,40)	6,00 (5,80; 6,18)	7,10 (6,50; 7,90)	p_{1-2} < 0,001 p_{1-3} < 0,001 p_{2-3} < 0,001
ОТ, см	84,00 (76,00; 94,00)	83,00 (79,00; 98,00)	100,00 92,00; 115,00)	p_{1-3} < 0,001 p_{2-3} = 0,003
ИМТ, кг/м^2	25,30 (23,40; 29,10)	27,80 (22,70; 33,60)	32,20 (28,50; 37,40)	p_{1-3} < 0,001 p_{2-3} = 0,034
САД, мм рт. ст.	130,00 (120,00; 150,00)	120,00 (120,00; 130,00)	142,50 (130,00; 160,00)	p_{1-3} = 0,035 p_{2-3} = 0,011
ДАД, мм рт. ст.	80,00 (80,00; 90,00)	80,00 (70,00; 80,00)	90,00 (80,00; 100,00)	p > 0,05
ТГ, ммоль/л	1,28 (1,11; 1,46)	1,24 (1,11; 1,55)	1,97 (1,54; 2,79)	p_{1-3} < 0,001 p_{2-3} < 0,001
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,58 (1,54; 1,84)	1,54 (1,17; 1,70)	1,09 (0,94; 1,32)	p_{1-3} < 0,001 p_{2-3} < 0,001
ГН, ммоль/л	4,97 (4,60; 5,20)	5,20 (4,75; 5,58)	6,56 (5,70; 7,30)	p_{2-3} < 0,001 p_{1-3} < 0,001
С-пептид, нг/мл	1,46 (0,95; 2,03)	1,93 (1,54; 3,26)	2,68 (1,39; 3,56)	p_{1-2} = 0,030 p_{1-3} = 0,007
TyG, усл. ед.	7,71 (7,46; 7,95)	7,71 (7,56; 7,97)	8,41 (8,13; 8,74)	p_{1-3} < 0,001 p_{2-3} < 0,001
HOMA2-%B	112,90 (86,30; 123,10)	128,05 (98,58; 153,65)	92,60 (56,15; 123,30)	p_{1-2} = 0,041 p_{2-3} < 0,001
HOMA2-IR	1,00 (0,60; 1,50)	1,35 (1,10; 2,43)	2,00 (1,10; 2,80)	p_{1-2} = 0,033 p_{1-3} = 0,002
HOMA2-S	96,10 (66,40; 159,60)	73,85 (41,40; 89,03)	50,20 (35,95; 90,10)	p_{1-2} = 0,035 p_{1-3} = 0,002

группы 1 к группе 2 и 3, а HOMA2-%B после попытки повышения в группе 2 сопряженно с уровнями С-пептида снижались в группе 3. Индекс TyG не различался между группами 1 и 2 соответственно отсутствию различий между этими группами по уровням ТГ и ГПН, значимо повышаясь лишь в группе 3 в сравнении с группами 1 и 2.

Корреляционный анализ общей когорты постменопаузальных женщин с различными уровнями HbA1c, отражающими дисгликемический континуум, продемонстрировал множественные значимые возраст-независимые ассоциации HbA1c с индексами линейки HOMA2, параметрами МетС, длительностью СД2 (*рис. 1*) и возраст-зависимую связь с длительностью постменопаузы (ДлПМ). Прямое влияние средней силы выявлено у антропометрических показателей (ОТ, ИМТ) и обратное у ХС-ЛПВП, несколько слабее у САД, ТГ и длительности СД

(ДлСД); слабая, но статистически значимая у ДАД. Логична тесная связь HbA1c с уровнями ГН (*рис. 1*).

Из линейки HOMA2 у HbA1c несколько сильнее и более статистически значима ($p < 0,001$) отрицательная ассоциация с индексом HOMA2-%B, который имеет аналогичную по характеру, но более сильную связь с уровнями ГН (*рис. 1*). Сильная связь индексов HOMA2-IR и HOMA2-S ($R = -0,862$, $p < 0,001$) отражает их зеркальный смысл: инсулинорезистентность и инсулинчувствительность (*рис. 1*). Отметим, что HbA1c в группе 1 + 2, где его значения ниже 6,5%, не коррелируя с этими показателями ИР и ИЧ, имеет отрицательную ассоциацию с HOMA2-%B ($R = -0,325$; $p = 0,050$).

Заслуживают внимания корреляционные отношения уровней С-пептида с показателями ИР, среди которых в данной ситуации обоснованно использование TyG, поскольку для его расчета не применяют параметры функционального состояния β-клеток. При однонаправленном повышении показателей TyG и С-пептида по мере появления и прогрессирования НУО (*табл.*) их взаимосвязи прямые, статистически значимые в общей когорте обследованных женщин (*рис. 1*).

HbA1c наиболее сильную прямую связь образует именно с неинсулиновым индексом TyG, который тесно отрицательно коррелирует с ХС-ЛПВП (*рис. 1*). Ассоциации индекса TyG с ОТ и ИМТ ($R = 0,545$ и $0,471$ соответственно; $p < 0,001$) схожи с таковыми у HOMA2-IR, однако TyG и HOMA2-IR разнонаправленно коррелируют с HOMA2-%B. Так, ассоциации HOMA2-%B с HOMA2-IR положительные, а с TyG отрицательные (*рис. 1*). При этом ассоциации HbA1c положительные как с HOMA2-IR ($R = 0,318$; $p = 0,003$), так и с TyG ($R = 0,590$; $p < 0,001$), однако с TyG почти в два раза сильнее.

Особый интерес представляют взаимосвязи показателей ИР/ИЧ и функционального состояния β-клеток по мере появления и нарастания дисгликемии в группах. Графическое параллельное изображение показателей HOMA2-S и HOMA2-%B (*рис. 2*) показывает снижение индекса ИЧ от группы 1 к группе 2 ($p_{1-2} = 0,035$) с дальнейшим уменьшением в группе 3 ($p_{1-3} = 0,002$), при этом показатели HOMA2-%B нарастают в группе 2 ($p_{1-2} = 0,041$), резко снижаясь в группе 3 (*табл.*). Аналогичное изображение уровней С-пептида и HOMA2-IR (*рис. 3*) отражает как мягкое повышение от группы 1 далее к группам с дисгликемией показателей секреции С-пептида, так и инсулинорезистентности ($p_{1-2} = 0,033$; $p_{1-3} = 0,002$).

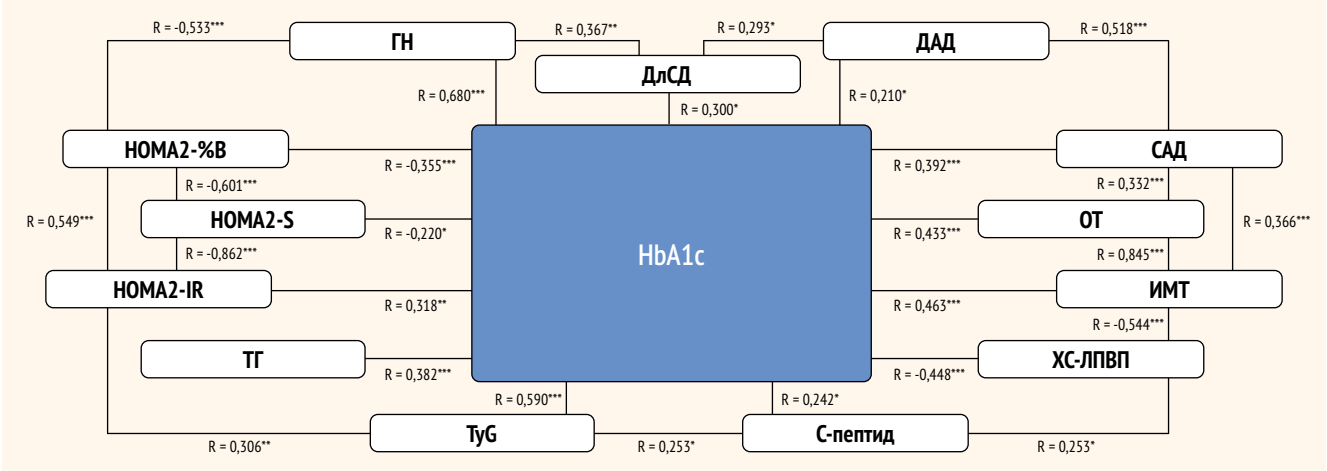
ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном нами исследовании для оценки состояния углеводного обмена мы приняли HbA1c как интегральный параметр с 3-месячной анамнестической памятью с точками отсечения, предложенными ADA [16]. Поскольку пороговый уровень HbA1c остается спорным [32], предложение использовать самые низкие его отрезные точки с учетом распространенности предиабета [33] совпадало с целью нашей работы, позволяя оценить базовые патогенетические звенья глюкозного гомеостаза от нормогликемии и далее на протяжении дисгликемического континуума с учетом самых ранних НУО.

Для разных фенотипов характерны различные «точки отсечения» предиабета с их зависимостью от возраста и пола [34]. Так, ранние НУО имеют гендерные особенности: в отличие от мужчин, где дисгликемию маркирует преимущественно гипергликемия натощак, у женщин НУО чаще манифестируют прандиальным повышением [35]. Старт НУО с прандиального повышения глюкозы крови подчеркивает значимость использования HbA1c в изучении ранней дисгликемии. Соответственно, его повышение в данной ситуации отражает наличие НТГ, т. е. умеренную прандиальную гипергликемию. Показано, что при значениях HbA1c < 7,3% преимущественный вклад вносит гликемия после еды [36]. Подобные взаимоотношения были выявлены в когорте пациентов с СД2 без оценки гендерных различий и не оценивались на донозологических НУО.

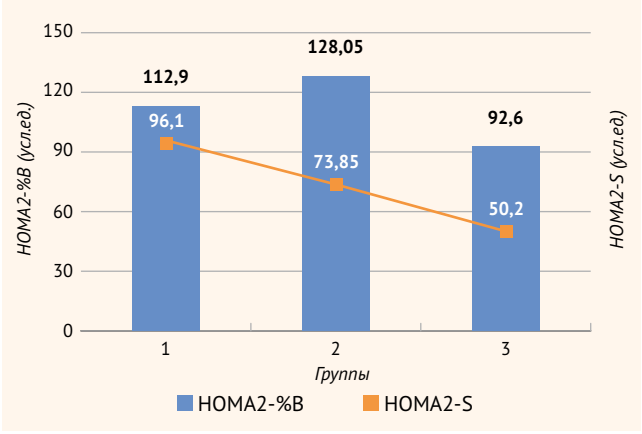
● ***Рисунок 1.*** Ассоциации уровней HbA1c в когорте постменопаузальных женщин с различным состоянием углеводного обмена со спектром параметров глюкозного гомеостаза и метаболического синдрома

● ***Figure 1.*** Associations between HbA1c levels in a cohort of postmenopausal women with different carbohydrate metabolism status and a spectrum of glucose homeostasis parameters, and metabolic syndrome

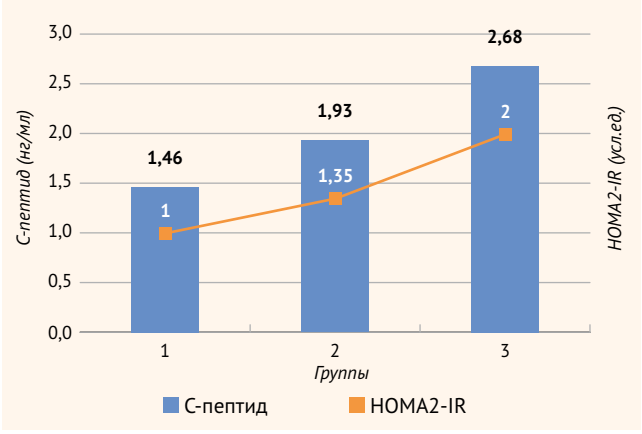


Примечание. R – коэффициент корреляции (partial correlation); p – значимость различий: * ⩽0,05; ** ⩽0,01; ***⩽0,001.

● ***Рисунок 2.*** Показатели HOMA2-%B и HOMA2-S (Me) в группах обследованных женщин
● ***Figure 2.*** HOMA2-%B and HOMA2-S levels (Me) in the groups of examined women



● ***Рисунок 3.*** Показатели HOMA2-IR и С-пептида (Me) в группах обследованных женщин
● ***Figure 3.*** HOMA2-IR and C-peptide levels (Me) in the groups of examined women



Прогрессирование от предиабета до СД2 зависит от множества интерфирирующих патофизиологических, клинических и эпидемиологических факторов [32]. Полученные нами данные показывают, что HbA1c интегрирован в рамках partial correlation в разнонаправленных, отличающихся интенсивностью, значимых ($p < 0,05$) ассоциациях с маркерами МетС: антропометрических, липидных и гемодинамических. Коррелирующие между собой компоненты МетС в зависимости от фенотипа имеют дифференцированный КМР; этот риск при гипергликемическом варианте зависит от возраста и пола, при этом наиболее выраженной особенностью у мужчин является АГ и низкий уровень ХС-ЛПВП у женщин; кроме того, на КМР влияет репродуктивный статус женщины [4].

Женщины в постменопаузе вследствие дефицита эстрогенов более склонны к липидным нарушениям [37, 38]. В нашем исследовании уровни ХС-ЛПВП снижались у пациенток с СД2 в сравнении с группами 1 и 2 (*табл.*). В то же время отрицательные корреляции показателей ХС-ЛПВП с HbA1c и TyG (*рис. 1*), а также с ТГ ($R = -0,518$; $p < 0,001$) в сочетании с прямыми связями ТГ с HbA1c (*рис. 1*) в условиях partial correlation логично встраиваются в концепцию липоглюкотоксичности в рамках постменопаузального МетС.

Липотоксичность, обусловленная повышенными уровнями СЖК со стимулированием синтеза ТГ с тонкой гранью между липолизом и липогенезом, находится в тесной связи с изменением ИЧ и развитием ИР [39] с вкладом в этот процесс эктопии жировой ткани в комплексе с низкоинтенсивным воспалением [40]. Важно помнить, что именно липотоксичность является основной причиной дисфункции β-клеток. Сами по себе высокие концентрации глюкозы не обладают для них значительной токсичностью, но потенцируют липотоксичность, определяя смысл термина «липоглюкотоксичность» [41]. Существенные доказательства отрицательного влияния этого феномена на многие этапы секреции инсулина получены в экспериментальных моделях и на людях при СД2 [42].

Дислипидемия, такая как снижение уровня ХС-ЛПВП или повышение общего холестерина и триглицеридов, является неизменно сильным фактором риска инсулинорезистентности [43]. В этом контексте для оценки ИР представляется более информативным неинсулиновый индекс TyG, отражающий тесную связь глюкозного гомеостаза и метаболической дислипидемии (*рис. 1*).

Графическое изображение индексов HOMA2-S параллельно HOMA2-%B на разных стадиях глюкозного континуума (*рис. 2*) отражает снижение инсулинчувствительности уже на донозологической стадии НУО при еще сохраненной, но уже напряженной функциональной способности β-клеток, оцененной по уровням С-пептида и HOMA2-B (*табл.*). Этот факт подтверждает наличие ассоциаций HOMA2-S с HbA1c в матрице женщин без СД2 (группы 1 и 2). Верификацией срыва функции инсулярного аппарата pancreas служит повышение HbA1c, маркирующего группы 2 и 3; при этом снижение функции β-клеток ярко проявляется отрицательной корреляцией HOMA2-B с ГН, наиболее выраженной в группе 3 ($R = -0,610$; $p < 0,001$) при ее сохранении в общей когорте (*рис. 1*) и отсутствии в группе 2. Полагаем, что дебют уже ранней дисгликемии можно рассматривать как критическую точку метаболического гомеостаза. Отметим, что корреляции С-пептида как показателя прямой секреции инсулина с уровнями ГН отсутствовали во всех группах.

В настоящее время преобладает точка зрения, что дисфункция β-клеток, проявляющаяся в нарушении секреции инсулина, является первичным независимым нарушением, которое обычно возникает на ранних стадиях патогенеза дисгликемии на фоне ИР [23]. Поскольку уровень глюкозы является одним из ключевых системных факторов, контролирующих компенсацию β-клеток [44], в свою очередь, при длительно неконтролируемой гипергликемии дисфункция инсулярного аппарата может также способствовать патогенезу ИР, т. к. дефектные β-клетки не способны воспринимать концентрацию глюкозы как стимул для секреции инсулина [40, 45].

Разнонаправленность корреляций HOMA2-%B с индексами TyG и HOMA2-IR как показателей ИР (положительные с HOMA2-IR и отрицательные с TyG) предполагает разный патофизиологический смысл их влияния на функциональное

состояние β-клеток, оцененное по HOMA2-%B. Оценивая изменение медианы уровней С-пептида и HOMA2-%B соответственно повышению показателей HOMA2-IR (*табл., рис. 3*), логично объяснить напряженное состояние инсулярного аппарата уже на стадии предиабета попыткой справиться с периферической ИР [44]. При наличии СД2 отсутствие значимых отличий уровней С-пептида между группами 2 и 3 маркирует неэффективность резервов β-клеток даже на фоне инсулинстимулирующих препаратов с преобладанием группы сульфонилмочевины. В этом ракурсе их использование в «принуждении β-клетки к секреции инсулина в то время, когда она изо всех сил пытается справиться с требованиями ожирения и резистентности к инсулину, может ускорить ее гибель» [46].

Учитывая более сильный характер ассоциации HbA1c с TyG в сравнении с HOMA2-IR (*рис. 1*), складывается впечатление, что отрицательная ассоциация HOMA2-%B с TyG отражает истощение функциональной способности β-клеток вследствие липотоксичности, которая нарушает инсулиновый контроль равновесия липогенеза и липолиза, стирая тонкую грань между ними в сторону преобладания последнего [39] и, соответственно, повышая уровни СЖК, замыкает порочный круг уже гликолипотоксичности с участием в этом процессе дисгликемии. То есть ассоциации HOMA2-%B с индексом HOMA2-IR отражают его стимулирующий характер, а влияние TyG на HOMA2-%B – истощающий.

Индекс TyG продемонстрировал нелинейную положительную корреляцию как с предиабетом, так и с диабетом [47]. В нашем исследовании при тесной связи TyG с HbA1c в общей когорте (*рис. 1*) в группе 2 он не коррелировал с HbA1c при наличии связей с ОТ и ИМТ (соответственно, R = 0,632 и 0,515; p ⩽ 0,01), HOMA2-S и с HOMA2-IR (соответственно, R = 0,446 и 0,438; p ⩽ 0,03) и ХС-ЛПВП (R = -0,522; p = 0,009), отражающих участие вместе с антропометрическими и липидными параметрами МетС участие в формировании ИР/ИЧ. Важно отметить, что ИМТ отражает общую, а не жировую массу тела. Постменопаузальный статус обследованных при повышенном абдоминальном жироотложении по результатам ОТ во всех группах женщин, включая группу 1 (*табл.*), дает основания предполагать наличие саркопенического ожирения, что вносит дополнительный вклад в развитие и усиление ИР [48]. Аналогичные по силе прямые ассоциации ИМТ и ОТ с HbA1c (*рис. 1*) косвенно подтверждают это предположение, как и прямые корреляции антропометрических параметров с HOMA2-IR (R = 0,483 и 0,444 соответственно; p < 0,001), сильнее с TyG (R = 0,545 и 0,471; p < 0,001). Недавно в нормогликемической перименопаузальной когорте женщин мы показали возраст-независимое отрицательное влияние эстрадиола на уровни ТГ и ГПН, а ФСГ на уровни ХС-ЛПВП при участии обоих гормонов оси «гипофиз – яичники» в формировании ИР, оцененной по индексу TyG [9].

R. Guo et al. продемонстрировали проспективную связь референсных уровней ТГ более высоких тертилей с развитием СД2 (p < 0,001); при этом более сильная положительная корреляция выявлена в подгруппе женщин [49]. В нашей когорте женщин уровни ТГ выходили за референсный диапазон только у пациенток с СД2 (*табл.*). Однако принципиальное значение имеет соотношение уровней ГПН и ТГ, отраженное в TyG. Так, X. Xuan et al. сообщили, что исходный индекс TyG, превышающий пороговые значения (>7,27 у женщин), был положительно связан с возникновением СД2 (ОР = 2,76, 95% ДИ = 1,20–6,34, p = 0,017) [50]. Эти данные согласуются с концепцией липоглюкотоксичности с первичной ролью липотоксичности [41], которая является признанным фактором риска развития и других, кроме СД2, метаболических нарушений: ожирения, жировой болезни печени (НАЖБП) и ССЗ [51]. Поэтому высокие уровни TyG у женщин в постменопаузе, особенно с повышенными антропометрическими показателями, даже с нормогликемией (*табл.*), наряду с ассоциацией HbA1c и уровнями ГПН в подгруппе без СД (группы 1 и 2), привлекают особое внимание к донозологической оценке состояния глюкозного гомеостаза в этой когорте. Тем более, что высокий КМР выявляется у молодых женщин при МетС без СД [12], а индекс TyG имел у женщин лучшую прогностическую эффективность в плане инфаркта миокарда [52].

Инсулинорезистентность и инсулинсекреторная дисфункция, одновременное наличие которых характеризует манифестный диабет, присутствуют уже на предиабетической стадии, однако эффективная профилактика неизбежного прогрессирования дисгликемии требует стратификации людей с предиабетом в соответствии с их профилем риска [53]. Несмотря на дискуссию последних лет о том, что первично, ИР или дисфункция β-клеток [54], а также механизмах повреждения последних (апоптоз или некроз вследствие множества механизмов (окислительный стресс и стресс эндоплазматического ретикулума, провоспалительные реакции и отложение островкового амилоида) [55]), или потери их идентичности с утратой способности воспринимать глюкозу и вырабатывать инсулин [56], складывается впечатление о взаимосвязи этих процессов с метаболически опосредованным воспалением [57]. По результатам китайского когортного 5-летнего проспективного исследования (n = 100 309 с нормогликемией и предиабетом по критериям ADA) выявлена независимая и положительная связь нового комплексного индекса MetS-IR (формула расчета включает уровни ТГ, ХС-ЛПВП, ГН, ИМТ) с риском предиабета; сильнее у женщин, что объяснили преобладанием в изучаемой когорте женщин в постменопаузе [37]. С этими данными согласуются выявленные в нашей работе множественные ассоциации HbA1c в общей когорте постменопаузальных женщин *(рис. 1)* с наличием компонентов МетС у женщин с нормогликемией.

Сохранение массы и функции β-клеток имеет решающее значение для поддержания гомеостаза глюкозы и предотвращения диабета, поскольку ухудшение функции β-клеток приводит также к нарушению экспрессии гена инсулина за счет снижения активности промотора гена инсулина, что способствует общему снижению секреции инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой [55]. Патофизиологические особенности секреции и резистентности к инсулину по-разному выражены у взрослых с различными клинико-биохимическими фенотипами предиабета:

ГН, НТГ или HbA1. Так, результаты S. Kashyap et al. демонстрируют связь между потенциальными метаболическими подтипами предиабета, определяемыми степенью чувствительности к инсулину с помощью HOMA2-S и показателями секреции, со специфическими сердечно-сосудистыми факторами риска, по сути, компонентами МетС [15].

Отталкиваясь от постепенного снижения чувствительности к инсулину от нормогликемии до предиабета и СД2, оцененной по индексу Мацуды и клэмп-тесту в работе X. Chen et al. [58], что совпадает с полученными нами данными по HOMA2-S (*табл., рис. 2*), важно помнить, что гомеостаз глюкозы тонко регулируется с помощью сбалансированного действия инсулина и глюкагона посредством механизмов обратной связи и перекрестных помех между различными органами, включая поджелудочную железу, печень, скелетные мышцы и жировые ткани [59]. По мере ухудшения толерантности к глюкозе, повышения ИР и снижения функции β-клеток постепенно увеличивается концентрация глюкагона [60]. Этот факт, ранее описанный E. Ferrannini et al. [61], исследователи объяснили наличием рецепторов к инсулину у α-клеток pancreas, в результате чего ИР способствует нарушению подавления глюкагона при СД2 [59]. Также сформулирована концепция, согласно которой токсичность глюкозы может проявляться сначала как дисфункция α-клеток, предваряя истощение секреции инсулина [62].

Итак, молекулярные основы СД2 включают недостаточное действие инсулина, ИР в периферических тканях и аберрантную секрецию глюкагона, в совокупности нарушая тесную координацию метаболических процессов, способствуя гипергликемии и дислипидемии [63]. Поскольку гипергликемия при диабете возникает только при нарушении функции β-клеток [64, 65], в настоящее время предпочтение отдается β-центричному лечению. Дисфункция β-клеток является ключевым аспектом на ранней стадии дисгликемии, тогда как общая потеря массы β-клеток четко обоснована как основной признак более поздних стадий [44]. То есть уже предиабет, определяемый по HbA1c, связан с дефектной реакцией на инсулин в сочетании с неадекватным подавлением глюкагона [66], особенно на постпрандиальной стадии. Подобное патогенетическое понимание ранних НУО совпадает с постулатом о потери прандиального контроля глюкозы до ухудшения показателей ГН [67] и возвращает к проблеме дифференцированного подхода к профилактике и терапии ранней дисгликемии, усложняя выбор лечения [68].

Будучи пограничным состоянием между нормогликемией и диабетом, предиабет не всегда требует начала приема новых лекарств в соответствии с клиническими рекомендациями, хотя динамика инсулина уже на этой стадии НУО указывает на аномальный гомеостаз [15]. Показано, что диетические меры и физические упражнения могут защитить функцию β-клеток, облегчая метаболический стресс [44]. В плане медикаментозной терапии вопрос о вариантах лечения после применения метформина в группах первичной профилактики СД2 остается открытым [69].

В коррекции дисфункции β-клеток, необходимой в соответствии с изложенными данными уже на раннем этапе диабетического континуума, особое внимание привлекают инкретиновые препараты с их влиянием на регуляцию секреции глюкагона и эффекты глюкагон-подобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП) в сохранении массы β-клеток [67]. При этом повысился интерес к ингибиторам дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) с учетом их наиболее благоприятного профиля переносимости и безопасности, в т. ч. снижения МАСЕ по сравнению с таковой у препаратов сульфонилмочевины с аналогичной эффективностью [70, 71], отсутствия увеличения веса и необходимости повышения дозы [72]. Глюкозозависимый гипогликемический эффект иДПП-4 (глиптинов) оказывает двойное действие на островковые α- и β-клетки за счет сохранения биоактивных ГПП-1 и ГИП интактными; в результате высвобождения инсулина из β-клеток с одновременным ингибированием секреции глюкагона из α-клеток предотвращается риск гипогликемии [73].

В настоящее время фокус лечения диабета переключился со снижения уровня глюкозы на сохранение гликемического гомеостаза и замедление прогрессирования заболевания [72]. В этом контексте потенциал иДПП-4 рассматривается как новая и эффективная стратегия в лечении СД2 [74]. Особый интерес привлекает алоглиптин Випидия® (Vipidia®), эффективный, с хорошей переносимостью и безопасностью [75], с контролем гликемии, снижением ее вариабельности [76] и улучшением раннего ответа β-клеток [72]. Недавние клинические и экспериментальные исследования показали, что функциональная способность β-клеток, особенно в первой фазе секреции инсулина, является основным фактором, способствующим прогрессированию СД2 и связанных с ним осложнений [44].

Гликемический контроль, обеспечиваемый ингибиторами ДПП-4, варьируется в зависимости от отдельных молекул, при этом среднее снижение HbA1c составляет 0,5–1,0% при монотерапии [77]. В исследовании эффективности монотерапии алоглиптина (исходный уровень HbA1c 7,6%) через 12 мес. обнаружили относительно высокую степень снижения HbA1c на 1,3% [75]. Более существенный эффект алоглиптина по сравнению с другими иДПП-4 объяснили его большей селективностью к ДПП-4 и более высокой скоростью ингибирования по сравнению с другими глиптинами [78].

Учитывая прогрессирующий характер СД2 вследствие снижения функции β-клеток, долгосрочное управление гликемией неизменно связано с необходимостью эскалации терапии. В сравнении с классическими противодиабетическими препаратами (тиазолидиндионы, ингибиторы α-глюкозидазы, сульфонилмочевина) иДПП-4 более экономически эффективны [79] в качестве дополнительной терапии к метформину у пациентов с неконтролируемым СД2. Эффект снижения уровня гликемии и безопасность алоглиптина были продемонстрированы независимо от исходного уровня HbA1c, хотя его эффект оказался сильнее при более высоких значениях HbA1c до лечения [75]. Стабильный контроль гликемии и безопасность алоглиптина подтверждены в долгосрочных исследованиях: проспективном 3-летнем J-BRAND Registry при использовании

отдельно или в сочетании с другими пероральными сахароснижающими препаратами у пациентов с СД2 [80], а также в наблюдательном 3,5-летнем исследовании [81].

В антигипергликемическом действии иДПП-4 произошла переоценка роли ГИП в связи с исследованиями по разработке его новых антагонистов [72]. Все больше доказательств способности ГИП улучшать метаболизм глюкозы и липидов, особенно в сочетании с механизмом ГПП-1 [82]. В отличие от ГПП-1, ГИП не влияет на концентрацию глюкагона во время гипергликемии, однако он увеличивает уровни глюкагона натощак и в условиях гипогликемии, способствуя снижению риска тяжелой гипогликемии у пациентов с СД2 [77]. ГИП также оказывает пролиферативное действие на β-клетки [74].

Метаанализ, подтверждая значительное улучшение HOMA-B при терапии иДПП-4 [83], подчеркивает их потенциал в улучшении функциональности островковых клеток при СД2, что важно в сохранении массы β-клеток и замедлении прогрессирования болезни [72]. Результаты сетевого метаанализа 360 исследований свидетельствуют, что инкретиновая терапия является рекомендуемым вариантом для долгосрочного лечения с целью сохранения функции β-клеток [84]. Наиболее частое достижение целевых значений HbA1c отмечено у молодых пациентов с меньшей длительностью СД2 [85].

Растворимая форма дипептидилпептидазы-4 идентифицирована как новый адипокин с системной активностью в регуляции не только метаболического гомеостаза, но и воспалительных процессов [86]. Показана роль ДПП-4 в инсулинорезистентности и воспалительных процессах в жировой ткани, где преимущественно синтезируется этот адипокин, нарушая сигнализацию инсулина внутри адипоцита и способствуя развитию провоспалительной среды [72, 74]. Предоставлены доказательства потенциала алоглиптина, в отличие от других протестированных глиптинов, регулировать ИР жировой ткани [87].

Важный результат ингибирования ДПП4, наряду с гликемией, – снижение постпрандиальных липидов [63]. Алоглиптин в монотерапии, помимо его способности модулировать ИР и функцию β-клеток, снижает атерогенные липиды [75, 81, 88]. S. Lu et al. рассматривают нарушение регуляции липидов как ключевые факторы риска в начале СД2 и его прогрессировании [89], среди механизмов этого процесса выделяя апоптоз β-клеток, вторичную ИР в печени и скелетных мышцах и воспалительную реакцию в жировой ткани при их тесной связи с ИМТ. Результаты проспективного 12-месячного исследования терапии алоглиптином выявили значительное снижение массы тела (-1,3 кг), триглицеридов (-28 мг/дл) и ЛПНП (-7 мг/дл) [75], что расценили как специфическое действие алоглиптина на жировые клетки. Экспериментальные данные в моделях с дефицитом или нокаутом ДПП-4 указывают на роль адипокина как медиатора, а не только биомаркера нарушенной чувствительности к инсулину [86]. Полагаем, что эти данные позволяют расценивать признанную вес-нейтральность иДПП-4 как защиту от набора массы тела с отдельным эффектом алоглиптина. Рассматривая инсулинчувствительность как первичное звено нарушения глюкозного гомеостаза в тесной связи с метаболической негибкостью [84], этот эффект иДПП-4 подчеркивает необходимость их раннего назначения.

Роль даже умеренного повышения уровней HbA1c в прогнозе ССЗ, особенно в комплексе с другими компонентами МетС [4–9, 19], определяет необходимость тщательной оценки сердечно-сосудистой безопасности антигипергликемических препаратов. Большинство исследований сердечно-сосудистых исходов (CVOT) иДПП-4 продемонстрировали сердечно-сосудистую безопасность [90]. Важно отметить, что эти CVOT разработаны как исследования не меньшей эффективности, т. е. подтверждают сердечно-сосудистую безопасность этих препаратов, а не обязательно их наблюдаемые преимущества. Отметим, что в post-hoc-анализе EXAMINE у пациентов в группе алоглиптина с СКФ ⩾ 60 мл/мин/1,73м^2 выявлено снижение риска MACE на 19% (p = 0,014), сердечно-сосудистой смертности на 39% (p = 0,013) и нефатального инфаркта миокарда на 14% (p = 0,013) [91].

Для доказательств потенциальных сердечно-сосудистых преимуществ иДПП-4, вероятно, нужны более длительные исследования, поскольку эти препараты продемонстрировали ряд плейотропных эффектов. Исследование профилактического действия алоглиптина на атеросклероз при СД2 (SPEAD-A) показало, что 20 мес. лечения алоглиптином значительно изменили среднюю общую и правую и левую максимальную толщину интимы-медиа сонных артерий (p = 0,022, p = 0,025, p = 0,013 соответственно) [92]. Q. Lv et al. в 2024 г. продемонстрировали большую эффективность длительной терапии эксенатидом, алоглиптином или метформином в замедлении прогрессирования ТКИМ (маркер субклинического атеросклероза), чем другими сахароснижающими препаратами при сравнении с плацебо [93].

Текущее место иДПП-4 в меняющейся сфере лечения определяют довольно обширно: у хрупких пациентов, пожилых, с высоким риском гипогликемии, с недавно диагностированным СД и низким риском ССЗ, с высоким риском ССЗ или ренальных событий, уже получающих иНГЛТ-2 [71]. Последнее объясняется тем, что при убедительной кардио- и ренопротекции ингибиторы иНГЛТ-2 увеличивают окисление свободных жирных кислот и высвобождение глюкагона, снижая секрецию инсулина [73].

СД2 связан с дву-, четырехкратным увеличением риска развития макро- и микрососудистых осложнений, которые могут присутствовать до постановки нозологического диагноза [94]. Субфенотипирование лиц с ранними НУО может помочь улучшить скрининг и управление КМР с дифференцированным выбором терапии [15, 32, 53]. Дисгликемия стартует и прогрессирует в рамках МетС, имеющего признаки полового диморфизма – у женщин зависит от репродуктивного статуса [4]. Полагаем, что постменопаузальная дисгликемия является особым фенотипом НУО с учетом влияния функционального состояния оси «гипофиз – яичники» на формирование МетС, а также тесной связи длительности постменопаузы с ГН в условиях еще нормогликемии [9, 95]. Целый кластер значимых ассоциаций HbA1c, выявленных в когорте

постменопаузальных женщин со спектром дисгликемии от ее референсных значений до СД2, как с характеристиками глюкозного гомеостаза, включая ИР/ИЧ и функциональное состояние β-клеток, так и с антропометрическими, липидными и гемодинамическими параметрами (*рис. 1*), позволяет расценивать его как дисгликемический вектор МетС в постменопаузе. Отсутствие корреляций С-пептида как показателя прямой секреции инсулина с уровнями ГН не позволяет использовать этот показатель в качестве диагностического, делегируя эту роль HbA1c. Полученные данные отражают актуальность использования HbA1c для верификации ранней дисгликемии, особенно постпрандиальной, тесно связанной с КМР, с учетом сложностей стандартизации проведения ОГТТ.

Значимые в условиях partial correlation связи HbA1c с липидными маркерами МетС, отрицательные с ХС-ЛПВП и положительные ТГ, а также прямые с индексом TyG, логично встраиваются в концепцию липоглюкотоксичности в рамках постменопаузального МетС. Повышение HbA1c, маркирующего группы: 2 – высокий риск предиабета согласно критериям ВОЗ и национальным [17] и 3 – диагностический для СД, одновременно с отрицательной корреляцией HOMA2-B с ГН, отражает срыв секреторных резервов β-клеток. Следовательно, дебют дисгликемии на ранней стадии диабетического континуума, предиабете, можно рассматривать как критическую точку метаболического гомеостаза.

Поскольку решающее значение для предотвращения осложнений сахарного диабета имеет интенсивный гликемический контроль, а монотерапия с пошаговой интенсификацией редко эффективна в долгосрочной перспективе, обсуждается необходимость сдвига парадигмы ранней комбинированной терапии, рекомендуемой ADA и EASD [96], в клиническую практику. Такая возможность в дебюте заболевания в зависимости от доминирующей клинической проблемы обсуждается в национальных алгоритмах [17]. Многообещающий характер этой стратегии подтверждается новыми данными о сохранении функции β-клеток и меньшим количеством осложнений при СД2 [97].

ВЫВОДЫ

Полученные нами данные и проведенный анализ публикаций привлекают внимание к необходимости выявления ранней дисгликемии в уязвимой в плане кардиометаболического риска когорте постменопаузальных женщин с использованием информативности HbA1c и обосновывают активную терапевтическую тактику, направленную, помимо коррекции ИР, на сохранение функциональных способностей инсулярного аппарата с помощью включения в комбинированную терапию инкретиновых препаратов, способных также устранить дисбаланс β- и α-клеток. Особое место в этой тактике актуальные данные отводят иДПП-4, поскольку помимо влияния на β-клетку они обладают независимым от инкретинового пути антигипертензивным, противовоспалительным, антиапоптотическим и иммуномодулирующим действием [98], участвуя в коррекции инсулинорезистентности и модуляции воспаления, т. е. ведущих факторов патогенеза СД2.

Поступила / Received 30.08.2024
Поступила после рецензирования / Revised 13.09.2024
Принята в печать / Accepted 15.09.2024

Список литературы / References

1. Ou YJ, Lee JI, Huang SP, Chen SC, Geng JH, Su CH. Association between Menopause, Postmenopausal Hormone Therapy and Metabolic Syndrome. *J Clin Med*. 2023;12(13):4435. https://doi.org/10.3390/jcm12134435
2. Hong E, Kang Y. Lifestyle Factors Influencing Metabolic Syndrome after Adjusting for Socioeconomic Status and Female Reproductive Health Indicators: A National Representative Survey in Korean Pre- and Postmenopausal Women. *Healthcare*. 2024;12(8):821. https://doi.org/10.3390/healthcare12080821.
3. Jeong HG, Park H. Metabolic Disorders in Menopause. *Metabolites*. 2022;12(10):954. https://doi.org/10.3390/metabo12100954.
4. Lonardo A. The heterogeneity of metabolic syndrome presentation and challenges this causes in its pharmacological management: a narrative review focusing on principal risk modifiers. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2023;16(10):891–911. https://doi.org/10.1080/17512433.2023.2259306.
5. Rattanatham R, Tangpong J, Chatatikun M, Sun D, Kawakami F, Imai M, Klangbud WK. Assessment of eight insulin resistance surrogate indexes for predicting metabolic syndrome and hypertension in Thai law enforcement officers. *Peerl*. 2023;11:e15463. https://doi.org/10.7717/peerj.15463.
6. Hewage N, Wijesekara U, Perera R. Insulin Resistance-Related Cardiometabolic Risk Among Nondiabetic Childbearing Age Females. *Metab Syndr Relat Disord*. 2024;22(6):447–453. https://doi.org/10.1089/met.2024.0009.
7. Song J, Li Y, Zhu J, Liang J, Xue S, Zhu Z. Non-linear associations of cardiometabolic index with insulin resistance, impaired fasting glucose, and type 2 diabetes among US adults: a cross-sectional study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1341828. https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1341828.
8. Lopez-Jaramillo P, Gomez-Arbelaez D, Martinez-Bello D, Abat MEM, Alhabib KF, Avezum Á et al. Association of the triglyceride glucose index as a measure of insulin resistance with mortality and cardiovascular disease in populations from five continents (PURE study): a prospective cohort study. *Lancet Healthy Longev*. 2023;4(1):e23–e33. https://doi.org/10.1016/S2666-7568(22)00247-1.
9. Ruyatkina LA, Ruyatkin DS, Shcherbakova LV. Hormonal-metabolic trajectory of menopausal transition in a normoglycemic cohort of women with different blood pressure levels. *Med Res Arch*. 2024;12(1). https://doi.org/10.18103/mra.v12i1.4972.
10. Ciarambino T, Crispino P, Guarisco G, Giordano M. Gender Differences in Insulin Resistance: New Knowledge and Perspectives. *Curr Issues Mol Biol*. 2023;45(10):7845–7861. https://doi.org/10.3390/cimb45100496.
11. Rentsch CT, Garfield V, Mathur R, Eastwood SV, Smeeth L, Chaturvedi N, Bhaskaran K. Sex-specific risks for cardiovascular disease across the glycaemic spectrum: a population-based cohort study using the UK Biobank. *Lancet Reg Health Eur*. 2023;32:100693. https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100693.
12. Ao L, Willems van Dijk K, van Heemst D, Noordam R. Differential and sex- and age-specific risks of cardiometabolic diseases with unrelated metabolic syndrome dimensions. *Obesity*. 2023;31(7):1933–1941. https://doi.org//10.1002/oby.23778.
13. de Ritter R, de Jong M, Vos RC, van der Kallen CJH, Sep SJS, Woodward M et al. Sex differences in the risk of vascular disease associated with diabetes. *Biol Sex Differ*. 2020;11(1):1. https://doi.org/10.1186/s13293-019-0277-z.
14. Roa-Díaz ZM, Raguindin PF, Bano A, Laine JE, Muka T, Glisic M et al. Menopause and cardiometabolic diseases: What we (don't) know and why it matters. *Maturitas*. 2021;152:48–56. https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.06.01.
15. Kashyap SR, Desouza C, Aroda VR, Kim SH, Neff LM, Wu SS et al. Glycemic and metabolic sub-classification of prediabetes and risk factors for cardiovascular disease in the D2d cohort. *Am J Prev Cardiol*. 2023;15:100525. https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2023.100525.
16. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl. 1):S14–S31. https://doi.org/10.2337/dc20-S002.
17. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Мокрышева НГ, Андреева ЕН, Безлепкина ОБ и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2023;26(2 Suppl.):1–157. https://doi.org/10.14341/DM13042.
Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYu, Mokrysheva NG, Andreeva EN, Bezlepkina OB et al. Standards of Specialized Diabetes Care / Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYu. 11th Ed. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2 Suppl.):1–157. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/DM13042.
18. Richter B, Hemmingsen B, Metzendorf MI, Takwoingi Y. Development of type 2 diabetes mellitus in people with intermediate hyperglycaemia.

Cochrane Database Syst Rev. 2018;10(10):CD012661. https://doi.org/10.1002/14651858.CD012661.pub2.
19. Sinning C, Makarova N, Völzke H, Schnabel RB, Ojeda F, Dörr M et al. Association of glycated hemoglobin A1c levels witlwh cardiovascular outcomes in the general population: results from the BiomarCaRE (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe) consortium. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):223. https://doi.org/10.1186/s12933-021-01413-4.
20. Reaven GM. Insulin Resistance: The Link Between Obesity and Cardiovascular Disease. *Med Clin North Am*. 2011;95(5):875–892. https://doi.org/10.1016/j.mcna.2011.06.002.
21. Malmström H, Walldius G, Carlsson S, Grill V, Jungner I, Gudbjörnsdottir S et al. Elevations of metabolic risk factors 20 years or more before diagnosis of type 2 diabetes: Experience from the AMORIS study. *Diabetes Obes Metab*.2018;20(6):1419–1426. https://doi.org/10.1111/dom.13241.
22. Wagner R, Heni M, Tabák AG, Machann J, Schick F, Randrianarisoa E et al. Pathophysiology-based subphenotyping of individuals at elevated risk for type 2 diabetes. *Nat Med*. 2021;27:49–57. https://doi.org/10.1038/s41591-020-1116-9.
23. Esser N, Utzschneider KM, Kahn SE. Early beta cell dysfunction vs insulin hypersecretion as the primary event in the pathogenesis of dysglycaemia. *Diabetologia*. 2020;63(10):2007–2021. https://doi.org/10.1007/s00125-020-05245-x.
24. Mumusoglu S, Yildiz BO. Metabolic Syndrome During Menopause. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019;17(6):595–603. https://doi.org/10.2174/1570161116666180904094149.
25. Paschou SA, Papanas N. Type 2 Diabetes Mellitus and Menopausal Hormone Therapy: An Update. *Diabetes Ther*. 2019;10(6):2313–2320. https://doi.org/10.1007/s13300-019-00695-y.
26. Song Y, Manson JE, Tinker L, Howard BV, Kuller LH, Nathan L et al. Insulin sensitivity and insulin secretion determined by homeostasis model assessment and risk of diabetes in a multiethnic cohort of women: the Women's Health Initiative Observational Study. *Diabetes Care*. 2007;30(7):1747–1752. https://doi.org/10.2337/dc07-0358.
27. Bergman M, Abdul-Ghani M, DeFronzo RA, Manco M, Sesti G, Fiorentino TV et al. Review of methods for detecting glycemic disorders. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;165:108233. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108233.
28. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1487–1495. https://doi.org/10.2337/diacare.27.6.1487. https://doi.org/10.14341/omet10082.
29. Руяткина ЛА, Руяткин ДС, Исхакова ИС. Возможности и варианты суррогатной оценки инсулинорезистентности. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(1):27–33. https://doi.org/10.14341/omet10082.
Ruyatkina LA, Ruyatkin DS, Iskhakova IS. Opportunities and options for surrogate assessment of insulin resistance. *Obesity and Metabolism*. 2019;16(1):27–33. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/omet10082.
30. Saif-Ali R, Kamaruddin NA, AL-Habori M, Al-Dubai SA, Wan Ngah WZ. Relationship of metabolic syndrome defined by IDF or revised NCEP ATP III with glycemic control among Malaysians with Type 2 Diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:67. https://doi.org/10.1186/s13098-020-00575-7.
31. Кытикова ОЮ, Антонюк 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.
32. Lizarzaburu-Robles JC, Herman WH, Garro-Mendiola A, Galdón Sanz-Pastor A, Lorenzo O. Prediabetes and Cardiometabolic Risk: The Need for Improved Diagnostic Strategies and Treatment to Prevent Diabetes and Cardiovascular Disease. *Biomedicines*. 2024;12(2):363. https://doi.org/10.3390/biomedicines12020363.
33. Cefalu WT. "Prediabetes": Are There Problems With This Label? No, We Need Heightened Awareness of This Condition! *Diabetes Care*. 2016;39(8):1472–1477. https://doi.org/10.2337/dc16-1143.
34. Greiner GG, Emmert-Fees KMF, Becker J, Rathmann W, Thorand B, Peters A et al. Toward targeted prevention: Risk factors for prediabetes defined by impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance and increased HbA1c in the population-based KORA study from Germany. *Acta Diabetol*. 2020;57:1481–1491. https://doi.org/10.1007/s00592-020-01573-x.
35. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Abrahamian H, Weitgasser R, Fasching P, Hoppichler F, Lechleitner M. Sex and gender-specific aspects in prediabetes and diabetes mellitus-clinical recommendations. *Wien Klin Wochenschr*. 2019;131(Suppl. 1):221–228. https://doi.org/10.1007/s00508-018-1421-1.
36. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of Fasting and Postprandial Plasma Glucose Increments to the Overall Diurnal Hyperglycemia of Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 2003;26(3):881–885. https://doi.org/10.2337/diacare.26.3.881.
37. Xie Q, Kuang M, Lu S, Huang X, Wang C, Zhang S et al. Association between MetS-IR and prediabetes risk and sex differences: a cohort study based on the Chinese population. *Front Endocrinol*. 2023;14:1175988. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1175988.
38. Wu B, Fan B, Qu Y, Li C, Chen J, Liu Y et al. Trajectories of Blood Lipids Profile in Midlife Women: Does Menopause Matter? *J Am Heart Assoc*. 2023;12(22):e030388. https://doi.org/10.1161/JAHA.123.030388.
39. Lopez-Yus M, Hörndler C, Borlan S, Bernal-Monterde V, Arbones-Mainar JM. Unraveling adipose tissue dysfunction: molecular mechanisms, novel biomarkers, and therapeutic targets for liver fat deposition. *Cells*. 2024;13(5):380. https://doi.org/10.3390/cells13050380.
40. Mahgoub MO, Ali II, Adeghate JO, Tekes K, Kalász H, Adeghate EA. An Update on the Molecular and Cellular Basis of Pharmacotherapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2023;24(11):9328. https://doi.org/10.3390/ijms24119328.
41. Plötz T, Lenzen S. Mechanisms of lipotoxicity-induced dysfunction and death of human pancreatic beta cells under obesity and type 2 diabetes conditions. *Obes Rev*. 2024;25(5):e13703. https://doi.org/10.1111/obr.13703.
42. Lytrivi M, Castell AL, Poitout V, Cnop M. Recent Insights Into Mechanisms of β-Cell Lipo- and Glucolipotoxicity in Type 2 Diabetes. *J Mol Biol*. 2020;432(5):1514–1534. https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.09.016.
43. Yoon H, Jeon DJ, Park CE, You HS, Moon AE. Relationship between homeostasis model assessment of insulin resistance and beta cell function and serum 25-hydroxyvitamin D in non-diabetic Korean adults. *J Clin Biochem Nutr*. 2016;59(2):139–144. https://doi.org/10.3164/jcbn.15-143.
44. Lv C, Sun Y, Zhang ZY, Aboelela Z, Qiu X, Meng ZX. β-cell dynamics in type 2 diabetes and in dietary and exercise interventions. *J Mol Cell Biol*. 2022;14(7):mjac046. https://doi.org/10.1093/jmcb/mjac046.
45. Cerf ME. High fat programming of beta cell compensation, exhaustion, death and dysfunction. *Pediatr Diabetes*. 2015;16(2):71–78. https://doi.org/10.1111/pedi.12137.
46. Aston-Mourney K, Proietto J, Morahan G, Andrikopoulos S. Too much of a good thing: why it is bad to stimulate the beta cell to secrete insulin. *Diabetologia*. 2008;51(4):540–545. https://doi.org/10.1007/s00125-008-0930-2.
47. Zhang L, Zeng L. Non-linear association of triglyceride-glucose index with prevalence of prediabetes and diabetes: a cross-sectional study. *Front Endocrinol*. 2023;14:1295641. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1295641.
48. Aljawini N, Habib SS. Estimation of Sarcopenia Indices in Women from Saudi Arabia in Relation to Menopause and Obesity: Cross-Sectional Comparative Study. *J Clin Med*. 2023;12(20):6642. https://doi.org/10.3390/jcm12206642.
49. Guo R, Wei L, Cao Y, Zhao W. Normal triglyceride concentration and the risk of diabetes mellitus type 2 in the general population of China. *Front Endocrinol*. 2024;15:1330650. https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1330650.
50. Xuan X, Hamaguchi M, Cao Q, Okamura T, Hashimoto Y, Obora A et al. U-shaped association between the triglyceride-glucose index and the risk of incident diabetes in people with normal glycemic level: A population-base longitudinal cohort study. *Clin Nutr*. 2021;40(4):1555–1561. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.037.
51. Saponaro C, Gaggini M, Carli F, Gastaldelli A. The Subtle Balance between Lipolysis and Lipogenesis: A Critical Point in Metabolic Homeostasis. *Nutrients*. 2015;7(11):9453–9474. https://doi.org/10.3390/nu7115475.
52. Tian X, Zuo Y, Chen S, Liu Q, Tao B, Wu S, Wang A. Triglyceride-Glucose Index is Associated With the Risk of Myocardial Infarction: An 11-Year Prospective Study in the Kailuan Cohort. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):19. https://doi.org/10.1186/s12933-020-01210-5.
53. Kantartzis K, Fritsche A, Birkenfeld AL. Prediabetes as a therapeutic challenge in internal medicine. *Inn Med*. 2023;64(7):636–641. https://doi.org/10.1007/s00108-023-01546-6.
54. Nolan CJ, Prentki M. Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Time for a conceptual framework shift. *Diab Vasc Dis Res*. 2019;16(2):118–127. https://doi.org/10.1177/1479164119827611.
55. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, Abd El Aziz M, Drucker DJ. Cardiovascular Actions and Clinical Outcomes With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *Circulation*. 2017;136(9):849–870. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028136.
56. McDonald S, Ray P, Bunn RC, Fowlkes JL, Thrailkill KM, Popescu I. Heterogeneity and altered β-cell identity in the TallyHo model of early-onset type 2 diabetes. *Acta Histochem*. 2022;124(7):151940. https://doi.org/10.1016/j.acthis.2022.151940.
57. Rahman SMN, Giacca A. β-Cell Stress Pathways in Diabetes: Potential Targets for Therapy? *Endocrinology*. 2022;164(2):bqac211. https://doi.org/10.1210/endocr/bqac211.
58. Chen X, Maldonado E, DeFronzo RA, Tripathy D. Impaired Suppression of Glucagon in Obese Subjects Parallels Decline in Insulin Sensitivity and Beta-Cell Function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(5):1398–1409. https://doi.org/10.1210/clinem/dgab019.
59. Wen S, Wang C, Gong M, Zhou L. An overview of energy and metabolic regulation. *Sci China Life Sci*. 2018;62(6):771–790. https://doi.org/10.1007/s11427-018-9371-4.
60. Шестакова ЕА, Ильин АВ, Шестакова МВ, Дедов ИИ. Секреция гормонов инкретинового ряда у лиц с факторами риска развития сахарного диабета 2-го типа. *Терапевтический архив*. 2014;86(10):10–14. https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31551.
Shestakova EA, Il'in AV, Shestakova MV, Dedov II. Secretion of incretin hormones in people having risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(10):10–14. (In Russ.) https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31551.
61. Ferrannini E, Muscelli E, Natali A, Gabriel R, Mitrakou A, Flyvbjerg A et al. Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular Disease Risk (RISC) Project Investigators. Association of fasting glucagon and proinsulin concentrations with insulin resistance. *Diabetologia*. 2007;50(11):2342–2347. https://doi.org/10.1007/s00125-007-0806-x.

62. Jamison RA, Stark R, Dong J, Yonemitsu S, Zhang D, Shulman GI, Kibbey RG. Hyperglucagonemia precedes a decline in insulin secretion and causes hyperglycemia in chronically glucose-infused rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011;301(6):E1174–1183. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00175.2011.
63. Mulvihill EE. Dipeptidyl peptidase inhibitor therapy in type 2 diabetes: Control of the incretin axis and regulation of postprandial glucose and lipid metabolism. *Peptides*. 2018;100:158–164. https://doi.org/10.1016/j.peptides.2017.11.023.
64. Ferrannini E. A journey in diabetes: from clinical physiology to novel therapeutics: the 2020 Banting medal for scientific achievement lecture. *Diabetes*. 2021;70(2): 338–346. https://doi.org/10.2337/dbi20-0028.
65. Mittendorfer B, Patterson BW, Smith GI, Yoshino M, Klein S. β cell function and plasma insulin clearance in people with obesity and different glycemic status. *J Clin Invest*. 2022;132(3):e154068. https://doi.org/10.1172/JCI154068.
66. Calanna S, Scicali R, Di Pino A, Knop FK, Piro S, Rabuazzo AM, Purrello F. Alpha- and beta-cell abnormalities in haemoglobin A1c-defined prediabetes and type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2014;51(4):567–575. https://doi.org/10.1007/s00592-014-0555-5.
67. Monnier L, Colette C, Dunseath GJ, Owens DR. The loss of postprandial glycemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(2):263–269. https://doi.org/10.2337/dc06-1612
68. Martínez MS, Manzano A, Olivar LC, Nava M, Salazar J, D'Marco L et al. The Role of the α Cell in the Pathogenesis of Diabetes: A World beyond the Mirror. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9504. https://doi.org/10.3390/ijms22179504.
69. Koufakis T, Papanas N, Zebekakis P, Kotsa K. Treatment options following metformin in primary prevention populations with type 2 diabetes: which is the right road to take? *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021;14(10):1189–1192. https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1942843.
70. Xie Y, Bowe B, Xian H, Loux T, McGill JB, Al-Aly Z. Comparative effectiveness of SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, DPP-4 inhibitors, and sulfonylureas on risk of major adverse cardiovascular events: Emulation of a randomised target trial using electronic health records. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(9):644–656. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00171-7.
71. Koufakis T, Zografou I, Doumas M, Kotsa K. The Current Place of DPP4 Inhibitors in the Evolving Landscape of Type 2 Diabetes Management: Is It Time to Bid Adieu? *Am J Cardiovasc Drugs*. 2023;23(6):601–608. https://doi.org/10.1007/s40256-023-00610-8.
72. Yin R, Xu Y, Wang X, Yang L, Zhao D. Role of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors in Antidiabetic Treatment. *Molecules*. 2022; 27(10):3055. https://doi.org/10.3390/molecules27103055.
73. Su J, Luo Y, Hu S, Tang L, Ouyang S. Advances in Research on Type 2 Diabetes Mellitus Targets and Therapeutic Agents. *Int J Mol Sci*. 2023;24(17):13381. https://doi.org/10.3390/ijms241713381.
74. Saini K, Sharma S, Khan Y. DPP-4 inhibitors for treating T2DM – hype or hope? an analysis based on the current literature. *Front Mol Biosci*. 2023;10:1130625. https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1130625.
75. Takamiya Y, Kobayashi K, Kudo T, Okuda T, Okamura K, Shirai K, Urata H. Comprehensive Efficacy of the Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Alogliptin in Practical Clinical Settings: A Prospective Multi-Center Interventional Observational Study. *J Clin Med Res*. 2020;12(7):423–430. https://doi.org/10.14740/jocmr4224.
76. Nishimura R, Osonoi T, Koike Y, Miyata K, Shimasaki Y. A Randomized Pilot Study of the Effect of Trelagliptin and Alogliptin on Glycemic Variability in Patients with Type 2 Diabetes. *Adv Ther*. 2019;36(11):3096–3109. https://doi.org/10.1007/s12325-019-01097-z.
77. Subrahmanyan NA, Koshy RM, Jacob K, Pappachan JM. Efficacy and Cardiovascular Safety of DPP-4 Inhibitors. *Curr Drug Saf*. 2021;16(2):154–164. https://doi.org/10.2174/1574886315999200819150544.
78. Feng J, Zhang Z, Wallace MB, Stafford JA, Kaldor SW, Kassel DB et al. Discovery of alogliptin: a potent, selective, bioavailable, and efficacious inhibitor of dipeptidyl peptidase IV. *J Med Chem*. 2007;50(10):2297–2300. https://doi.org/10.1021/jm070104l.
79. Zhu J, Zhou Y, Li Q, Wang G. Cost-Effectiveness of Newer Antidiabetic Drugs as Second-Line Treatment for Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Adv Ther*. 2023;40(10):4216–4235. https://doi.org/10.1007/s13300-016-0206-7.
80. Ueki K, Tanizawa Y, Nakamura J, Yamada Y, Inagaki N, Watada H et al. Long-term safety and efficacy of alogliptin, a DPP-4 inhibitor, in patients with type 2 diabetes: a 3-year prospective, controlled, observational study (J-BRAND Registry). *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021;9(1):e001787. https://doi.org/10.1136/bmjdrc-2020-001787.
81. Takebayashi K, Suzuki T, Naruse R, Hara K, Suetsugu M, Tsuchiya T, Inukai T. Long-Term Effect of Alogliptin on Glycemic Control in Japanese Patients With Type 2 Diabetes: A 3.5-Year Observational Study. *J Clin Med Res*. 2017;9(9):802–808. https://doi.org/10.14740/jocmr3118w.
82. Chai S, Zhang R, Carr RD, Deacon CF, Zheng Y, Rajpathak S et al. Impact of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on glucose-dependent insulinotropic polypeptide in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol*. 2023;14:1203187. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1203187.
83. Lyu X, Zhu X, Zhao B, Du L, Chen D, Wang C et al. Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on beta-cell function and insulin resistance in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*. 2017;21(7):44865. https://doi.org/10.1038/srep44865.
84. Wu S, Gao L, Cipriani A, Huang Y, Yang Z, Yang J et al. The effects of incretin-based therapies on β-cell function and insulin resistance in type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis combining 360 trials. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(4):975–983. https://doi.org/10.1111/dom.13613.
85. Шестакова МВ, Шестакова ЕА, Качко ВА. Особенности применения алоглиптина у различных групп пациентов с сахарным диабетом 2 типа: дополнительные результаты исследования ENTIRE. *Проблемы эндокринологии*. 2020;66(2):49–60. https://doi.org/10.14341/probl12273.
Shestakova MV, Shestakova EA, Kachko VA. Specific features of the use of alogliptin in various groups of patients with type 2 diabetes mellitus: additional results of the ENTIRE study. *Problemy Endokrinologii*. 2020;66(2):49–60. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/probl12273.
86. Barchetta I, Cimini FA, Dule S, Cavallo MG. Dipeptidyl Peptidase 4 (DPP4) as A Novel Adipokine: Role in Metabolism and Fat Homeostasis. *Biomedicines*. 2022;10(9):2306. https://doi.org/10.3390/biomedicines10092306.
87. Kutoh E, Kuto AN, Akiyama M, Ozawa E, Kurihara R. Alogliptin: a DPP-4 inhibitor modulating adipose tissue insulin resistance and atherogenic lipid. *Eur J Clin Pharmacol*. 2023;79(7):947–959. https://doi.org/10.1007/s00228-023-03506-3.
88. Kutoh E, Kaneoka N, Hirate M. Alogliptin: a new dipeptidyl peptidase-4 inhibitor with potential anti-atherogenic properties. *Endocr Res*. 2015;40(2):88–96. https://doi.org/10.3109/07435800.2014.952743.
89. Lu S, Wang Q, Lu H, Kuang M, Zhang M, Sheng G et al. Lipids as potential mediators linking body mass index to diabetes: evidence from a mediation analysis based on the NAGALA cohort. *BMC Endocr Disord*. 2024;24(1):66. https://doi.org/10.1186/s12902-024-01594-5.
90. Fu WJ, Huo JL, Mao ZH, Pan SK, Liu DW, Liu ZS et al. Emerging role of antidiabetic drugs in cardiorenal protection. *Front Pharmacol*. 2024;15:1349069. https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1349069.
91. Ferreira JP, Mehta C, Sharma A, Nissen SE, Rossignol P, Zannad F. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes: a renal function stratified analysis of the EXAMINE trial. *BMC Med*. 2020;18(1):165. https://doi.org/10.1186/s12916-020-01616-8.
92. Mita T, Katakami N, Yoshii H, Onuma T, Kaneto H, Osonoi T et al. Long-term efficacy and safety of early alogliptin initiation in subjects with type 2 diabetes: an extension of the SPEAD-A study. *Sci Rep*. 2023;13(1):14649. https://doi.org/10.1038/s41598-023-41036-1.
93. Lv Q, Yang Y, Lv Y, Wu Q, Hou X, Li L et al. Long-term effects of different hypoglycemic drugs on carotid intima-media thickness progression: a systematic review and network meta-analysis. *Front Endocrinol*. 2024;15:1403606. https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1403606.
94. Beulens J, Rutters F, Rydén L, Schnell O, Mellbin L, Hart HE, Vos RC. Risk and management of pre-diabetes. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(2):47–54. https://doi.org/10.1177/2047487319880041.
95. Руяткин ДС, Руяткина ЛА, Щербакова ЛВ. Фенотип формирования метаболического синдрома в перименопаузальной когорте женщин без дисгликемии в зависимости от наличия артериальной гипертензии. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2023;7(3):37–53. https://doi.org/10.31549/2542-1174-2023-7-3-37-53.
Ruyatkin DS, Ruyatkina LA, Shcherbakoba LV. The phenotype of the metabolic syndrome formation in the perimenopausal cohort of women without dysglycemia depending on the presence of arterial hypertension. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2023;7(3):37–53. (In Russ.) https://doi.org/10.31549/2542-1174-2023-7-3-37-53.
96. Ji L, Chan JCN, Yu M, Yoon KH, Kim SG, Choi SH et al. Early combination versus initial metformin monotherapy in the management of newly diagnosed type 2 diabetes: An East Asian perspective. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(1):3–17. https://doi.org/10.1111/dom.14205.
97. Kim JY, Kim NH. Initial Combination Therapy in Type 2 Diabetes. *Endocrinol Metab*. 2024;39(1):23–32. https://doi.org/10.3803/EnM.2023.1816.
98. Tomovic K, Lazarevic J, Kocic G, Deljanin-Ilic M, Anderluh M, Smelcerovic A. Mechanisms and pathways of anti-inflammatory activity of DPP-4 inhibitors in cardiovascular and renal protection. *Med Res Rev*. 2019;39(1):404–422. https://doi.org/10.1002/med.21513.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Л.А. Руяткина**
Концепция и дизайн исследования – **Л.А. Руяткина, Д.С. Руяткин, И.С. Исхакова**
Написание текста – **Л.А. Руяткина, Д.С. Руяткин**
Сбор и обработка материала – **Л.А. Руяткина, Д.С. Руяткин, И.С. Исхакова**
Обзор литературы – **Л.А. Руяткина, Д.С. Руяткин**
Анализ материала – **Л.А. Руяткина, Д.С. Руяткин**

Статистическая обработка – **Л.А. Руяткина, Д.С. Руяткин, Л.В. Щербакова**
Редактирование – **Л.А. Руяткина, Д.С. Руяткин**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Л.А. Руяткина, Д.С. Руяткин, И.С. Исхакова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Lyudmila A. Ruyatkina**
Study concept and design – **Lyudmila A. Ruyatkina, Dmitriy S. Ruyatkin, Irina S. Iskhakova**
Text development – **Lyudmila A. Ruyatkina, Dmitriy S. Ruyatkin**
Collection and processing of material – **Lyudmila A. Ruyatkina, Dmitriy S. Ruyatkin**
Literature review – **Lyudmila A. Ruyatkina, Dmitriy S. Ruyatkin**
Material analysis – **Lyudmila A. Ruyatkina, Dmitriy S. Ruyatkin**
Statistical processing – **Lyudmila A. Ruyatkina, Dmitriy S. Ruyatkin, Lilia V. Shcherbakova**
Editing – **Lyudmila A. Ruyatkina, Dmitriy S. Ruyatkin**
Approval of the final version of the article – **Lyudmila A. Ruyatkina, Dmitriy S. Ruyatkin, Irina S. Iskhakova**

Информация об авторах:

Руяткина Людмила Александровна, д.м.н., профессор, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; larut@list.ru
Руяткин Дмитрий Сергеевич, к.м.н., доцент, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; dr79@mail.ru
Щербакова Лилия Валерьевна, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1; 9584792@mail.ru
Исхакова Ирина Сергеевна, к.м.н., врач-эндокринолог, ООО «Андромед-Клиника»; 630005, Россия, Новосибирск, ул. Гоголя, д. 42; tyutyunjon@mail.ru

Information about the authors:

Lyudmila A. Ruyatkina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; larut@list.ru
Dmitriy S. Ruyatkin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; dr79@mail.ru
Lilia V. Shcherbakova, Senior Researcher, Research Institute of Internal and Preventive Medicine; 175/1, B. Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; 9584792@mail.ru
Irina S. Iskhakova, Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist, LLC Andromed-Clinic; 42, Gogol St., Novosibirsk, 630001, Russia; tyutyunjon@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-376

Обзорная статья / Review article

Изменения скелетных мышц при сахарном диабете

О.А. Шацкая✉, https://orcid.org/0000-0003-1831-8052, shatskaya@bk.ru
И.З. Бондаренко, https://orcid.org/0000-0002-5178-6029, iz_bondarenko@mail.ru
С.С. Кухаренко, https://orcid.org/0000-0003-1926-0091, sveta_kukharenko@mail.ru
Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Резюме
Сахарный диабет – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, количество больных сахарным диабетом ежегодно растет во всем мире. Частота микро- и макрососудистых диабетических осложнений постепенно увеличивается по мере прогрессирования заболевания. В последние годы большое внимание уделяется влиянию сахарного диабета на состояние скелетных мышц. Структурно-функциональные и метаболические нарушения в скелетных мышцах, возникающие при старении организма, характерны и для больных сахарным диабетом, но проявляются в более раннем возрасте. Хроническая гипергликемия может ускорять процессы старения и играть решающую роль в возникновении диабетической миопатии, характерными признаками которой являются уменьшение мышечной массы, слабость и атрофия скелетных мышц, боль, нарушения чувствительности и даже квадриплегия в тяжелых случаях. Патофизиологическим признаком диабетической атрофии мышц является снижение синтеза мышечных белков и усиление их деградации. Изучение молекулярных механизмов диабетической миопатии позволит разработать эффективные методы профилактики и лечения, однако достижение и поддержание целевых значений гликемии играет решающую роль в обеспечении здоровья скелетных мышц, что позволит достичь снижения уровня инвалидизации и улучшить качество жизни пациентов. Усовершенствованные модели глюкометров, оснащенные рядом дополнительных функций, позволяют проводить структурированный самоконтроль гликемии, анализировать полученные данные и обеспечивать своевременную коррекцию терапии, активно вовлекать пациентов в процесс управления сахарным диабетом, что значительно повысит эффективность управления заболевания, позволит снизить риск возникновения и прогрессирования осложнений у пациентов с сахарным диабетом.

Ключевые слова: скелетная мышца, гипергликемия, диабетическая миопатия, окислительный стресс, самоконтроль, глюкометр

Для цитирования: Шацкая ОА, Бондаренко ИЗ, Кухаренко СС. Изменения скелетных мышц при сахарном диабете. *Медицинский совет*. 2024;18(16):148–153. https://doi.org/10.21518/ms2024-376.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Changes in skeletal muscle in diabetes mellitus

Olga A. Shatskaya✉, https://orcid.org/0000-0003-1831-8052, shatskaya@bk.ru
Irina Z. Bondarenko, https://orcid.org/0000-0002-5178-6029, iz_bondarenko@mail.ru
Svetlana S. Kushnarenko, https://orcid.org/0000-0003-1926-0091, sveta_kukharenko@mail.ru
National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

Abstract
Diabetes mellitus is a group of metabolic (chemical processes) diseases characterized by chronic hyperglycemia. Globally, the number of patients with diabetes mellitus follows an upward trend with an annual increase. As the disease progresses, the frequency of the micro and macrovascular complications of diabetes gradually increases. In recent years, much attention has been paid to the effect of diabetes mellitus on the skeletal muscle status. Structural and functional abnormalities, and metabolic disorders in skeletal muscles that develop with ageing are also specifically attributed to patients with diabetes, but they manifest themselves at an earlier age. Chronic hyperglycemia can accelerate the ageing process and play a crucial role in the development of diabetic myopathy, which is characterized by decreased muscle mass, skeletal muscle weakness and atrophy, pain, impaired sensation and even quadriplegia in severe cases. A reduction in the rate of muscle protein synthesis and a rise in the rate of its degradation is a pathophysiological sign of diabetic muscle atrophy. Research into the molecular mechanisms of diabetic myopathy will aid the development of effective methods of prevention and treatment, however, the achievement and maintenance of glycaemic targets plays a critical role in ensuring health of skeletal muscles, which will make it possible to achieve the reduction in disability and improve the patients' quality of life. Advanced glucometer models fitted with a range of additional functions allow for structured self-monitoring of blood glucose (SMBG), analysis of the obtained data and timely correction of therapy, active involvement of patients in the process of diabetes management, which will significantly increase the effectiveness of disease management and reduce the risk of complications in patients with diabetes.

Keywords: skeletal muscle, hyperglycemia, diabetic myopathy, oxidative stress, self-control, glucose meter

For citation: Shatskaya OA, Bondarenko IZ, Kushnarenko SS. Changes in skeletal muscle in diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(16):148–153. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-376.

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

© Шацкая ОА, Бондаренко ИЗ, Кухаренко СС, 2024

ВВЕДЕНИЕ

Скелетные мышцы составляют примерно 40% от общей массы тела и необходимы для выполнения повседневной деятельности. Снижение массы скелетных мышц и увеличение межмышечной жировой ткани являются одними из первых симптомов старения и оказывают важное влияние на метаболизм и гомеостаз организма. Потеря массы скелетных мышц и функции составляет 5–13% в возрасте 60–70 лет и увеличивается до 11–50% у людей старше 80 лет в результате прогрессирующей атрофии, вызванной потерей мышечных волокон, снижением передачи сигналов от двигательных нейронов и нарушением функции сократимости в каждом волокне [1]. Согласно многочисленным исследованиям, эти изменения связаны с ухудшением качества жизни [2–4]. Например, в крупном проспективном когортном исследовании, проведенном на базе Биобанка Великобритании, изучалась взаимосвязь состава мышц и показателей смертности. Исследование включало 40 178 участников, которые были разделены на 4 группы в зависимости от состава мышц по данным МРТ бедра. Было показано, что низкий объем мышц и высокий процент миостеатоза является сильным и независимым предиктором смертности от всех причин [ОР 1,96 (1,42–2,71), p < 0,001], сопоставимым по своему влиянию с онкологическими заболеваниями [ОР 1,93 (1,47–2,53), p < 0,001] и болезнями, связанными с табакокурением [ОР 1,71 (1,02–2,84), p = 0,040] [1].

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 [5]. В последние годы большое внимание уделяется влиянию сахарного диабета на структурно-функциональное и метаболическое состояние скелетных мышц [6, 7]. Во многих отношениях эти изменения сопоставимы с изменениями, наблюдаемыми в мышцах при старении, включая снижение мышечной массы и силы, а также нарушение регуляции метаболизма глюкозы, липидов и белков, хотя и в значительно более молодом возрасте [8, 9]. Диабетическая миопатия выявляется почти у 88% всех пациентов с СД [10].

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ МИОПАТИИ

Согласно проведенным исследованиям у пациентов с СД1 выявлено снижение количества миофибрилл и уменьшение площади поперечного сечения волокон по сравнению с контрольной группой [7]. Поддержание мышечной массы возможно при условии хорошего гликемического контроля [10] за счет подавления инсулином распада белка и повышения активности анаболических процессов, а также улучшения работы оси «соматотропный гормон/инсулиноподобный фактор роста-1» [11]. При СД1 снижение функции скелетных мышц начинается в раннем возрасте и прогрессирует с увеличением длительности заболевания [12, 13]. Это ведет к более раннему развитию саркопении у данной категории больных, особенно на фоне диабетической полинейропатии [14, 15].

Изменения структуры и функции скелетных мышц сопровождаются изменениями активности ключевых ферментов метаболизма глюкозы, липидов и белков. В частности, результаты ранних исследований показали более низкую активность гексагеназы у пациентов с СД1 по сравнению с контрольной группой [16, 17]. Также сообщалось о повышении активности лактатдегидрогеназы в мышцах больных СД [18, 19], что может быть результатом снижения активности пируватдегидрогеназы или митохондриальной дисфункции. Снижение чувствительности к инсулину, нарушение транспорта и окисления липидов [18–21] способствуют накоплению межмышечной жировой ткани и вторичных метаболитов липидного обмена [22], особенно у пациентов с неудовлетворительным гликемическим контролем [18, 23]. Это приводит к нарушению метаболизма в мышцах, включая пути синтеза и деградации мышечного белка.

Одним из ведущих механизмов нарушения метаболизма в скелетных мышцах при сахарном диабете является митохондриальная дисфункция. Независимо от уровня физической активности у больных СД1 уже на ранних стадиях заболевания наблюдается более медленное восстановление концентрации креатинфосфата и ресинтез аденозинтрифосфата (АТФ) в мышцах по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о сниженной окислительной способности митохондрий [24, 25].

В некоторых исследованиях высказывается предположение, что гипергликемия напрямую влияет на регенерацию и функциональную способность скелетных мышц [6, 26]. Накопленные данные также указывают на то, что неконтролируемая гипергликемия негативно влияет на популяцию мышечных клеток-предшественников, особенно сателлитных клеток, которые обеспечивают рост мышечной массы и способность мышцы к восстановлению после повреждений [27, 28]. Длительное воздействие гипергликемии на клетки и ткани человека способствует накоплению конечных продуктов гликозилирования в скелетных мышцах, вызывая усиление окислительного стресса и митохондриальную дисфункцию [29, 30]. Окислительный стресс ингибирует внутриклеточный сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR, основными компонентами которого являются ферменты фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), киназы AKT и mTOR. Это один из универсальных сигнальных путей, который отвечает за метаболизм, пролиферацию и рост клеток, а также препятствует апоптозу, поэтому нарушение его активности ведет к снижению синтеза белка и способствует мышечной атрофии [31–33].

При декомпенсации углеводного обмена повышается продукция провоспалительных цитокинов. Например, интерлейкин-6 (ИЛ-6) оказывает катаболическое действие на мышцы [34, 35]. Кратковременное повышение уровня ИЛ-6 приводит к пролиферации сателлитных клеток, в то

время как длительно повышенный уровень ИЛ-6 снижает пул клеток-предшественников [36]. Также ИЛ-6 снижает чувствительность к инсулину и нарушает метаболизм липидов [37, 38]. Фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) подавляет активность тирозинкиназы инсулинового рецептора и фосфорилирование тирозина субстрата инсулинового рецептора, снижая экспрессию внутриклеточных переносчиков глюкозы – глюкозный транспортер тип 4 (ГЛЮТ-4) в жировой и мышечной ткани [39]. Ядерный транскрипционный фактор NF-κB регулирует экспрессию генов, связанных с различными цитокинами и клеточной гибелью [40, 41]. Кроме того, NF-κB может усиливать деградацию определенных мышечных белков путем увеличения экспрессии мышечного атрогена MuRF1, который регулирует убиквитин-опосредованную деградацию белка в скелетных мышцах и является индикатором активной мышечной атрофии [42–44].

Изучение молекулярных механизмов диабетической миопатии позволит разработать эффективные методы профилактики и лечения, однако достижение и поддержание целевых значений гликемии играет решающую роль в поддержании здоровья скелетных мышц, что позволит достичь снижения уровня инвалидизации и улучшить качество жизни пациентов.

МЕТОДЫ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Учитывая неуклонный рост больных сахарным диабетом, одной из приоритетных задач лечения является оптимальный контроль гликемии, который включает определение уровня гликированного гемоглобина, непрерывное мониторирование глюкозы, флеш-мониторинг глюкозы и самоконтроль гликемии при помощи глюкометра.

Уровень гликированного гемоглобина дает представление только о среднем значении гликемии в течение последних 3 мес. и не позволяет разработать стратегию лечения с учетом индивидуальных особенностей пациента и его образа жизни. Непрерывное мониторирование глюкозы и флеш-мониторинг глюкозы позволяют получить наиболее полную информацию о суточной вариабельности гликемии, однако данные технологии доступны не всем больным сахарным диабетом.

Для большей информативности и возможности анализа данных гликемического профиля одним из оптимальных методов является самоконтроль гликемии при помощи глюкометра. Данный метод позволяет оценить не только эффективность проводимой сахароснижающей терапии, но и вариабельность гликемии в течение суток, наличие и частоту эпизодов гипогликемии, влияние физической активности и питания пациента на уровень глюкозы в крови.

Частота измерений гликемии зависит от вида проводимой сахароснижающей терапии. В дебюте заболевания для подбора оптимальной терапии гликемический контроль проводится не менее 4 раз в сутки. В дальнейшем самоконтроль гликемии проводится в зависимости от вида сахароснижающей терапии: на интенсифицированной инсулинотерапии – не менее 4 раз в сутки; на пероральной сахароснижающей терапии и/или агонистах рецепторов ГПП-1 и/или базальном инсулине – не менее 1 раза в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сутки) в неделю; на готовых смесях инсулина – не менее 2 раз в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сутки) в неделю; на диетотерапии – не менее 1 раза в неделю в разное время суток. Дополнительный контроль гликемии необходимо проводить в ситуациях, связанных с повышенным риском гипогликемии, например перед и после физической нагрузки, после купирования гипогликемии; при острых состояниях и обострении хронических заболеваний, которые могут сопровождаться гипергликемией, в ситуациях, требующих повышенной концентрации внимания, например при вождении автомобиля [5].

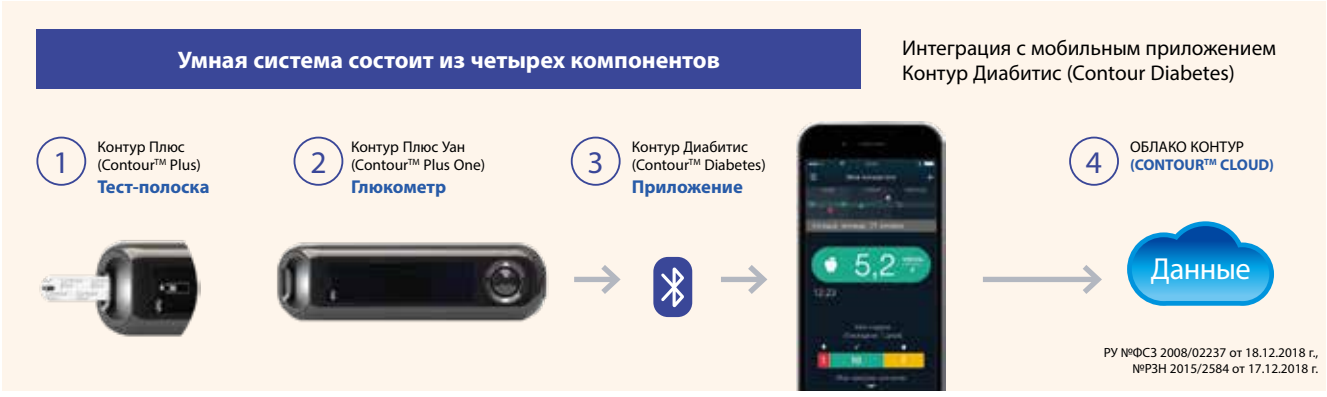
Важно не только проводить гликемический контроль, но и анализировать полученные данные. Для этого необходимо вести дневник самоконтроля гликемии с внесением дополнительной информации о различных аспектах жизни. Многие пациенты ограничиваются только определением уровня глюкозы крови с помощью глюкометра, т. к. не понимают, что визуальный структурированный анализ данных является необходимым инструментом для достижения адекватного гликемического контроля и профилактики осложнений сахарного диабета. Кроме того, нежелание вести дневник самоконтроля часто объясняется пациентами нехваткой времени и неумением проводить интерпретацию полученных сведений [45, 46].

В настоящее время для самоконтроля уровня глюкозы крови доступны современные модели глюкометров, оснащенные рядом дополнительных функций. Одним из таких глюкометров является Контур Плюс Уан (Contour Plus One), предназначенный для использования с приложением Контур Диабитис (Contour Diabetes) (*рис. 1*).

Приложение Контур Диабитис напрямую регистрирует данные с глюкометра Контур Плюс Уан, используя технологию Bluetooth, позволяет в автоматическом режиме сохранять неограниченное количество измерений уровня глюкозы в крови без потери данных, вносить информацию о питании, количестве хлебных единиц, физической активности, медикаментозной терапии, добавлять фотографии, примечания или голосовые заметки, чтобы описать условия, в которых получены результаты измерений (*рис. 2*).

В отличие от рукописного дневника, приложение Контур Диабитис позволяет определить персонализированные тренды уровня глюкозы в крови, сформировать отчеты за определенный период времени, отдельно формируются диаграммы для результатов до и после еды. В виде таблиц представлены данные о количестве измерений гликемии в течение суток, средних показателях глюкозы крови до и после еды, вариабельности гликемии в течение суток. Полученная информация дает возможность пациенту и врачу лучше понять, как различные аспекты образа жизни влияют на гликемию и скорректировать проводимую терапию. Таким образом, приложение помогает структурировать и анализировать полученную информацию, активно вовлекать пациента в процесс лечения и повышать эффективность управления СД.

● ***Рисунок 1.*** Умная система Контур Плюс Уан (Contour Plus One) с приложением Контур Диабитис (Contour Diabetes)
● ***Figure 1.*** Smart system of Contour Plus One with Contour Diabetes App

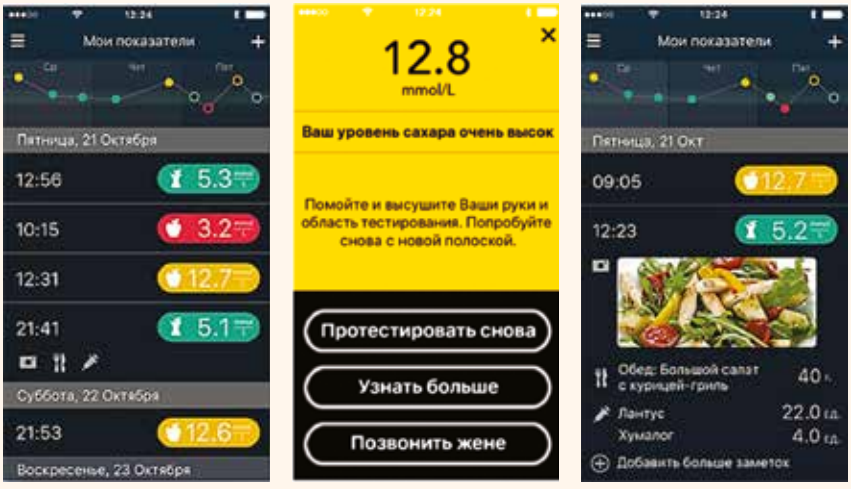


Функция удаленного контроля дает возможность дистанционно просматривать данные гликемии, что очень важно, например, для родителей, которые следят за здоровьем ребенка, а также пригодится пожилым пациентам с сахарным диабетом, нуждающихся в помощи родственников для управления заболеванием.

Функция «Умная подсветка» мгновенно сообщает, что показание уровня глюкозы в крови находится в пределах, выше или ниже диапазона целевого значения. Цветовой индикатор горит тремя цветами по принципу светофора: красный – при гипогликемии, желтый – при гипергликемии, зеленый – в целевом диапазоне (*рис. 3*). Настройка индивидуальных целевых значений в приложении Контур Диабитис и получение обратной связи с помощью цветовой индикации позволяют пациенту мгновенно оценить полученную информацию о гликемии и своевременно предпринять необходимые действия. Также имеется подсветка экрана и порта для установки тест-полосок, что очень важно при плохом освещении.

Настройка критически высоких и критически низких значений и своевременное оповещение помогают вовремя заметить, когда результаты глюкозы крови значительно выше или ниже нормы. Немедленные уведомления повышают мотивацию к действию и реагирование на ситуацию.

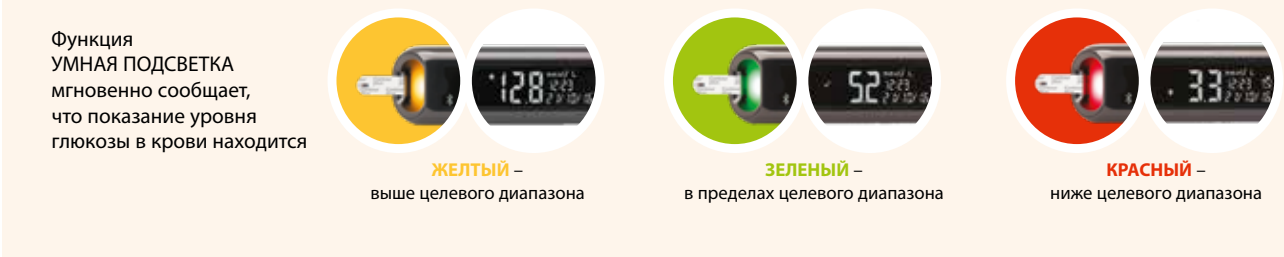
● ***Рисунок 2.*** Функции приложения Контур Диабитис (Contour Diabetes)
● ***Figure 2.*** Contour Diabetes application functions



Также можно включить напоминания в своем дневнике о том, что необходимо измерить уровень глюкозы или посетить врача.

В некоторых глюкометрах при недостаточном количестве крови для проведения анализа прибор может выдать сообщение об ошибке и придется использовать новую тест-полоску. В глюкометре Контур Плюс Уан технология «Второй шанс» позволяет повторно в течение 60 сек измерить уровень глюкозы в крови при помощи той же тест-полоски, если первого образца крови оказалось недостаточно. Это помогает избежать дополнительного прокола, при этом точность определения гликемии

● ***Рисунок 3.*** Функция «Умная подсветка» глюкометра Контур Плюс Уан (Contour Plus One)
● ***Figure 3.*** SmartLIGHT function of the Contour Plus One blood glucose meter



● ***Рисунок 4.*** Технология «Второй шанс» глюкометра Контур Плюс Уан (Contour Plus One)
● ***Figure 4.*** Second-Chance Sampling technology of the Contour Plus One blood glucose meter



ТЕХНОЛОГИЯ НАНЕСЕНИЯ ОБРАЗЦА SECOND-CHANCE™ («ВТОРОЙ ШАНС»)

Позволяет пользователю повторно измерить уровень глюкозы в крови **при помощи той же полоски**, если первого образца крови недостаточно

Время повторного нанесения крови **продлено до 60 секунд**

будет такой же высокой, что очень важно пациентам для принятия правильных решений (*рис. 4*).

Точность глюкометров должна соответствовать требованиям международного стандарта ISO 15197-2013. Согласно данному документу, более 95% результатов определения глюкозы крови с помощью глюкометра должны быть в пределах ±0,83 ммоль/л для уровня глюкозы крови < 5,6 ммоль/л и ±15% для уровней глюкозы крови ⩾ 5,6 ммоль/л от результатов измерения эталонным лабораторным методом [47]. По данным проведенных лабораторных исследований, результаты измерения глюкозы в крови с помощью глюкометра Контур Плюс Уан отличаются высокой точностью и даже превосходят минимальные требования стандарта ISO 15197:2013 [48]. Отсутствие процедуры кодирования, а также использование специальной «мультиимпульсной технологии», исключающей влияние компонентов крови и лекарственных средств на результат измерения, обеспечивают удобство применения глюкометра Контур Плюс Уан и минимизируют вероятность ошибки во время измерения гликемии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование глюкометра Контур Плюс Уан с мобильным приложением Контур Диабитис позволяет оптимизировать управление СД, эффективно достигать и поддерживать адекватный гликемический контроль, что также играет решающую роль в поддержании здоровья скелетных мышц и может обеспечить снижение уровня инвалидизации.

Поступила / Received 01.07.2024
Поступила после рецензирования / Revised 30.08.2024
Принята в печать / Accepted 03.09.2024

Список литературы / References

1. Alabadi B, Civera M, De la Rosa A, Martinez-Hervas S, Gomez-Cabrera MC, Real JT. Low Muscle Mass Is Associated with Poorer Glycemic Control and Higher Oxidative Stress in Older Patients with Type 2 Diabetes. *Nutrients*. 2023;15(14):3167. https://doi.org/10.3390/nu15143167.
2. Bone AE, Hepgul N, Kon S, Maddocks M. Sarcopenia and frailty in chronic respiratory disease. *Chron Respir Dis*. 2017;14(1):85–99. https://doi.org/10.1177/1479972316679664.
3. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(4):16–31. https://doi.org/10.1093/ageing/afz046.
4. Cawthon PM, Manini T, Patel SM, Newman A, Travison T, Kiel DP et al. Putative cut-points in sarcopenia components and incident adverse health outcomes: an SDOC analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(7):1429–1437. https://doi.org/10.1097/01.mco.0000134362.76653.b2.
5. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 11-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2023;26(2S):1–158. https://doi.org/10.14341/DM20232S. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYu (eds.). Algorithms for specialized medical care in diabetes. Clinical guidelines. 11th issue. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2S):1–158. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/DM20232S.
6. Monaco CMF, Perry CGR, Hawke TJ. Diabetic myopathy: current molecular understanding of this novel neuromuscular disorder. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(5):545–552. https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000479.
7. Krause MP, Riddell MC, Hawke TJ. Effects of type 1 diabetes mellitus on skeletal muscle: clinical observations and physiological mechanisms. *Pediatr Diabetes*. 2011;12(4):345–364. https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2010.00699.x.
8. Cree-Green M, Newcomer BR, Brown MS, Baumgartner AD, Bergman B, Drew B et al. Delayed skeletal muscle mitochondrial ADP recovery in youth with type 1 diabetes relates to muscle insulin resistance. *Diabetes*. 2015;64(2):383–392. https://doi.org/10.2337/db14-0765.
9. Monaco CMF, Hughes MC, Ramos SV, Varah NE, Lamberz C, Rahman FA et al. Altered mitochondrial bioenergetics and ultrastructure in the skeletal muscle of young adults with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2018;61(6):1411–1423. https://doi.org/10.1007/s00125-018-4602-6.
10. Wierzbicka E, Swiercz A, Pludowski P, Jaworski M, Szalecki M. Skeletal status, body composition, and glycaemic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Res*. 2018;2018:8121634. https://doi.org/10.1155/2018/8121634.
11. Nambam B, Schatz D. Growth hormone and insulin-like growth factor-I axis in type 1 diabetes. *Growth Horm IGF Res*. 2018;38:49–52. https://doi.org/10.1016/j.ghir.2017.12.005.
12. Lukács A, Mayer K, Juhász E, Varga B, Fodor B, Barkai L. Reduced physical fitness in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2012;13(5):432–437. https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2012.00848.x.
13. Maratova K, Soucek O, Matyskova J, Hlavka Z, Petruzelkova L, Obermannova B et al. Muscle functions and bone strength are impaired in adolescents with type 1 diabetes. *Bone*. 2018;106:22–27. https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.10.005.
14. Orlando G, Balducci S, Bazzucchi I, Pugliese G, Sacchetti M. The impact of type 1 diabetes and diabetic polyneuropathy on muscle strength and fatigability. *Acta Diabetol*. 2017;54(6):543–550. https://doi.org/10.1007/s00592-017-0979-9.
15. Andreassen CS, Jensen JM, Jakobsen J, Ulhøj BP, Andersen H. Striated muscle fiber size, composition, and capillary density in diabetes in relation to neuropathy and muscle strength. *J Diabetes*. 2014;6(5):462–471. https://doi.org/10.1111/1753-0407.12124.
16. Saltin B, Houston M, Nygaard E, Graham T, Wahren J. Muscle fiber characteristics in healthy men and patients with juvenile diabetes. *Diabetes*. 1979;28(Suppl. 1):93–99. https://doi.org/10.2337/diab.28.1.s93.
17. Wallberg-Henriksson H, Gunnarsson R, Henriksson J, Ostman J, Wahren J. Influence of physical training on formation of muscle capillaries in type I diabetes. *Diabetes*. 1984;33(9):851–857. https://doi.org/10.2337/diab.33.9.851.
18. Nadeau KJ, Regensteiner JG, Bauer TA, Brown MS, Dorosz JL, Hull A et al. Insulin resistance in adolescents with type 1 diabetes and its relationship to cardiovascular function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):513–521. https://doi.org/10.1210/jc.2009-1756.
19. Arslanian S, Heil BV, Kalhan SC. Hepatic insulin action in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: relationship with long-term glycemic control. *Metabolism*. 1993;42(3):283–290. https://doi.org/10.1016/0026-0495(93)90075-y.
20. Cree-Green M, Stuppy JJ, Thurston J, Bergman BC, Coe GV, Baumgartner AD et al. Youth with type 1 diabetes have adipose, hepatic, and peripheral insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(10):3647–3657. https://doi.org/10.1210/jc.2018-00433.54.
21. Bergman BC, Howard D, Schauer IE, Maahs DM, Snell-Bergeon JK, Clement TW et al. The importance of palmitoleic acid to adipocyte insulin resistance and whole-body insulin sensitivity in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(1):E40–50. https://doi.org/10.1210/jc.2012-2892.
22. Perseghin G, Lattuada G, Danna M, Sereni LP, Maffi P, De Cobelli F et al. Insulin resistance, intramyocellular lipid content, and plasma adiponectin in patients with type 1 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;285(6):E1174–1181. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00279.2003.
23. Bernroider E, Brehm A, Krssak M, Anderwald C, Trajanoski Z, Cline G et al. The role of intramyocellular lipids during hypoglycemia in patients with intensively treated type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(10):5559–5565. https://doi.org/10.1210/jc.2004-1756.
24. Kacerovsky M, Brehm A, Chmelik M, Schmid AI, Szendroedi J, Kacerovsky-Bielesz G et al. Impaired insulin stimulation of muscular ATP production in patients with type 1 diabetes. *J Intern Med*. 2011;269(2):189–199. https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02298.x.
25. Crowther GJ, Milstein JM, Jubrias SA, Kushmerick MJ, Gronka RK, Conley KE et al. Altered energetic properties in skeletal muscle of men with well-con-

trolled insulin-dependent (type 1) diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;284(4):E655–662. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00343.2002.
26. Kalyani RR, Tra Y, Yeh HC, Egan JM, Ferrucci L, Brancati FL. Quadriceps strength, quadriceps power, and gait speed in older U.S. adults with diabetes mellitus: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2002. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(5):769–775. https://doi.org/10.1111/jgs.12204.
27. D'Souza MD, Al-Sajee D, Hawke TJ. Diabetic myopathy: Impact of diabetes mellitus on skeletal muscle progenitor cells. *Front Physiol*. 2013;4:379. https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00379.
28. Peterson JM, Bryner RW, Alway SE. Satellite cell proliferation is reduced in muscles of obese Zucker rats but restored with loading. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2008;295(2):C521–C528. https://doi.org/10.1152/ajpcell.00073.2008.
29. Ritov VB, Menshikova EV, Azuma K, Wood R, Toledo FG, Goodpaster BH et al. Deficiency of electron transport chain in human skeletal muscle mitochondria in type 2 diabetes mellitus and obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010;298(1):E49–E58. HTTPS://DOI.ORG/10.1152/ajpendo.00317.2009.
30. Tabara Y, Ikezoe T, Yamanaka M, Setoh K, Segawa H, Kawaguchi T et al. Advanced Glycation End Product Accumulation Is Associated with Low Skeletal Muscle Mass, Weak Muscle Strength, and Reduced Bone Density: The Nagahama Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019;74(9):1446–1453. https://doi.org/10.1093/gerona/gly233.
31. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(4):16–31. https://doi.org/10.1093/ageing/afy169.
32. Tan PL, Shavlakadze T, Grounds MD, Arthur PG. Differential Thiol Oxidation of the Signaling Proteins Akt, Pten or Pp2a Determines Whether Akt Phosphorylation is Enhanced or Inhibited by Oxidative Stress in C2c12 Myotubes Derived From Skeletal Muscle. *Int J Biochem Cell Biol*. 2015;62:72–79. https://doi.org/10.1016/j.biocel.2015.02.015.
33. Nikawa T, Ulla A, Sakakibara I. Polyphenols and Their Effects on Muscle Atrophy and Muscle Health. *Molecules*. 2021;26(16):4887. https://doi.org/10.3390/molecules26164887.
34. Uciechowski P, Dempke WCM. Interleukin-6: A Masterplayer in the Cytokine Network. *Oncology*. 2020;98(3):131–137. https://doi.org/10.1159/000505099.
35. Halim M, Halim A. The Effects of Inflammation, Aging and Oxidative Stress on the Pathogenesis of Diabetes Mellitus (Type 2 Diabetes). *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(2):1165–1172. https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.01.040.
36. Forcina L, Miano C, Musarò A. The Physiopathologic Interplay Between Stem Cells and Tissue Niche in Muscle Regeneration and the Role of Il-6 on Muscle Homeostasis and Diseases. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2018;41:1–9. https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2018.05.001.
37. Akbari M, Hassan-Zadeh V. Il-6 Signalling Pathways and the Development of Type 2 Diabetes. *Inflammopharmacology*. 2018;26(3):685–698. https://doi.org/10.1007/s10787-018-0458-0.
38. Lauterbach MA, Wunderlich FT. Macrophage Function in Obesity-Induced Inflammation and Insulin Resistance. *Pflugers Arch*. 2017;469(3–4):385–396. https://doi.org/10.1007/s00424-017-1955-5.
39. Akash MSH, Rehman K, Liaqat A. Tumor Necrosis Factor-Alpha: Role in Development of Insulin Resistance and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *J Cell Biochem*. 2018;119(1):105–110. https://doi.org/10.1002/jcb.26174.
40. Sun SC. The non-Canonical Nf-κb Pathway in Immunity and Inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(9):545–558. https://doi.org/10.1038/nri.2017.52.
41. Mitchell JP, Carmody RJ. Nf-κb and the Transcriptional Control of Inflammation. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2018;335:41–84. https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2017.07.007.
42. Thoma A, Lightfoot AP. Nf-Kb and Inflammatory Cytokine Signalling: Role in Skeletal Muscle Atrophy. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1088:267–279. https://doi.org/10.1007/978-981-13-1435-3-12.
43. Ma W, Zhang R, Huang Z, Zhang Q, Xie X, Yang X et al. Pqq Ameliorates Skeletal Muscle Atrophy, Mitophagy and Fiber Type Transition Induced by Denervation via Inhibition of the Inflammatory Signaling Pathways. *Ann Trans Med*. 2019;7(18):440. https://doi.org/10.21037/atm.2019.08.101.
44. Ma W, Xu T, Wang Y, Wu C, Wang L, Yang X et al. The Role of Inflammatory Factors in Skeletal Muscle Injury. *Biotarget*. 2018;2:7. https://doi.org/10.21037/biotarget.2018.04.01.
45. Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH, Hinnen DA, Parkin CG, Jelsovsky Z et al. Structured Self-Monitoring of Blood Glucose Significantly Reduces A1C Levels in Poorly Controlled, Noninsulin-Treated Type 2 Diabetes. Results from the Structured Testing Program study. *Diabetes Care*. 2011;34(2):262–267. https://doi.org/10.2337/dc10-1732.
46. Otto E, Tannan V. Evaluation of the Utility of a Glycemic Pattern Identification System. *J Diabetes Sci Technol*. 2014;9(4):830–838. https://doi.org/10.1177/1932296814532210.
47. Jendrike N, Baumstark A, Kamecke U, Haug C, Freckmann G. ISO 15197: 2013 Evaluation of a Blood Glucose Monitoring System's Measurement Accuracy. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(6):1275–1276. https://doi.org/10.1177/1932296817727550.
48. Bailey T, 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.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **О.А. Шацкая, И.З. Бондаренко, С.С. Кухаренко**
Написание текста – **О.А. Шацкая, И.З. Бондаренко, С.С. Кухаренко**
Сбор и обработка материала – **О.А. Шацкая, И.З. Бондаренко, С.С. Кухаренко**
Анализ материала – **О.А. Шацкая, И.З. Бондаренко, С.С. Кухаренко**
Редактирование – **И.З. Бондаренко, С.С. Кухаренко**
Утверждение окончательного варианта статьи – **О.А. Шацкая, И.З. Бондаренко, С.С. Кухаренко**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Olga A. Shatskaya, Irina Z. Bondarenko, Svetlana S. Kushnarenko**
Text development – **Olga A. Shatskaya, Irina Z. Bondarenko, Svetlana S. Kushnarenko**
Collection and processing of material – **Olga A. Shatskaya, Irina Z. Bondarenko, Svetlana S. Kushnarenko**
Material analysis – **Olga A. Shatskaya, Irina Z. Bondarenko, Svetlana S. Kushnarenko**
Editing – **Irina Z. Bondarenko, Svetlana S. Kushnarenko**
Approval of the final version of the article – **Olga A. Shatskaya, Irina Z. Bondarenko, Svetlana S. Kushnarenko**

Информация об авторах:

Шацкая Ольга Александровна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела кардиологии и сосудистой хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; shatskaya@bk.ru
Бондаренко Ирина Зиятовна, д.м.н., главный научный сотрудник отдела кардиологии и сосудистой хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; iz_bondarenko@mail.ru
Кухаренко Светлана Семеновна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела кардиологии и сосудистой хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; sveta_kukharenko@mail.ru

Information about the authors:

Olga A. Shatskaya, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Department of Cardiology and Vascular Surgery, National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; shatskaya@bk.ru
Irina Z. Bondarenko, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher of the Department of Cardiology and Vascular Surgery, National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; iz_bondarenko@mail.ru
Svetlana S. Kushnarenko, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Department of Cardiology and Vascular Surgery, National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; sveta_kukharenko@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-395

Оригинальная статья / Original article

Ближайшие и отдаленные результаты лечения хирургических пациентов с синдромом диабетической стопы

В.В. Салухов[1], Т.А. Зеленина[1]✉, tzelenina@mail.ru, **К.С. Ахмедова[1], Д.А. Мерещенко[1], Д.Д. Исмаилов[1], А.Н. Липин[1,2], А.Г. Борисов[2], И. М. Хохлова[2]**

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

[2] Городская больница №14; 198099, Россия, Санкт-Петербург, ул. Косинова, д. 19

Резюме

Введение. Заболевания артерий нижних конечностей, в первую очередь критическая ишемия (КИНК), являются ведущей причиной нетравматических ампутаций нижних конечностей у пациентов с синдромом диабетической стопы. Прорывом в лечении этой группы пациентов стало широкое внедрение транслюминальной баллонной ангиопластики (ТЛБА) артерий нижних конечностей.

Цель. Оценить результаты оперативного лечения пациентов с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы (СДС) по данным Городского центра спасения нижних конечностей за период 2022–2023 гг.

Материалы и методы. В работе представлены ретроспективный анализ историй болезней и результаты опроса через год после выписки из стационара 180 пациентов.

Результаты. КИНК наблюдается в равной частоте как у мужчин, так и женщин в относительно молодом возрасте (66,0 ± 12,8 лет). Уровень гликемии у большинства пациентов выше целевых значений. Широко применяются различные группы сахароснижающих препаратов. Более трети пациентов с КИНК страдают ХБП со СКФ менее 60 мл/мин, однако ингибиторы НГЛТ-2 применяются чуть более чем в 15% случаев. В подавляющем большинстве случаев имеет место поражение артерий нижних конечностей ниже подколенной ямки, у каждого третьего пациента окклюзия/гемодинамически значимый стеноз артерий и бедра, и голени. Методом выбора оперативного лечения является ТЛБА артерий нижних конечностей без стентирования, до 10% случаев в стационаре проводятся гибридные операции. Рецидив нейроишемической формы СДС, в т. ч. повторные сосудистые реконструкции, регистрируется у 21,2% пациентов в первый год наблюдения. Только в 9% случаев рецидиву СДС предшествуют шунтирующие операции, во всех остальных – ТЛБА. Смертность больных составляет 9,6 на 100 пациентов/год.

Выводы. Пациенты после реконструктивных операций по поводу нейроишемической формы СДС остаются в группе высокого риска как летальности, так и рецидива КИНК в ближайшее время.

Ключевые слова: нейроишемическая форма синдрома диабетической стопы, сосудистые операции, транслюминальная баллонная ангиопластика артерий нижних конечностей, сахарный диабет, критическая ишемия нижних конечностей

Для цитирования: Салухов ВВ, Зеленина ТА, Ахмедова КС, Мерещенко ДА, Исмаилов ДД, Липин АН, Борисов АГ, Хохлова ИМ. Ближайшие и отдаленные результаты лечения хирургических пациентов с синдромом диабетической стопы. *Медицинский совет*. 2024;18(16):154–161. https://doi.org/10.21518/ms2024-395.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The short- and long-term results of therapy of surgical diabetic foot patients

Vladimir V. Salukhov[1], Tatiana A. Zelenina[1]✉, tzelenina@mail.ru, **Karina S. Akhmedova[1], Darya A. Mereschenko[1], Daniil D. Ismailov[1], Aleksandr N. Lipin[1,2], Aleksei G. Borisov[2], Irina M. Khokhlova[2]**

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

[2] St Petersburg State Hospital No. 14; 19, Kosinov St., St Petersburg, 198099, Russia

Abstract

Introduction. The arterial limb threating is the leading cause of non-traumatic amputations in diabetic foot patients. The breakthrough in the treatment of this group of patients was the widespread introduction of transluminal balloon angioplasty (TLBA) of the arteries of the lower extremities.

Aim. To evaluate the results of the surgical treatment of the patients with diabetic neuro ischemic foot syndrome according the data of Government Center of Limb Salvation in 2022–2023 years.

Materials and methods. The study presents a retrospective analysis of medical documentations and the results of a survey one year after discharge from the hospital of 180 patients.

Results. The arterial limb threating is observed in equal frequency in both men with diabetes and women at a relatively young age (66.0 ± 12.8 years). The glycemic control in most patients is above the target values. Various groups of sugar-lowering drugs are widely used. More than a third of patients with CKD suffer from CKD with GFR less than 60 ml/min, however inSGLT-2 are

© Салухов ВВ, Зеленина ТА, Ахмедова КС, Мерещенко ДА, Исмаилов ДД, Липин АН, Борисов АГ, Хохлова ИМ, 2024

used in slightly more than 15% of cases. The damages of the lower extremities arteries below the knee are observed in the most of cases. Every third patient has the occlusion/hemodynamically significant stenosis of the femoral and tibia arteries. The method of choosing revascularization is TLBA the lower extremities arteries without stenting, hybrid operations are performed in up to 10% of cases in the hospital. During the first year of follow up the 21.2% of the patients have recurrences of the ischemic tissue lesions of the feet including revascularization. The recurrences of the ischemic tissue lesions of the feet after surgical approach are revealed in 9% cases only. There are TLBA in all other cases. The mortality rate is 9.6 cases per 100 patients per year.
Conclusion. The patients after revascularization for the neuro-ischemic diabetic foot tissue loss and limb salvage remain at high risk of both mortality and recurrence of arterial limb threating in the early and delayed follow up.

Keywords: neuroischemic diabetic foot tissue loss; arterial reconstructions; transluminal balloon angioplasty of limbs arterials; diabetes mellitus; arterial limb threating

For citation: Salukhov VV, Zelenina TA, Akhmedova KS, Mereschenko DA, Ismailov DD, Lipin AN, Borisov AG, Khokhlova IM. The short- and long-term results of therapy of surgical diabetic foot patients. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(16):154–161. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-395.

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

ВВЕДЕНИЕ

Согласно последним статистическим данным, мировая заболеваемость сахарным диабетом (СД) составляет около 500 млн человек, а это почти 10% взрослого населения всего мира [1, 2].

Сахарный диабет в настоящее время – это глобальная проблема человечества, которая заключается не только в его масштабном распространении, но и в наличии серьезных осложнений, снижающих продолжительность жизни и ее качество. Одним из таких осложнений является синдром диабетической стопы [3–5].

Распространенность данного осложнения у пациентов с СД составляет 5% в развитых странах, в развивающихся – более 40% [6, 7].

Под термином «СДС стопы» понимают язвенные дефекты стоп и/или деструкцию глубоких тканей у больных СД, обусловленные нейропатией и/или макроангиопатией нижних конечностей [8]. Некроз или изъязвление стопы развиваются в результате неоднократных травм и нарушения кровоснабжения [9, 10]. Диабетическая полинейропатия и макроангиопатия в сочетании с деформациями стоп и нарушением процессов заживления ведут к хронизации поражения [11, 12].

Нейроишемическая форма СДС остается лидирующей причиной нетравматических ампутаций нижних конечностей. Пятилетняя смертность больных СД и критической ишемией нижних конечностей (КИНК) превышает 75% и стремится к смертности больных раком легкого [13–15]. Прорывом в лечении больных с нейроишемической формой СДС стало повсеместное внедрение сосудистых реконструктивных операций на артериях нижних конечностей, преимущественно транслюминальной баллонной ангиопластики [16–18]. Однако и шунтирующие реконструктивные сосудистые операции у больных СД не теряют своей актуальности [19, 20]. С 2013 г. в Санкт-Петербурге на базе СПб ГУЗ ГБ №14 существует крупнейший в стране Центр спасения нижних конечностей, где выполняется до 200 реконструктивных сосудистых операций у больных с СД и КИНК ежегодно.

Цель исследования – оценить ближайшие и отдаленные (через год) результаты оперативного лечения КИНК у пациентов с нейроишемической формой СДС по данным Городского центра спасения нижних конечностей (ГЦСНК) за период 2022–2023 гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ историй болезней пациентов на базе крупнейшего в России архива СПб ГУЗ ГБ №14 за период с октября 2022 г. по октябрь 2023 г. Всего за указанный период времени в отделение ГЦСНК было госпитализировано 180 пациентов с СД. Из историй болезней взяты демографические и анамнестические данные больных, вид оперативного лечения, выполненного в ГЦСНК, результаты лабораторных исследований.

Тип исследования: одноцентровое, наблюдательное, ретроспективное с проспективной частью, одновыборочное с подвыборкой, двухмоментное, неконтролируемое.

Критерии включения в исследование: факт госпитализации в ГЦСНК, наличие у пациента СДС.

Критерии исключения из исследования: отсутствовали.

Способ формирования выборки: путем сплошного включения больных.

В марте – октябре 2023 г. с пациентами, у которых прошел год после выписки из стационара, проводилась связь по телефону. Во время разговора уточнялись рецидив СДС, повторные операции (ампутации) нижних конечностей, в т. ч. сосудистые реконструкции, смерть больных. Дизайн исследования представлен на *рис. 1*. Полученные данные представлены как средняя ± ошибка средней для количественных переменных и в процентах для качественных.

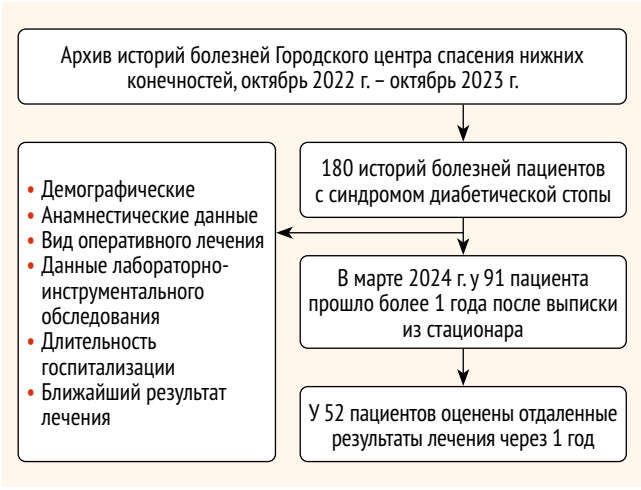
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование были включены истории болезней 180 пациентов, среди которых 55% мужчин и 45% женщин в возрасте от 28 до 89 лет. Возраст пациентов составил 66 ± 12,8 лет, средний возраст мужчин 63 года, женщин – 67 лет.

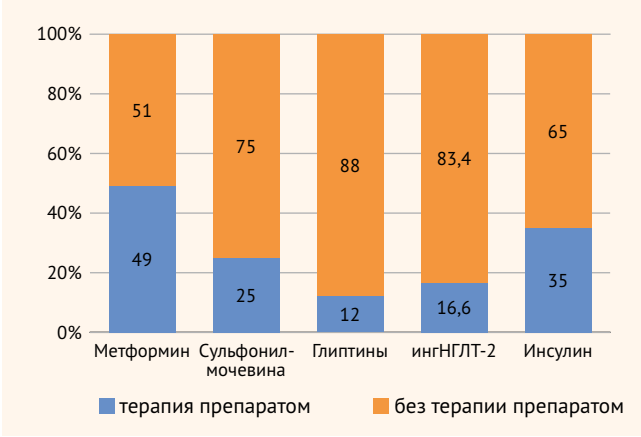
Длительность госпитализации составила 35,9 ± 5,12 дней (от 2 до 261 дня).

Максимальная продолжительность СД среди исследуемой популяции составила 30 лет со средней продолжительностью 15 ± 9,6 лет.

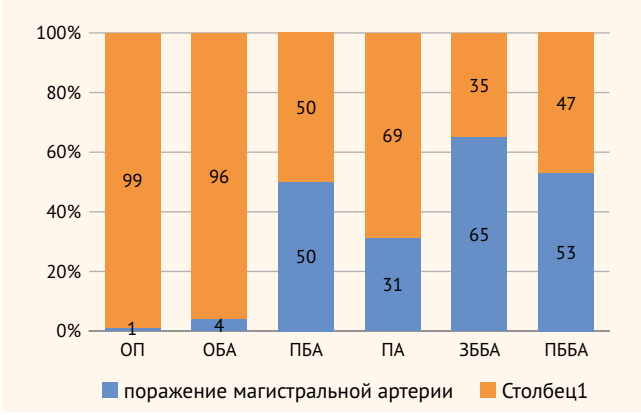
● ***Рисунок 1.*** Дизайн исследования
● ***Figure 1.*** Study design



● ***Рисунок 2.*** Применение различных групп сахароснижающих препаратов среди пациентов с синдромом диабетической стопы
● ***Figure 2.*** Use of different classes of glucose-lowering agents among patients with diabetic foot syndrome



● ***Рисунок 3.*** Частота поражения отдельных артерий нижних конечностей пациентов ГЦСНК согласно результатам ультразвукового дуплексного сканирования
● ***Figure 3.*** Frequency of individual lower extremity arterial lesions in patients of the City Lower Limb Salvage Center based on the duplex scan findings



ОП – подвздошная артерия, ОБА – общая бедренная артерия, ПБА – поверхностная бедренная артерия, ПА – подколенная артерия, ЗББА – задняя большеберцовая артерия, ПББА – передняя большеберцовая артерия

Сопутствующее заболевание ИБС было отмечено у 78%, гипертоническая болезнь – у 96% исследуемых. ИМТ пациентов составил 28,5 ± 0,76 кг/м^2. ИМТ более 30 (ожирение) отмечен у 84,6% больных (44/52). Гликированный гемоглобин (HbA1c) при поступлении в среднем составил 7,0 ± 0,22% (4,7–10,4%). Уровень HbA1c выше 10% наблюдался только у 8% пациентов, при этом у большинства пациентов уровень HbA1c составлял от 8 до 9% (98%). СКФ расчетным методом составила 79,3 ± 5,47 мл/мин. СКФ менее 60 мл/мин выявлена у 18 больных (18/52; 34,6%).

Терапевтическое лечение СД включало в себя такие препараты, как метформин – 89 пациентов (49%), препараты сульфонилмочевины в 46 случаях (25%), глиптины у 22 пациентов (12%), а ингНГЛТ-2 у 30 пациентов (16,6%). Из препаратов сульфонилмочевины преимущественно применялся гликлазид (30/180 – 17%), среди ингДПП-4 лидировал вилдаглиптин (12/180 – 7%), а среди глифлозинов – эмфаглифлозин (20/180 – 22%). Инсулинотерапия как монотерапия, а также в сочетании с ПССП встречалась в 63 случаях (35%). Монотерапия метформином либо инсулином зарегистрирована менее чем у половины больных (*рис. 2*).

ГЦСНК специализирован на выполнении реконструктивных сосудистых операций при заболеваниях артерий нижних конечностей, и большинство пациентов с СД имели нейроишемическую форму СДС (159/180; 88,3%).

Пациентам с нейроишемической формой СДС в стационаре выполнялось ультразвуковое дуплексное исследование артерий нижних конечностей. В результате окклюзия (стеноз) подвздошно-бедренного сегмента выявлена в 86/159 случаях (54%), артерий голени – у 131/159 пациентов (82,4%). Поражение обоих сегментов – у 57/159 (35,8%) больных. Двухстороннее поражение артерий нижних конечностей зарегистрировано у 131/159 (82,4%) пациентов (*рис. 3*).

Таким образом, в подавляющем большинстве случаев выявлено поражение артерий нижних конечностей ниже подколенной ямки, у каждого третьего пациента – окклюзия/гемодинамически значимый стеноз артерий и бедра, и голени.

Методом лечения нейроишемической формы СДС стали реконструктивные сосудистые операции, выполненные в 90% случаев нейроишемических форм СДС. Из них преимущественно выполнялись ТЛБА со стентированием сосудов и без стентирования (97/180 – 54%), а также бедренно-подколенное шунтирование (БПШ) у 27 больных (27/180 – 15%). Гибридные операции (сочетание ТЛБА и БПШ) выполнены 9 пациентам (9/180 – 5%) (*рис. 4*).

Высокие ампутации на уровне голени и бедра потребовались в 4,4% случаев (8/180).

Вслед за реконструктивными сосудистыми операциями в стационаре проводились ампутации нижних конечностей на уровне стопы (58/180 – 32%). Следовательно, ампутации нижних конечностей всего проведены 36,4% пациентов (66/80). Вскрытие флегмоны, некрэктомии проведены в 80 случаях (44,4%). Реконструктивные пластические операции на стопах (аутодермопластика, резекция сустава стопы) исходно выполнены 37 больным (20%) (*рис. 4*).

В марте 2024 г. у 91 пациента прошло более 1 года после выписки из стационара. С 52 больными удалось связаться по телефону. Далее в работе представлены результаты опроса через год после выписки из стационара 52 пациентов с ГЦСНК.

Среди этих пациентов оказалось 24 мужчины и 28 женщин, 46 и 54% соответственно. Средний возраст больных 52,0 ± 1,54 лет (28–90 лет). Подавляющее число больных страдало СДС, нейроишемической формой (51/52 – 98,1%). Только один пациент имел нейропатическую форму и был госпитализирован первый раз в стационар для некрэктомии и аутодермопластики послеоперационной раны. В 40 случаях (40/52 – 76,9%) диагноз при первичном поступлении звучал как «облитерирующий атеросклероз нижних конечностей или хроническая артериальная недостаточность 4-й стадии». Повторная ТЛБА после тромбоза стента/шунта стала поводом для госпитализации в двух случаях. Остальные госпитализации (9/52 – 17,3%) были связаны с некрэктомиями и аутодермопластиками после ранее проведенных сосудистых операций (*рис. 5*).

Таким образом, распределение по диагнозам проанализированной подгруппы пациентов не отличалось от основной группы. Исходные антропометрические, демографические и лабораторно-инструментальные параметры пациентов (52 случая) также были схожи с результатами в основной группе (180 человек).

Среди этих 52 пациентов первично в стационаре выполнены следующие оперативные вмешательства: ТЛБА без стента в 23 случаях (23/52; 44,2%), в т. ч. две операции по поводу тромбоза стента. ТБЛА со стентами в подколенном сегменте проведена 15,4% (8/52) пациентов, БПШ – у 3,8% (2/52), а гибридные операции (БПШ и ТЛБА) у 15,4% (8/52) больных (*рис. 6*). Незначительное число операций не было связано с восстановлением сосудистого русла нижних конечностей. Двум пациентам выполнены ампутации на уровне стопы, одному пациенту проведена высокая ампутация на уровне верхней трети голени (*рис. 6*).

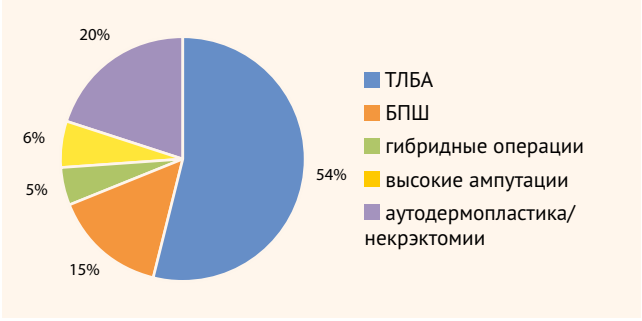
Вместе с тем на предыдущем этапе лечения в 10 случаях выполнены ампутации на уровне стопы до проведения реконструктивных сосудистых операций. Таким образом, пациентам с КИНК ампутации нижних конечностей, преимущественно малые, потребовались достаточно часто (25% – 13/52).

В течение года после госпитализации и реконструктивной сосудистой операции умерло 5 пациентов (5/52 – 9,6%). Смертность, таким образом, составила 9,6 на 100 пациентов/год. Следовательно, расчетная пятилетняя смертность приближается к 50%.

Рецидив нейроишемической формы СДС (КИНК), в т. ч. повторные сосудистые реконструкции, зарегистрирован у 21,2% пациентов (11/52) в первый год наблюдения. Только в 1 случае рецидиву СДС предшествовала шунтирующая операция (бедренно-подколенное шунтирование) – 1/11 (9%), во всех остальных – ТЛБА.

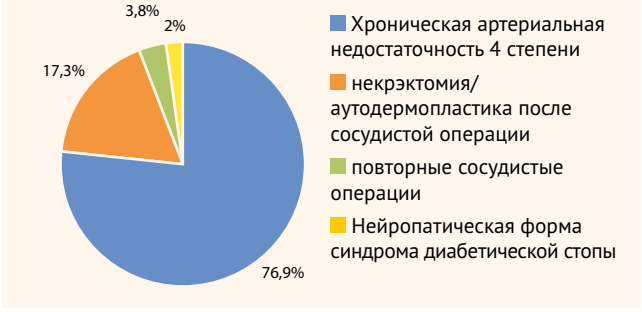
Отдаленные результаты оперативного лечения через год после выписки из стационара представлены на *рис. 7*.

● ***Рисунок 4.*** Выполненное в стационаре оперативное лечение
● ***Figure 4.*** Surgical procedures performed at the hospital

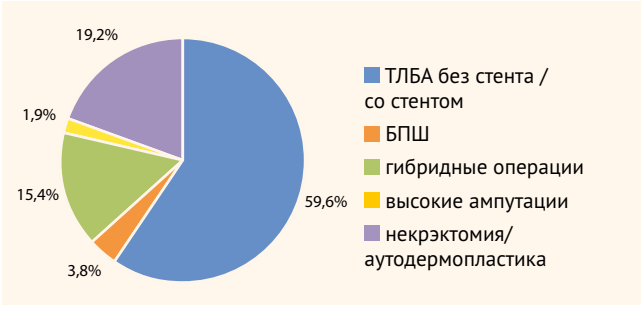


ТЛБА – транслюминальная баллонная ангиопластика; БПШ – бедренно-подколенное шунтирование.

● ***Рисунок 5.*** Распределение пациентов по диагнозам при поступлении в стационар
● ***Figure 5.*** Distribution of patients by diagnoses on admission to the hospital

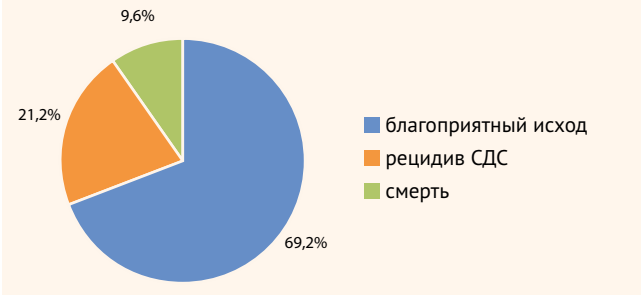


● ***Рисунок 6.*** Оперативное лечение в стационаре больных с синдромом диабетической стопы
● ***Figure 6.*** Inpatient surgical treatment of patients with diabetic foot syndrome



ТЛБА – транслюминальная баллонная ангиопластика; БПШ – бедренно-подколенное шунтирование.

● ***Рисунок 7.*** Отдаленный результат лечения больных с синдромом диабетической стопы
● ***Figure 7.*** Long-term outcomes of treatment of patients with diabetic foot syndrome



ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее, в 2009 г., авторы уже проводили анализ работы городского стационара гнойной хирургии СПб ГУЗ ГБ №14 [21]. Однако ГЦСНК на базе стационара был открыт позднее, в 2013 г. Полученные в настоящем исследовании данные дают уникальную возможность сравнить ситуацию в СПб ГУЗ ГБ №14 через 15 лет.

СПб ГУЗ ГБ №14 был и остается крупнейшим в регионе стационаром, оказывающим хирургическую помощь больным с гнойно-некротическими осложнениями СДС. В хирургическое отделение ежегодно госпитализируется до 500 таких пациентов, преимущественно с нейроишемической формой СДС (более 73% из числа всех больных). В 2009 г. среди пациентов преобладали женщины (67,4%), средний возраст женщин и мужчин составил 68 и 61 год соответственно. Длительность СД также была в среднем 12 лет, средний уровень HbA1c 8%, рСКФ 90 мл/мин [21].

Следовательно, по своим исходным демографическим и лабораторным характеристикам пациенты, получавшие хирургическое лечение в СПб ГУЗ ГБ №14 15 лет назад, не отличались от исследуемой когорты больных ГЦСНК в 2022–2023 гг. Однако дальнейшая их судьба разительно изменяется. В 2007–2009 гг. большинство этих больных были обречены на ампутации нижних конечностей (91,6% больных), более 44% из которых проводились на уровне голени и бедра. Выживаемость больных в течение 1 года после высокой ампутации была менее 40%, после всех ампутаций в целом чуть более 50%. Рецидив гнойно-некротического процесса в течение года после выписки из стационара регистрировался в 64% случаев.

Разительно иная ситуация продемонстрирована в выполненном исследовании. Конечно, напрямую сравнивать группы пациентов СПб ГУЗ ГБ №14 в 2009 и 2023 гг. неправомочно, поскольку ГЦСНК – это только одно хирургическое отделение стационара, специально созданное для выполнения реконструктивных сосудистых операций нижних конечностей, в т. ч. у больных с СДС, а предшествующая работа отражала ситуацию на всех отделениях стационара в целом.

Кроме того, трофические язвы на фоне КИНК стали показанием для госпитализации в стационар, тогда как 15 лет назад это были исключительно гнойно-некротические формы СДС, требующие неотложного хирургического вмешательства в виде ампутации нижней конечности и/или некрэктомии [18, 21].

Однако изменения настолько разительны, что нельзя на них не остановиться. Во-первых, ампутации нижних конечностей проводятся значительно реже, до 32% больных подвергаются ампутациям на уровне стопы и менее 10% на уровне голени и бедра. Во-вторых, выживаемость в течение года после выписки из стационара достигает уже 90%, а рецидив СДС наблюдается в 10% случаев.

Относительно выполняемых в стационаре реконструктивных сосудистых вмешательств операцией выбора является ТЛБА преимущественно без стенда, что объясняется поражением артерий голени в 83% случаев. Хотя стеноз/окклюзия подвздошно-бедренного сегмента зарегистрированы у 54% больных, а сочетанное поражение артерий бедра и голени у каждого третьего пациента, бедренно-подколенное шунтирование и гибридные операции занимают только одну пятую всех реконструктивных сосудистых операций. Международные клинические рекомендации считают одинаково эффективными ТЛБА и шунтирующие операции для реконструкции подвздошно-бедренного сегмента с предпочтением последних при условии наличия подходящих для этого вен. Однако подчеркивают, что выбор во многом определяется опытом самих хирургов [22, 23].

И все же на фоне общей оптимистичной картины необходимо высказать некоторые замечания, подмешав «ложку дегтя в общую бочку меда» и обрисовав перспективы дальнейшего улучшения ситуации для пациентов с нейроишемической формой СДС.

Замечания в первую очередь касаются предшествующего госпитализации этапа оказания медицинской помощи. Выполнение в стационаре ампутаций нижних конечностей более чем в 30% случаев указывает на позднюю обращаемость, а значит, на позднюю выявляемость нейроишемической формы СДС в амбулаторном звене. Все отечественные и международные клинические рекомендации настоятельно подчеркивают необходимость активного скрининга заболеваний артерий нижних конечностей у больных СД в целом с формированием группы высокого риска СДС и дальнейшего регулярного наблюдения за этой группой больных [24–26]. В случаях же появления язвенного дефекта стоп в группе высокого риска требуется безотлагательная консультация сосудистого хирурга [24, 26].

Очевидно, только такая строго выстроенная цепочка преемственности терапевтического и хирургического звеньев оказания медицинской помощи больным с СДС позволит в дальнейшем предотвратить ампутации нижних конечностей.

Общепризнанные клинические рекомендации также указывают на значимость выбора сахароснижающего препарата, жесткого контроля липидного спектра и гемореологических параметров крови для дальнейшей судьбы больных с нейроишемической формой СДС, в первую очередь для снижения риска MACE (нежелательные сердечно-сосудистые явления и кардиальная смерть) [27–29]. Для этой когорты пациентов в первую очередь показано назначение препаратов из группы аналогов ГПП-1, во вторую очередь – ингНГЛТ-2, а целевой уровень ХсЛПНП снижен менее 1,4 ммоль/л [16, 30]. В приведенном исследовании в 2022–2023 гг. пациенты стационара не получали аналоги ГПП-1 вовсе, а ингНГЛТ-2 не более чем в 15% случаев, хотя имели для этого дополнительные показания, включая хроническую сердечную и почечную недостаточность. Однако это замечание также относится преимущественно к предшествующему госпитализации этапу оказания медицинской помощи больным с СДС.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с СДС, поступающие в ГЦСК старше 60 лет, преимущественно с СД2, сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, принимают комбинации различных сахароснижающих препаратов. Основные метаболические показатели терапии СД зачастую превышают целевые значения.

2. Более трети пациентов с КИНК страдают хронической болезнью почек с рСКФ менее 60 мл/мин, однако ингНГЛТ-2 применяются чуть более чем в 15% случаев.

3. Поражение артерий нижних конечностей носит комбинированный характер с преимущественным вовлечением сосудов ниже колена.

4. Большинству пациентов проводятся реконструктивные сосудистые операции, операцией выбора является ТЛБА, гибридные операции внедрены недостаточно широко (5%).

5. Ампутации на уровне стопы требуются в 32%, высокие ампутации на уровне голени или бедра – в 4,4%.

6. Пациенты после реконструктивных операций по поводу нейроишемической формы СДС остаются в группе высокого риска как летальности, так и рецидива КИНК в течение года после хирургического лечения.

Поступила / Received 20.08.2024
Поступила после рецензирования / Revised 05.09.2024
Принята в печать / Accepted 09.09.2024

Список литературы / References

1. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК, Железнякова АВ, Исаков МА. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет*. 2018;21(3):144–159. https://doi.org/10.14341/DM9686.
Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):144–159. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/DM9686.
2. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК, Железнякова АВ, Исаков МА. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204–221. https://doi.org/10.14341/DM12759.
Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):204–221. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/DM12759.
3. Галстян ГР, Викулова ОК, Исаков МА, Железнякова АВ, Серков АА, Егорова ДН и др. Эпидемиология синдрома диабетической стопы и ампутаций нижних конечностей в Российской Федерации по данным федерального регистра больных сахарным диабетом (2013–2016 гг.). *Сахарный диабет*. 2018;21(3):170–177. https://doi.org/10.14341/DM9688.
Galstyan GR, Vikulova OK, Isakov MA, Zheleznyakova AV, Serkov AA, Egorova DN et al. Trends in the epidemiology of diabetic foot and lower limb amputations in Russian Federation according to the Federal Diabetes Register (2013–2016). *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):170–177. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/DM9688.
4. Галстян ГР, Токмакова АЮ, Егорова ДН, Митиш ВА, Пасхалова ЮС, Анциферов МБ и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома диабетической стопы. *Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Б.М. Костюченка*. 2015;2(3):63–83. https://doi.org/10.17650/2408-9613-2015-2-3-63-83.
Galstyan GR, Tokmakova AYu, Egorova DN, Mitish VA, Paskhalova YuS, Antsiferov MB et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of diabetic foot syndrome. *Wounds and Wound Infections. The prof. B.M. Kostyuchenok Journal*. 2015;2(3):63–83. (In Russ.) https://doi.org/10.17650/2408-9613-2015-2-3-63-83.
5. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54(6):1615–1625. https://doi.org/10.2337/diabetes.54.6.1615.
6. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med*. 2017;376(24):2367–2375. https://doi.org/10.1056/NEJMra1615439.
7. Ивануса СЯ, Рисман БВ, Шаяхметов РЕ, Янишевский АВ, Бабенко МВ, Шипилов ПА. Компьютерная планиметрия как метод объективного контроля заживления ран при синдроме диабетической стопы. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2023;25(2):239–248. https://doi.org/10.17816/brmma321607.
Ivanusa SYa, Risman BV, Shayakhmetov RE, Yanishevsky AV, Babenko MV, Shipilov PA. Computer planimetry as an objective control method for wound healing in diabetic foot syndrome. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2023;25(2):239–248. (In Russ.) https://doi.org/10.17816/brmma321607.
8. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Мокрышева НГ, Андреева ЕН, Безлепкина ОБ и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 11-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2023;26(2 Suppl.):1–157. https://doi.org/10.14341/DM13042.
Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, Mokrysheva NG, Andreeva EN, Bezlepkina OB et al. Standards of Specialized Diabetes Care. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2 Suppl.):1–157. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/DM13042.
9. Olutoye OO, Eriksson E, Menchaca AD, Kirsner RS, Tanaka R, Schultz G et al. Management of Acute Wounds - Expert Panel Consensus Statement. *Adv Wound Care*. 2024. https://doi.org/10.1089/wound.2023.0059.
10. Галстян ГР, Токмакова АЮ, Бондаренко ОН, Ситкин ИИ, Пряхина КЮ, Митиш ВА, Доронина ЛП. Заболевания артерий нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом: состояние проблемы и перспективы лечения. *Сахарный диабет*. 2011;14(1):74–80. https://doi.org/10.14341/2072-0351-6253.
Galstyan GR, Tokmakova AYu, Bondarenko ON, Sitkin II, Pryakhina KYu, Mitish VA, Doronina LP. Arterial diseases of lower extremities in diabetic patients: current state and prospects of therapy. *Diabetes Mellitus*. 2011;14(1):74–80. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/2072-0351-6253.
11. Smart H, Sibbald RG, Goodman L, Ayello EA, Jaimangal R, Gregory JH et al. Wound Bed Preparation 2024: Delphi Consensus on Foot Ulcer Management in Resource-Limited Settings. *Adv Skin Wound Care*. 2024;37(4):180–196. https://doi.org/10.1097/asw.0000000000000120.
12. Ефимов ЕВ, Хорошкевич АВ. Особенности раневого процесса на фоне сахарного диабета. *Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Б.М. Костюченка*. 2015;2(3):30–35. https://doi.org/10.17650/2408-9613-2015-2-3-30-35.
Efimov EV, Khoroshkevich AV. Features of wound process affected by diabetes mellitus. *Wounds and Wound Infections. The prof. B.M. Kostyuchenok Journal*. 2015;2(3):30–35. (In Russ.) https://doi.org/10.17650/2408-9613-2015-2-3-30-35.
13. Ponukumati AS, Krafcik BM, Newton L, Baribeau V, Mao J, Zhou W et al. Association between tissue loss type and amputation risk among Medicare patients with concomitant diabetes and peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2024:S0741-5214(24)01279-5. https://doi.org/10.1016/j.jvs.2024.06.019.
14. Бреговский ВБ, Карпова ИА. Анализ специализированной помощи больным с синдромом диабетической стопы в Санкт-Петербурге за 2010–2021 гг. *Сахарный диабет*. 2022;25(5):477–484. https://doi.org/10.14341/DM12914.
Bregovskiy VB, Karpova IA. Analysis of specialized care for patients with diabetic foot syndrome in St. Petersburg for 2010–2021. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(5):477–484. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/DM12914.
15. Fortington LV, Geertzen JH, van Netten JJ, Postema K, Rommers GM, Dijkstra PU. Short and long term mortality rates after a lower limb amputation. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013;46(1):124–131. https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2013.03.024.
16. Fitridge R, Chuter V, Mills J, Hinchliffe R, Azuma N, Behrendt CA et al. The intersocietal IWGDF, ESVS, SVS guidelines on peripheral artery disease in people with diabetes and a foot ulcer. *Diabetes Metab Res Rev*. 2024;40(3):e3686. https://doi.org/10.1002/dmrr.3686.
17. Зеленина ТА, Ахмедова КС. Результаты лечения нейроишемической формы синдрома диабетической стопы по данным Городского Центра Спасения конечностей за 2022–2023 гг. В: *Всероссийский междисциплинарный конгресс «Молчановские чтения – 2024»: сборник материалов конгресса. Санкт-Петербург, 15–16 марта 2024 г.* СПб.: Военно-медицинская

академия имени С.М. Кирова; 2024. С. 41–46. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/jlfrbo.
18. Митиш ВА, Пасхалова ЮС, Ушаков АА, Слепнев СЮ, Мишуринская ЕА. Роль экзартикуляции и гильотинной ампутации голени в стратегии хирургического лечения ишемической гангрены нижней конечности. *Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б.М. Костюченка.* 2020;7(1):26–35. https://doi.org/10.25199/2408-9613-2020-7-1-26-35.
Mitish VA, Paskhalova YuS, Ushakov AA, Slepnev SYu, Mishurinskaya EA. Role of disarticulation and guillotine amputation of the shin in the lower limb ischemic gangrene surgical treatment strategy. *Wounds and Wound Infections. The prof. B.M. Kostyuchenok Journal.* 2020;7(1):26–35. (In Russ.). https://doi.org/10.25199/2408-9613-2020-7-1-26-35.
19. Rümenapf G, Abilmona N, Morbach S, Sigl M. Peripheral Arterial Disease and the Diabetic Foot Syndrome: Neuropathy Makes the Difference! A Narrative Review. *J Clin Med.* 2024;13(7):2141. https://doi.org/10.3390/jcm13072141.
20. Борисов АГ, Атмадзас АВ, Атмадзас КА, Богомолов ДВ, Груздев НН, Кучай АА. Альтернативный кондуит с контралатеральной нижней конечности при инфраингвинальных реконструкциях: факторы риска развития осложнений. *Вестник новых медицинских технологий.* 2024;31(2):6–9. https://doi.org/10.24412/1609-2163-2024-2-6-9.
Borisov AG, Atmadzas AV, Atmadzas KA, Bogomolov DV, Gruzdev NN, Kuchay AA. Alternative conduit with contralateral lower extremity revascularization in infrainguinal reconstructions: risk factors for complications. *Journal of New Medical Technologies.* 2024;31(2):6–9. (In Russ.) https://doi.org/10.24412/1609-2163-2024-2-6-9.
21. Ворохобина НВ, Зеленина ТА, Петрова ТМ. Влияние метода оперативного лечения больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы на частоту рецидивирования, риск повторных ампутаций и выживаемость. *Инфекции в хирургии.* 2009;7(4):39–44. Режима доступа: https://elibrary.ru/unauul.
Vorobikhina NV, Zelenina TA, Petrova TM. The effect of the method of surgical treatment of patients with purulent-necrotic forms of diabetic foot syndrome on the recurrence rate, the risk of repeated amputations and survival. *Infektsii v Khirurgii.* 2009;7(4):39–44. (In Russ.). Available at: https://elibrary.ru/unauul.
22. Twine CP, Kakkos SK, Aboyans V, Baumgartner I, Behrendt CA, Bellmunt-Montoya S et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on Antithrombotic Therapy for Vascular Diseases. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2023;65(5):627–689. https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2023.03.042.
23. Ивануса СЯ, Рисман БВ, Янишевский АВ, Шаяхметов РЭ, Матвеев ИС. Опыт лечения синдрома диабетической стопы в клинике общей хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. *Медицинский вестник Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко.* 2021;(3):20–29. http://doi.org/10.53652/2782-1730-2021-2-3(5)-20-29.
Ivanusa SYa, Risman BV, Yanishevsky AV, Shayakhmetov RE, Matveev IS. Treating diabetic foot syndrome at the general surgery clinic of the S.M. Kirov military medical academy. *Medical Bulletin of the Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko.* 2021;(3):20–29. (In Russ.) http://doi.org/10.53652/2782-1730-2021-2-3(5)-20-29.
24. Bazikian S, Pyun AJ, Zheng H, Padula W, Khan T, Ziegler K et al. Evaluating the impact of an interdisciplinary integrated limb preservation service operating concurrently with a single-specialty. *J Foot Ankle Res.* 2024;17(2):e12026. https://doi.org/10.1002/jfa2.12013.
25. Ивануса СЯ, Рисман БВ, Шаяхметов РЕ. Современные подходы при хирургическом лечении инфекционных осложнений синдрома диабетической стопы. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2022;24(4):801–812. https://doi.org/10.17816/brmma112591.
Ivanusa SYa, Risman BV, Shaiakhmetov RE. Modern approaches in the surgical treatment of infectious complications of diabetic foot syndrome. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2022;24(4):801–812. (In Russ.) https://doi.org/10.17816/brmma112591.
26. Бреговский ВВ, Демина АГ, Карпова ИА. Профилактика синдрома диабетической стопы у больных сахарным диабетом. *Справочник поликлинического врача.* 2015;(4-5):30–33. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/ubmfth.
Bregovskiy VB, Demina AG, Karpova IA. Prevention of diabetic foot syndrome in patients with diabetes mellitus. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha.* 2015;(4-5):30–33. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/ubmfth.
27. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2023;44(39):4043–4140. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192.
28. SEC Working Group for the 2023 ESC Guidelines on cardiovascular disease in patients with diabetes and SEC Guidelines Committee. Comments on the 2023 ESC guidelines on cardiovascular disease in patients with diabetes. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2024;77(3):196–200. https://doi.org/10.1016/j.rec.2023.11.005.
29. Крюков ЕВ, Кучмин АН, Уманская ЕП, Нагорный МБ, Шевелев АА. Основные патогенетические механизмы гиперкоагуляции при сахарном диабете и возможности ее медикаментозной коррекции. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2021;23(2):165–174. https://doi.org/10.17816/brmma64995.
Kryukov EV, Kuchmin AN, Umanskaya EP, Nagorny MB, Shevelev AA. The main pathogenetic mechanisms of hypercoagulation in diabetes and the possibility of its drug. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2021;23(2):165–174. (In Russ.). https://doi.org/10.17816/brmma64995.
30. Салухов ВВ, Демидова ТЮ. Эмпаглифлозин как новая стратегия управления исходами у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким кардиоваскулярным риском. *Сахарный диабет.* 2016;19(6):494–510. http://doi.org/10.14341/DM8216.
Salukhov VV, Demidova TYu. Empagliflozin as a new strategy for managing outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and high cardiovascular risk. *Diabetes Mellitus.* 2016;19(6):494–510. (In Russ.) http://doi.org/10.14341/DM8216.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **В.В. Салухов, Т.А. Зеленина**
Концепция и дизайн исследования – **В.В. Салухов, Т.А. Зеленина**
Написание текста – **В.В. Салухов, Т.А. Зеленина, Д.А. Мерещенко, К.С. Ахмедова**
Сбор и обработка материала – **Д.А. Мерещенко, К.С. Ахмедова, Д.Д. Исмаилов, А.Г. Борисов**
Обзор литературы – **В.В. Салухов, Т.А. Зеленина, А.Н. Липин, Д.А. Мерещенко, К.С. Ахмедова**
Анализ материала – **В.В. Салухов, Т.А. Зеленина, И.М. Хохлова, А.Н. Липин**
Статистическая обработка – **Т.А. Зеленина, Д.А. Мерещенко, К.С. Ахмедова**
Редактирование – **В.В. Салухов, Т.А. Зеленина**
Утверждение окончательного варианта статьи – **В.В. Салухов, Т.А. Зеленина, Д.А. Мерещенко, К.С. Ахмедова, А.Н. Липин, А.Г. Борисов, И.М. Хохлова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Vladimir V. Salukhov, Tatiana A. Zelenina**
Study concept and design – **Vladimir V. Salukhov, Tatiana A. Zelenina**
Text development – **Vladimir V. Salukhov, Tatiana A. Zelenina, Darya A. Mereschenko, Karina S. Akhmedova**
Collection and processing of material – **Darya A. Mereschenko, Karina S. Akhmedova, Daniil D. Ismailov, Aleksei G. Borisov**
Literature review – **Vladimir V. Salukhov, Tatiana A. Zelenina, Aleksandr N. Lipin, Darya A. Mereschenko, Karina S. Akhmedova**
Material analysis – **Vladimir V. Salukhov, Tatiana A. Zelenina, Irina M. Khokhlova, Aleksandr N. Lipin**
Statistical processing – **Tatiana A. Zelenina, Darya A. Mereschenko, Karina S. Akhmedova**
Editing – **Vladimir V. Salukhov, Tatiana A. Zelenina**
Approval of the final version of the article – **Vladimir V. Salukhov, Tatiana A. Zelenina, Darya A. Mereschenko, Karina S. Akhmedova, Aleksandr N. Lipin, Aleksei G. Borisov, Irina M. Khokhlova**

Информация об авторах:

Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., профессор, начальник 1-й кафедры и клиники терапии усовершенствования врачей, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; https://orcid.org/0000-0003-1851-0941; vlasaluk@yandex.ru

Зеленина Татьяна Александровна, к.м.н., старший преподаватель 1-й кафедры и клиники терапии усовершенствования врачей, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; https://orcid.org/0000-0001-6208-0972; tzelenina@mail.ru

Мерещенко Дарья Андреевна, курсант, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; dariya.mereschenko@gmail.com

Ахмедова Карина Селимагаевна, студент, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; https://orcid.org/0009-0002-6050-8773; a.karina185@mail.ru

Исмаилов Даниил Денисович, клинический ординатор, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; https://orcid.org/0000-0002-8756-4970; ismailovdd@yandex.ru

Липин Александр Николаевич, д.м.н., профессор, руководитель Центра спасения конечностей, Городская больница №14; 198099, Россия, Санкт-Петербург, ул. Косинова, д. 19; https://orcid.org/0000-0002-8347-8821

Борисов Алексей Геннадьевич, врач сердечно-сосудистый хирург, Городская больница №14; 198099, Россия, Санкт-Петербург, ул. Косинова, д. 19; https://orcid.org/0009-0003-3900-2652; borisov_spb@yahoo.com

Хохлова Ирина Михайловна, главный врач, Городская больница №14; 198099, Россия, Санкт-Петербург, ул. Косинова, д. 19; https://orcid.org/0009-0002-7419-2503; bolniza14@yandex.ru

Information about the authors:

Vladimir V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Professor; Head of the 1st Department and Clinic of Doctors Advanced Treatment, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; https://orcid.org/0000-0003-1851-0941; vlasaluk@yandex.ru

Tatiana A. Zelenina, Dr. Sci. (Med.), Lecturer of the 1st Department and Clinic of Doctors Advanced Treatment, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; https://orcid.org/0000-0001-6208-0972; tzelenina@mail.ru

Darya A. Mereschenko, Cadet, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; dariya.mereschenko@gmail.com

Karina S. Akhmedova, Medical Student, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; https://orcid.org/0009-0002-6050-8773; a.karina185@mail.ru

Daniil D. Ismailov, Medical Student, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; https://orcid.org/0000-0002-8756-4970; ismailovdd@yandex.ru

Alexandr N. Lipin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Limb Salvation Center, St Petersburg State Hospital No. 14; 19, Kosinov St., St Petersburg, 198099, Russia; https://orcid.org/0000-0002-8347-8821

Aleksei G. Borisov, Vascular Surgeon, St Petersburg State Hospital No. 14; 19, Kosinov St., St Petersburg, 198099, Russia; https://orcid.org/0009-0003-3900-2652; borisov_spb@yahoo.com

Irina M. Khokhlova, Chief Physician, St Petersburg State Hospital No. 14; 19, Kosinov St., St Petersburg, 198099, Russia; https://orcid.org/0009-0002-7419-2503; bolniza14@yandex.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-404

Оригинальная статья / Original article

Сравнительное исследование нейропротективного потенциала инъекционных препаратов семаглутида при экспериментальном ишемическом инсульте

Т.Л. Каронова, https://orcid.org/0000-0002-1547-0123, karonova@mail.ru
А.В. Мурашева✉**,** https://orcid.org/0000-0003-3300-1280, annasimanenkova@mail.ru
Н.В. Тимкина, https://orcid.org/0000-0001-9836-5427, n.timkina2014@yandex.ru
О.С. Фукс, https://orcid.org/0000-0003-0112-5027, fuks_os@mail.ru
Е.В. Шляхто, https://orcid.org/0000-0003-2929-0980, shlyakhto@almazoncentre.ru
Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Резюме

Введение. Инсульт является одной из основных причин смертности при сахарном диабете (СД) 2-го типа. Инъекционная форма агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 семаглутида Оземпик® снижает риск инсульта. Не так давно в России появился биосимиляр семаглутида – Семавик®, эффекты которого в отношении головного мозга ранее не изучались.

Цель. Сравнить нейропротективные свойства препаратов Семавик® и Оземпик® при их применении до воспроизведения ишемического инсульта у крыс.

Материалы и методы. Исследование выполнено на самцах крыс Wistar, которые были разделены на группы «Контроль» (n = 10) – 0,9% NaCl, «МЕТ» (n = 9) – метформин 200 мг/кг 1 раз в день *per os*, «Оземпик» (n = 10) – Оземпик® 0,012 мг/кг п/к 1 раз в день, «Семавик» (n = 9) – Семавик® 0,012 мг/кг п/к 1 раз в день. Через 7 дней от начала терапии моделировали ишемический инсульт, через 48 ч реперфузии оценивался неврологический дефицит и объем повреждения мозга. Гликемия определялась на 3-й и 7-й дни, а также во время и после ишемии мозга.

Результаты. Ни один из препаратов у животных не вызывал гипогликемию, в т. ч. в постинсультном периоде. Неврологический дефицит в группе «МЕТ» не отличался от группы «Контроль» (11,00 [6,50; 12,50] и 10,0 [6,25; 12,00] балла). Оба препарата семаглутида вызвали сопоставимое улучшение неврологического статуса (14,00 [12,00; 18,00] и 14,00 [11,00; 18,00] балла в группах «Оземпик» и «Семавик»). Объем некроза мозга в группе «Контроль» составил 16,60 [13,40; 28,58] %. Все исследуемые препараты обладали инфаркт-лимитирующим эффектом, но объем повреждения в группах «Оземпик» (6,00 [4,32; 8,44] %) и «Семавик» (7,69 [2,99; 11,33] %) был меньше, чем в группе «МЕТ» (13,07 [8,67; 29,94] %). Различий между двумя препаратами семаглутида получено не было.

Выводы. Биосимиляр семаглутида Семавик® и оригинальный препарат Оземпик® обладают сопоставимым нейропротективным эффектом при применении у животных без сахарного диабета до воспроизведения ишемического инсульта, и данный защитный эффект не связан с их влиянием на гликемический профиль.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, защита головного мозга, сахарный диабет, крыса, биоаналог

Благодарности. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022), Министерства здравоохранения Российской Федерации (соглашение № 124021600064-8) и при поддержке ООО «ГЕРОФАРМ» (Россия).

Для цитирования: Каронова ТЛ, Мурашева АВ, Тимкина НВ, Фукс ОС, Шляхто ЕВ. Сравнительное исследование нейропротективного потенциала инъекционных препаратов семаглутида при экспериментальном ишемическом инсульте. *Медицинский совет*. 2024;18(16):163–170. https://doi.org/10.21518/ms2024-404.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparative study of the neuroprotective potential of semaglutide injectable preparations in experimental ischemic stroke

Tatiana L. Karonova, https://orcid.org/0000-0002-1547-0123, karonova@mail.ru
Anna V. Murasheva✉**,** https://orcid.org/0000-0003-3300-1280, annasimanenkova@mail.ru
Natalya V. Timkina, https://orcid.org/0000-0001-9836-5427, n.timkina2014@yandex.ru
Oksana S. Fuks, https://orcid.org/0000-0003-0112-5027, fuks_os@mail.ru
Evgeny V. Shlyakhto, https://orcid.org/0000-0003-2929-0980, shlyakhto@almazoncentre.ru
Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

Abstract

Introduction. Stroke remains one of the major causes of death in type diabetes mellitus (DM). Injectable form of glucagon-like peptide-1 receptor agonist semaglutide, Ozempic® decreases the stroke risk. In Russia there appeared a biosimilar Semavic® but its effects on the brain are not yet studied.

© Каронова ТЛ, Мурашева АВ, Тимкина НВ, Фукс ОС, Шляхто ЕВ, 2024

Aim. To compare neuroprotective properties of Semavic® and Ozempic® while used before ischemic stroke in rats without DM.
Materials and methods. The study was conducted in male Wistar rats that were divided into the following groups: "Control" (n = 10) – 0.9% NaCl, "MET" (n = 9) – metformin 200 mg/kg once daily per os, "Ozempic" (n = 10) – Ozempic® 0.012 mg/kg s.c. once daily, "Semavic" (n = 9) – Semavic® 0.012 mg/kg s.c. once daily. After 7 days ischemic stroke was modelled, after 48 hour of reperfusion neurological deficit and brain damage volume were evaluated. Glycemia was measured on the 3rd, 7th days as well as during and after ischemia.
Results. None of the study drugs caused hypoglycemia including in poststroke period. Neurological deficit in "MET" group did not differ from that in the "Control" (11.00 [6.50; 12.50] and 10.0 [6.25; 12.00] scores). Both semaglutide drugs caused comparable improvement in neurological status (14.00 [12.00; 18.00] and 14.00 [11.00; 18.00] scores in "Ozempic" and "Semavic" groups). Brain necrosis volume in "Control" group was 16.60 [13.40; 28.58] %. All the study drugs had infarct-limiting effect but brain damage volume in "Ozempic" (6.00 [4.32; 8.44] %) and "Semavic" (7.69 [2.99; 11.33] %) was smaller than in "MET" group (13.07 [8.67; 29.94] %). There were no differences between semaglutide drugs.
Conclusions. Biosimilar Semavic® and original Ozempic® demonstrate comparable neuroprotective effect while used in animals without DM prior to ischemic stroke modelling. This protective effect is not due to the drugs' influence on glycemic profile.

Keywords: acute brain dyscirculation, brain protection, diabetes mellitus, rat, bioanalogue

Acknowledgments. The study was conducted with financial support from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301 of April 20, 2022), Ministry of Health of the Russian Federation (Agreement No. 124021600064-8) and with support from GEROPHARM LLC (Russia).

For citation: Karonova TL, Murasheva AV, Timkina NV, Fuks OS, Shlyakhto EV. Comparative study of the neuroprotective potential of semaglutide injectable preparations in experimental ischemic stroke. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(16):163–170. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-404.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) 2-го типа в настоящее время остается одной из ведущих медико-социальных проблем. Так, по данным Международной диабетологической федерации, сейчас в мире насчитывается более 537 млн лиц, страдающих этим заболеванием. Около 10,5% взрослого населения имеют СД[1]. В Российской Федерации, по данным Федерального регистра, опубликованным в 2023 г., насчитывается почти 5 млн больных СД, из них более 4,5 млн – люди, страдающие СД 2-го типа [1].

Высокая инвалидность и смертность, ассоциированная с СД, обусловлена прежде всего его осложнениями, среди которых одну из ведущих позиций занимает острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Риск ОНМК у пациентов с СД не менее чем в два раза выше, чем в общей популяции [2]. Кроме того, СД 2-го типа является фактором риска более тяжелого течения инсульта, большего объема поражения головного мозга и неблагоприятного постинсультного периода с выраженной инвалидизацией [3, 4]. Более того, инсульт представляет собой одну из ведущих причин в структуре смертности больных с СД[1], опережая инфаркт миокарда более чем в 2,5 раза [1]. В структуре ОНМК у пациентов с СД 2-го типа ишемический инсульт превалирует над геморрагическим [5].

В современных как отечественных, так и зарубежных рекомендациях по сахароснижающей терапии у больных СД 2-го типа ключевые позиции занимают препараты, способные не только эффективно снизить уровень гликемии, но также обеспечить органопротекцию [6, 7]. Так, во главу угла прежде всего ставится кардио- и нефропротективные эффекты сахароснижающих лекарственных средств. Наибольшими преимуществами с этой точки зрения обладают два класса: ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа (арГПП-1). В то же время нейропротективный потенциал этих классов сейчас продолжает активно изучаться. В настоящий момент, по данным рандомизированных клинических исследований (РКИ), лишь два препарата обладают доказанной способностью снижать риск ишемического инсульта – это длительно действующие арГПП-1 дулаглутид (Трулисити®) и инъекционная форма семаглутида (Оземпик®) [8].

Развитие российской фармакологической промышленности привело к появлению на рынке нашей страны в январе 2024 г. отечественного препарата семаглутида Семавик® (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия). Семавик® представляет собой воспроизведенный препарат, или биоаналог, который показал себя биоэквивалентным и одинаково безопасным по сравнению с оригинальным препаратом семаглутида Оземпик® (Ново Нордиск А/С, Дания) [9]. В то же время требуются дополнительные исследования, направленные на углубленное изучение фармакодинамики биоаналогов, в т. ч. препарата Семавик®, прежде всего, в отношении органопротекции при СД.

Применение исследуемого препарата в условиях эксперимента у здоровых животных без СД с последующим воспроизведением ишемического инсульта является универсальной моделью, позволяющей верифицировать наличие у препарата защитного потенциала в отношении головного мозга вне связи с его влиянием на углеводный обмен.

В связи с этим **целью** нашего исследования стало сопоставление нейропротективных свойств препаратов Семавик® и Оземпик® при применении их до экспериментального ишемического инсульта у крыс без нарушений углеводного обмена.

[1] https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе Центра доклинических и трансляционных исследований Института экспериментальной медицины НМИЦ им. В.А. Алмазова в период с мая по июнь 2024 г.

Дизайн эксперимента

Крысы-самцы стока Wistar массой 270–300 г в течение 14 дней (акклиматизационный период) подверглись ежедневному осмотру, а также взвешиванию 2 раза в неделю. Животных содержали в клетках по 2–5 голов, потребление корма («Про Корм») и питьевой воды было неограниченным. В помещении содержания животных поддерживалась постоянная температура (22–25 °C), влажность воздуха (50–70%) и световой режим (свет с 8:00 до 20:00). Крысы, у которых наблюдались отклонения в поведении, состоянии кожи и слизистых, физиологических параметрах, не были включены в исследование.

После прохождения акклиматизационного периода крысы были разделены на четыре группы: «Контроль» (n = 10, введение 0,9%-ного раствора NaCl 1 раз в сутки п/к), «MET» (n = 9, введение порошка метформина 200 мг/кг 1 раз в сутки перорально через желудочный зонд), «Семавик» (n = 9, введение раствора Семавик®, ООО «ГЕРОФАРМ», Россия, 0,012 мг/кг п/к 1 раз в сутки), «Оземпик» (n = 10, введение раствора Оземпик®, Ново Нордиск А/С, Дания, 0,012 мг/кг п/к 1 раз в сутки). Доза и кратность введения препаратов были рассчитаны с учетом данных об их фармакокинетике у крыс, времени достижения T_{max}, T1/2, а также Tau[2] [10, 11]. Так, несмотря на требуемую кратность применения препаратов Оземпик® и Семавик® 1 раз в неделю у человека, у крысы наиболее рациональным протоколом терапии было признано ежедневное введение[2].

Лечение и наблюдение за животными осуществлялось в течение 7 дней. Затем производилось моделирование ишемического инсульта по методике J. Koizumi 1986 г. [12] в модификации E.Z. Longa 1989 г. [13]. Через 48 ч реперфузии определялся неврологический дефицит по шкале J.H. Garcia [14]. После эвтаназии извлекался материал головного мозга для оценки объема повреждения (*рис. 1*).

На 3-й и 7-й дни исследования, интраоперационно, а также в послеоперационном (постинсультном) периоде производилось определение гликемии при помощи глюкометра AccuChek Performa путем пункции хвостовой вены.

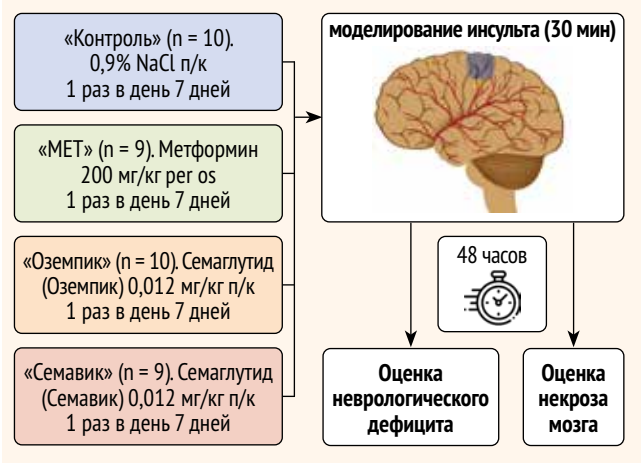
Моделирование ишемического инсульта

Животных наркотизировали с использованием смеси золетила (тилетамина гидрохлорид 30 мг/кг и золазепам гидрохлорид 30 мг/кг в/м) и ксилазина гидрохлорида (6 мг/кг в/м).

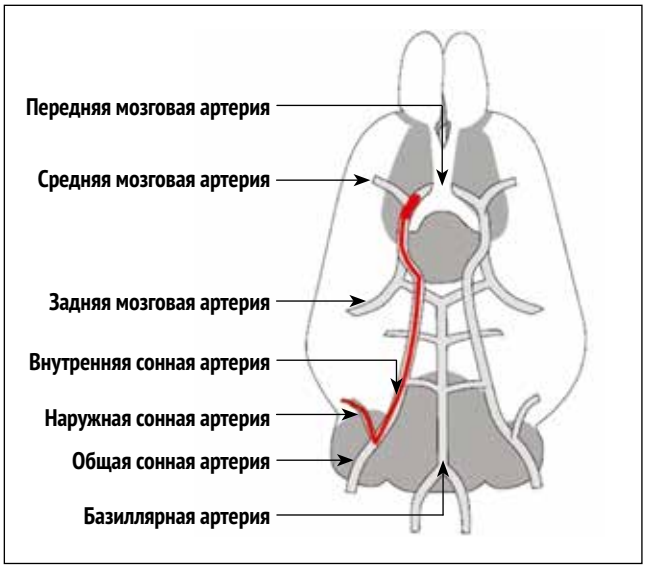
Методика моделирования инсульта, предложенная J. Koizumi [12] и модифицированная E.Z. Longa [13], состоит во введении гибкого филамента с мягким наконечником длиной 20–22 мм (Doccol Corporation, USA, длина 20 мм) (длина выбирается в зависимости от массы тела крысы) через левую наружную сонную артерию в левую внутреннюю сонную артерию. Филамент продвигается оператором эндоваскулярно до устья левой средней мозговой артерии и перекрывает его, тем самым вызывая фокальную ишемию в бассейне средней мозговой артерии (*рис. 2*). Кроме того, производилось временное клипирование общей сонной артерии на участке, наиболее близком к бифуркации, с целью дополнительного ограничения коллатерального кровотока. Длительность ишемии составила 30 мин, затем следовал 48-часовой реперфузионный период.

Выбранная модель ишемического инсульта признана «золотым стандартом» в экспериментальной медицине, т. к. позволяет воспроизвести ОНМК в бассейне левой средней мозговой артерии – наиболее частой локализации ОНМК у человека.

● ***Рисунок 1.*** Дизайн исследования
● ***Figure 1.*** Study design



● ***Рисунок 2.*** Схема моделирования транзиторной фокальной ишемии головного мозга по методике J. Koizumi в модификации E. Longa [12, 13]
● ***Figure 2.*** Scheme of modelling of transient focal ischemia by J. Koizumi method in E. Longa modification [12, 13]



[2] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209637Orig1s000PharmR.pdf.

Для подтверждения эффективности окклюзии животным проводилась трепанация черепа в проекции СМА с визуализацией корковой ветви средней мозговой артерии, скорость кровотока измеряли допплерографическим методом (Minimax Doppler-K модель НБ, Россия) исходно, после установки филамента и после его извлечения. Падение линейной скорости кровотока более чем на 70%, по сравнению с исходной, принималось за критерий ишемизации *(рис. 3)*.

Оценка неврологического дефицита

Через 48 ч после начала реперфузии производилась оценка выраженности неврологического дефицита по шкале J.H. Garcia [14], где минимальное количество баллов равно 3 и отражает наиболее выраженное повреждение, максимальное количество баллов равно 18 и характерно для здорового животного. Шкала позволяет оценивать двигательную активность, чувствительность, поведенческие реакции.

Оценка объема повреждения головного мозга

После оценки неврологического дефицита крыс эвтаназировали, головной мозг извлекали из черепной коробки, после чего тонкие срезы (2 мм) окрашивали 1%-ным раствором трифенилтетразолия хлорида (pH 7,4, MP Biomedicals, США) путем инкубации в течение 15 мин при температуре 37 °C на водяной бане. При этом жизнеспособная ткань мозга приобретала розово-красный цвет, а зона некроза оставалась неокрашенной.

Окрашенные срезы располагали между двумя предметными стеклами и фотографировали при помощи цифровой камеры Olympus C4000, сопряженной с микроскопом MBS10. Объем ишемического повреждения рассчитывали при помощи программного обеспечения Adobe Photoshop 8.0.

Статистический анализ

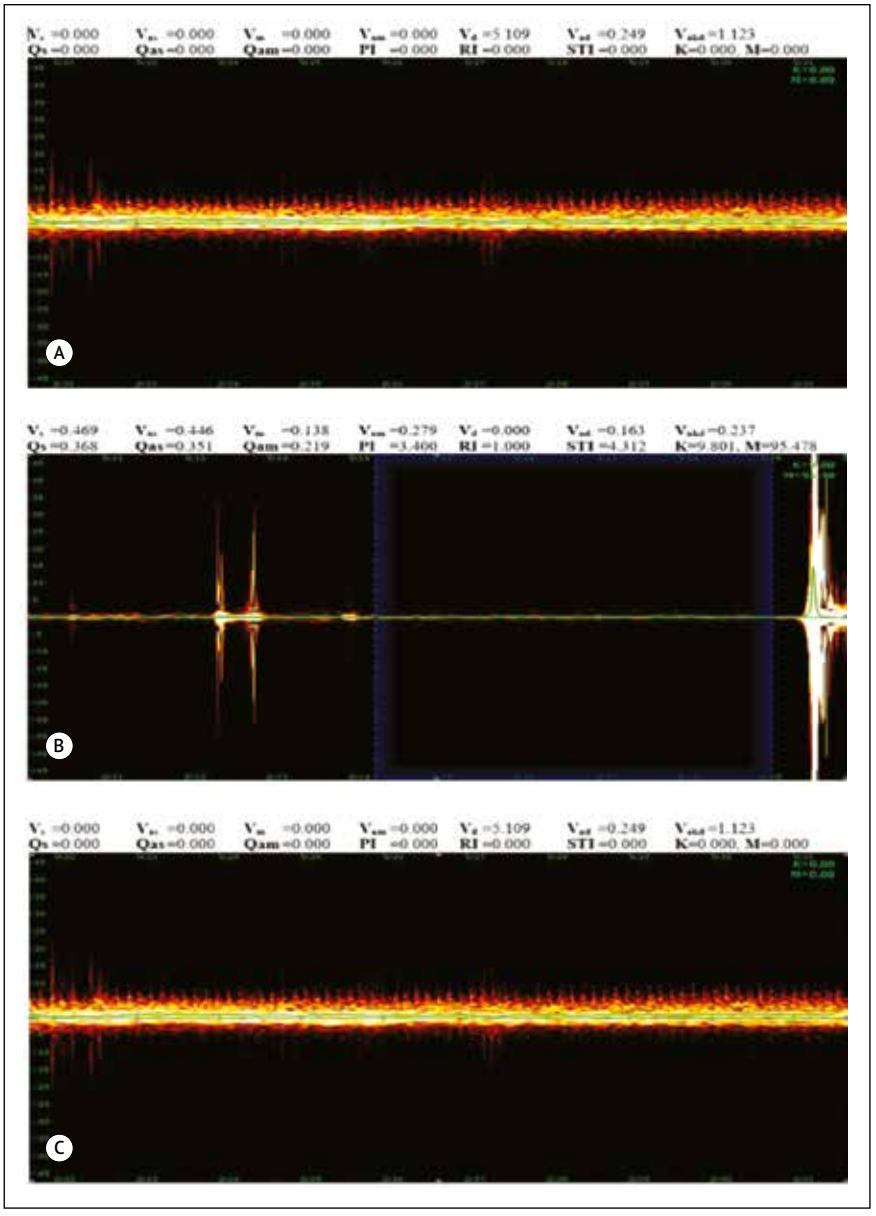
Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик IBM Corporation). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро – Уилка, а также показатели асимметрии и эксцесса. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3]. При сравнении нескольких выборок количественных данных использовался критерий Краскела – Уоллиса. В случае обнаружения статистически значимых различий между группами дополнительно проводилось попарное сравнение совокупностей при помощи апостериорного критерия Данна.

Этическая экспертиза

Проведение серий экспериментов по моделированию инсульта у животных одобрено Комиссией по контролю содержания и использования лабораторных животных (IACUC) Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, протокол №23-4/1, 2023 г. Резюме Комиссии по контролю содержания и использования лабораторных животных: «Протокол утвержден».

● ***Рисунок 3.*** Допплерографическая оценка скорости кровотока в корковой ветви средней мозговой артерии

● ***Figure 3.*** Doppler measurement of blood flow velocity in middle cerebral artery



A – исходно, B – во время ишемии, C – во время реперфузии

РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровень гликемии

Применение метформина (МЕТ), а также обоих препаратов семаглутида у крыс без нарушений углеводного обмена не вызвало эпизодов гипогликемии до моделирования инсульта. Оперативное вмешательство (моделирование транзиторной фокальной ишемии мозга) сопровождалось повышением гликемии в группе «Контроль», что наиболее вероятно является отражением «стрессовой» гипергликемии, а также может быть обусловлено действием анестезии, а именно применением ксилазина [15, 16]. Все исследуемые лекарственные средства вызывали снижение интраоперационной гипергликемии, однако эффект обоих препаратов семаглутида был более выражен, чем эффект МЕТ. Различий во влиянии препаратов Оземпик® и Семавик® выявлено не было. В послеоперационном периоде, несмотря на неспособность животных самостоятельно потреблять пищу до момента прекращения действия наркоза, мы не наблюдали эпизодов гипогликемии ни в одной из экспериментальных групп (*рис. 4*).

Выраженность неврологического дефицита

Ишемически-реперфузионное повреждение сопровождалось развитием значимого неврологического дефицита в группе «Контроль» (10,0 [6,25; 12,00] балла по шкале Garcia). Терапия МЕТ не вызвала улучшения неврологического статуса по сравнению с контролем (11,00 [6,50; 12,50] балла). Применение препаратов Оземпик® и Семавик® привело к сопоставимому улучшению постинсультного восстановления (14,00 [12,00; 18,00] и 14,00 [11,00; 18,00] балла соответственно) по сравнению как с группой «Контроль», так и с группой «МЕТ» (*рис. 5*).

Объем повреждения головного мозга

Объем повреждения головного мозга в группе «Контроль» составил 16,60 [13,40; 28,58] % от общего объема мозга. Терапия всеми исследуемыми препаратами привела к уменьшению объема некроза, однако инфаркт-лимитирующий эффект препаратов Оземпик® и Семавик® был достоверно более выраженным, чем эффект МЕТ. Так, объем повреждения мозга составил 13,07 [8,67; 29,94] %, 6,00 [4,32; 8,44] % и 7,69 [2,99; 11,33] % в группах «МЕТ», «Оземпик» и «Семавик» соответственно. Различий между группами «Оземпик» и «Семавик» выявлено не было, p = 0,904 (*рис. 6*).

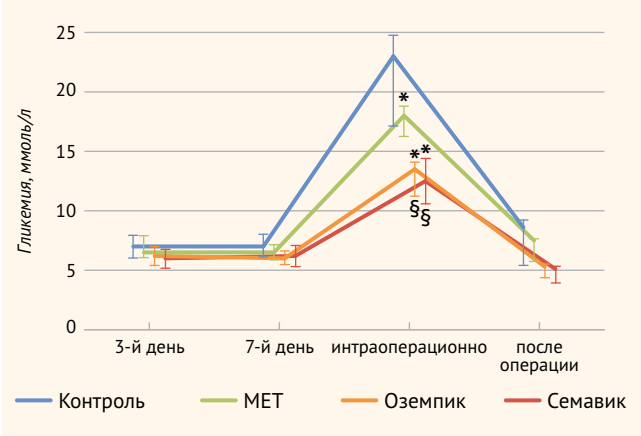
ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное экспериментальное исследование стало первым в своем роде прямым сравнительным исследованием эффективности и безопасности оригинального препарата семаглутида Оземпик® и биоаналога Семавик® при применении их до моделирования ишемического инсульта у животных без нарушений углеводного обмена.

Мы показали, что терапия обоими препаратами семаглутида не вызывает гипогликемии при применении у животных без СД, в т. ч. в остром периоде инсульта, в условиях угнетения сознания, в отсутствии самостоятельного потребления пищи и воды. Полученные данные свидетельствуют в пользу высокого профиля безопасности семаглутида, в т. ч. биоаналога российского производства Семавик®, что особенно актуально в свете продолжающихся исследований о возможностях неинсулиновой терапии у пациентов, переносящих острые сердечно-сосудистые заболевания, включая ишемический инсульт.

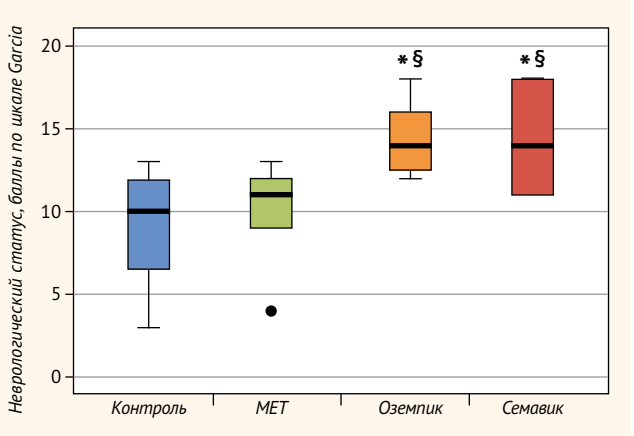
Как указывалось ранее, проведенные РКИ показали, что лишь два представителя арГПП-1 пролонгированного действия – дулаглутид и инъекционная форма семаглутида способны снижать риск ишемического инсульта у больных с СД. Так, в исследовании SUSTAIN 6 продемонстрировано снижение частоты развития общей конечной точки MACE, а также нефатального инсульта при применении семаглутида для подкожного введения (ОР 0,61, 95% ДИ 0,38–0,99, p = 0,04) [17]. Примечательно при этом, что

● ***Рисунок 4.*** Динамика уровня гликемии (ммоль/л) у крыс стока Wistar на фоне терапии арГПП-1
● ***Figure 4.*** Glycemia (mmol/L) dynamics in Wistar rats receiving GLP-1 RA



* p < 0,05 по сравнению с группой «Контроль»; §p < 0,05 по сравнению с группой «МЕТ»

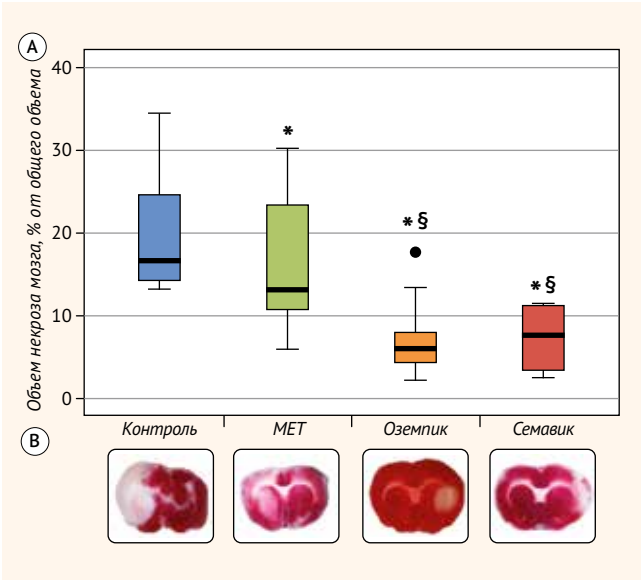
● ***Рисунок 5.*** Неврологический статус, оценка по шкале Garcia у крыс Wistar после моделирования ишемического инсульта
● ***Figure 5.*** Neurological status in Wistar rats after ischemic stroke modelling, evaluation by Garcia scores



*p < 0,05 по сравнению с группой «Контроль»; §p < 0,05 по сравнению с группой «МЕТ»

● ***Рисунок 6.*** Повреждение головного мозга у крыс стока Wistar, вызванное ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии, на фоне различных вариантов сахароснижающей терапии

● ***Figure 6.*** Brain damage caused by ischemic stroke in middle cerebral artery pool in Wistar rats receiving different glucose-lowering therapy



A – объем некроза, % от общего объема мозга, B – фото репрезентативных срезов.
*p < 0,05 по сравнению с группой «Контроль»; §p < 0,05 по сравнению с группой «МЕТ»

пероральная форма семаглутида, показав достоверную способность уменьшать риск наступления общей конечной точки и сердечно-сосудистой смерти, не оказала влияния на вероятность развития нефатального инсульта [18]. Требуется дальнейшее изучение причин выявленных различий в сердечно-сосудистой эффективности двух препаратов семаглутида с разным способом доставки, а следовательно, с разной фармакокинетикой.

Предметом нашего исследования стал препарат семаглутида российского производства Семавик®, являющийся биоаналогом и показавший биоэквивалентность оригинальному препарату. Средство не отличается от оригинального по кратности применения и пути введения. При экспериментальном изучении фармакодинамики препарата Семавик®, по сравнению с препаратом Оземпик®, в отношении защиты головного мозга мы выявили, что оба препарата обладают сопоставимой способностью как улучшать постинсультное восстановление, снижая выраженность неврологического дефицита, так и уменьшать объем некроза мозга. Наше исследование было выполнено на животных без нарушений углеводного обмена, что позволяет предполагать, что выявленный нейропротективный эффект обоих препаратов семаглутида является самостоятельным, не обусловленным положительным влиянием лекарственного средства на гликемический профиль.

Отличительной особенностью проведенного исследования является то, что оно было направлено на изучение влияния препаратов не на риск возникновения ОНМК, а на объем повреждения головного мозга. Подобные работы, описывающие нейропротективный эффект семаглутида в эксперименте, крайне немногочисленны. M. Basalay et al. провели сравнительное исследование эффектов лираглутида и семаглутида при применении их в начале реперфузионного периода у животных, перенесших ишемический инсульт, и показали, что оба препарата способны уменьшать объем некроза и улучшать неврологический статус, при этом инфаркт-лимитирующий эффект семаглутида превосходит таковой у лираглутида [19]. Другая группа авторов также продемонстрировала, что введение семаглутида после инсульта снижает выраженность неврологического дефицита и уменьшает объем повреждения, вероятно, через посредство улучшения процессов нейрогенеза, а также уменьшения выраженности асептического воспаления, что проявляется в снижении патологической активации микроглии [10]. Указанные исследования были посвящены применению семаглутида в качестве агента посткондиционирования, т. е. после моделирования ишемического инсульта. Ранее нашей группой авторов было проведено сопоставление нейропротективного эффекта арГПП-1 с различной продолжительностью действия (лираглутида, инъекционной формы семаглутида и дулаглутида) между собой, а также с представителями класса иНГЛТ-2, у животных без СД при применении указанных препаратов до моделирования ишемического инсульта. Мы показали, что нейропротективный эффект различных арГПП-1 сопоставим и превосходит таковой у иНГЛТ-2, т. к. проявляется не только в уменьшении объема повреждения, но также в улучшении постинсультного восстановления [20]. Настоящее исследование продемонстрировало сопоставимую способность оригинального препарата семаглутида Оземпик® и биоаналога Семавик® положительно влиять на течение ишемического инсульта при применении их до развития данного события.

ВЫВОДЫ

Проведенное экспериментальное исследование представляет собой первое в своем роде прямое сравнение нейропротективного потенциала двух инъекционных препаратов семаглутида – оригинального Оземпик® и биоаналога Семавик®. Полученные данные подтвердили сопоставимый профиль безопасности препаратов Семавик® и Оземпик®, в т. ч. отсутствие развития гипогликемии в остром периоде инсульта. Применение Семавик® до инсульта показало высокую эффективность в отношении снижения тяжести его течения, что проявлялось как в уменьшении объема некроза, так и в улучшении неврологического статуса. Нейропротективный потенциал Семавик® сопоставим с таковым у оригинального препарата Оземпик® и превосходит метформин. Полученные данные создают предпосылки для дальнейшего изучения фармакодинамики биоаналога Семавик®, в т. ч. клинического исследования его способности снижать риск инсульта у больных с СД.

Поступила / Received 05.09.2024
Поступила после рецензирования / Revised 18.09.2024
Принята в печать / Accepted 20.09.2024

Список литературы / References

1. 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.
2. Mosenzon O, Cheng AY, Rabinstein AA, Sacco S. Diabetes and Stroke: What Are the Connections? *J Stroke.* 2023;25(1):26–38. https://doi.org/10.5853/jos.2022.02306.
3. Tang H, Zhang S, Yan S, Liebeskind DS, Sun J, Ding X et al. Unfavorable neurological outcome in diabetic patients with acute ischemic stroke is associated with incomplete recanalization after intravenous thrombolysis. *J Neurointerv Surg.* 2016;8(4):342–346. https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2014-011643.
4. Saxena A, Anderson CS, Wang X, Sato S, Arima H, Chan E et al. Prognostic Significance of Hyperglycemia in Acute Intracerebral Hemorrhage: The INTERACT2 Study. *Stroke.* 2016;47(3):682–688. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.011627.
5. Lau LH, Lew J, Borschmann K, Thijs V, Ekinci EI. Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: A meta-analysis and literature review. *J Diabetes Investig.* 2019;10(3):780–792. https://doi.org/10.1111/jdi.12932.
6. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Мокрышева НГ, Андреева ЕН, Безлепкина ОБ и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией ИИ Дедова, МВ Шестаковой, АЮ Майорова. 11-й выпуск. *Сахарный диабет.* 2023;26(2S):1–157. https://doi.org/10.14341/DM13042.
Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYu, Mokrysheva NG, Andreeva EN, Bezlepkina OB et al. Standards of Specialized Diabetes Care / Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYu. 11th Edition. *Diabetes Mellitus.* 2023;26(2S):1–157. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/DM13042.
7. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2022;45(12):2753–2786. https://doi.org/10.2337/dci22-0034.
8. Bellastella G, Maiorino MI, Longo M, Scappaticcio L, Chiodini P, Esposito K, Giugliano D. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Prevention of Stroke Systematic Review of Cardiovascular Outcome Trials With Meta-Analysis. *Stroke.* 2020;51(2):666–669. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.027557.
9. 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.
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.
10. Yang X, Feng P, Zhang X, Li D, Wang R, Ji C et al. The diabetes drug semaglutide reduces infarct size, inflammation, and apoptosis, and normalizes neurogenesis in a rat model of stroke. *Neuropharmacology.* 2019;158:107748. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107748.
11. Karimipour M, Shojaei Zarghani S, Mohajer Milani M, Soraya H. Pre-Treatment with Metformin in Comparison with Post-Treatment Reduces Cerebral Ischemia Reperfusion Induced Injuries in Rats. *Bull Emerg Trauma.* 2018;6(2):115–121. https://doi.org/10.29252/beat-060205.
12. Koizumi J. Experimental Studies of Ischemic Brain Edema. A New Experimental Model of Cerebral Embolism in Rats in Which Recirculation Can Be Introduced in the Ischemic Area. *Japan J Stroke.* 1986;8:1–8. https://doi.org/10.3995/jstroke.8.1.
13. Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke.* 1989;20(1):84–91. https://doi.org/10.1161/01.str.20.1.84.
14. Garcia JH, Wagner S, Liu KF, Hu XJ. Neurological deficit and extent of neuronal necrosis attributable to middle cerebral artery occlusion in rats. Statistical validation. *Stroke.* 1995;26(4):627–634. https://doi.org/10.1161/01.str.26.4.627.
15. De Oliveira JC, Ludemann Camargo R, Barella LF, Chaves Souto Branco R, Gravena C, Grassiolli S et al. Anesthetic-induced transient hyperglycemia and insulin resistance do not depend on the sympathoadrenal axis. *Minerva Endocrinol.* 2013;38(4):379–388. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24285105.
16. Saha JK, Xia J, Grondin JM, Engle SK, Jakubowski JA. Acute hyperglycemia induced by ketamine/xylazine anesthesia in rats: mechanisms and implications for preclinical models. *Exp Biol Med.* 2005;230(10):777–784. https://doi.org/10.1177/153537020523001012.
17. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834–1844. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141.
18. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381(9):841–851. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901118.
19. Basalay MV, Davidson SM, Yellon DM. Neuroprotection in Rats Following Ischaemia-Reperfusion Injury by GLP-1 Analogues-Liraglutide and Semaglutide. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2019;33(6):661–667. https://doi.org/10.1007/s10557-019-06915-8.
20. Симаненкова АВ, Фукс ОС, Тимкина НВ, Тихомирова ПА, Власов ТД, Каронова ТЛ. Нейропротективные эффекты сахароснижающих препаратов на модели фокальной ишемии-реперфузии головного мозга у крыс. *Артериальная гипертензия.* 2023;29(6):579–592. https://doi.org/10.18705/1607-419X-2023-29-6-579-592.
Simanenkova AV, Fuks OS, Timkina NV, Tikhomirova PA, Vlasov TD, Karonova TL. Neuroprotective effects of glucose-lowering drugs in rat focal brain ischemia-reperfusion model. *Arterial Hypertension (Russian Federation).* 2023;29(6):579–592. (In Russ.) https://doi.org/10.18705/1607-419X-2023-29-6-579-592.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Т.Л. Каронова, Е.В. Шляхто**
Концепция и дизайн исследования – **Т.Л. Каронова, А.В. Мурашева**
Написание текста – **А.В. Мурашева, Н.В. Тимкина**
Сбор и обработка материала – **А.В. Мурашева, Н.В. Тимкина, О.С. Фукс**
Обзор литературы – **А.В. Мурашева, Н.В. Тимкина**
Анализ материала – **А.В. Мурашева, Н.В. Тимкина**
Статистическая обработка – **Тимкина Н.В., Фукс О.С.**
Редактирование – **Т.Л. Каронова, Е.В. Шляхто**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Т.Л. Каронова, А.В. Мурашева, Н.В. Тимкина, О.С. Фукс, Е.В. Шляхто**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Tatiana L. Karonova, Evgeny V. Shlyakhto**
Study concept and design – **Tatiana L. Karonova, Anna V. Murasheva**
Text development – **Anna V. Murasheva, Natalya V. Timkina**
Collection and processing of material – **Anna V. Murasheva, Natalya V. Timkina, Oksana S. Fuks**
Literature review – **Anna V. Murasheva, Natalya V. Timkina**
Material analysis – **Anna V. Murasheva, Natalya V. Timkina**
Statistical processing – **Natalya V. Timkina, Oksana S. Fuks**
Editing – **Tatiana L. Karonova, Evgeny V. Shlyakhto**
Approval of the final version of the article – **Tatiana L. Karonova, Anna V. Murasheva, Natalya V. Timkina, Oksana S. Fuks, Evgeny V. Shlyakhto**

Информация об авторах:

Каронова Татьяна Леонидовна, д.м.н., заведующая научно-исследовательской лаборатории новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии Института эндокринологии, профессор кафедры эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; karonova@mail.ru

Мурашева Анна Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии Института эндокринологии, доцент кафедры факультетской терапии с клиникой, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; annasimanenkova@mail.ru

Тимкина Наталья Владимировна, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии Института эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; n.timkina2014@yandex.ru

Фукс Оксана Станиславовна, лаборант-исследователь научно-исследовательской лаборатории новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; fuks_os@mail.ru

Шляхто Евгений Владимирович, академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; shlyakhto@almazoncentre.ru

Information about the authors:

Tatiana L. Karonova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific Research Laboratory of New Coronavirus Infection and Postcovid Syndrome of the World-Class Scientific Center "Center for Personalized Medicine", Chief Researcher of the Research Laboratory of Clinical Endocrinology of the Institute of Endocrinology, Professor of the Department of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; karonova@mail.ru

Anna V. Murasheva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Research Laboratory of Clinical Endocrinology of the Institute of Endocrinology, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy with the Clinic, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; annasimanenkova@mail.ru

Natalya V. Timkina, Junior Researcher at the Research Laboratory of Clinical Endocrinology of the Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; n.timkina2014@yandex.ru

Oksana S. Fuks, Laboratory Assistant Researcher at the Scientific Research Laboratory of New Coronavirus Infection and Postcovid Syndrome of the World-Class Scientific Center "Center for Personalized Medicine", Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; fuks_os@mail.ru

Evgeny V. Shlyakhto, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, General Manager, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; shlyakhto@almazoncentre.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-435

Оригинальная статья / Original article

Сахарный диабет

Глюкозурия как основной механизм-ассоциированный эффект ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2: есть ли повод для беспокойства?

Т.Ю. Демидова, https://orcid.org/0000-0001-6385-540X, t.y.demidova@gmail.com
М.Я. Измайлова✉**,** https://orcid.org/0000-0002-1385-0245, maremizm@gmail.com
Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Одним из основных механизмов действия ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ2) является увеличение почечной экскреции глюкозы и натрия, развитие глюкозурии на фоне снижения уровней суточной гликемии. Частота развития глюкозурии у пациентов без СД, получающих иНГЛТ2 для лечения ХСН или ХБП, малоизучена.

Цель. Оценить в реальной клинической практике частоту развития и выраженность глюкозурии у пациентов с ХСН, получающих иНГЛТ2, как на фоне сопутствующего СД 2 типа, так и без СД2.

Материалы и методы. В одномоментное, проспективное, наблюдательное исследование было включено 230 пациентов с ХСН, получающих иНГЛТ2, находившихся в отделении кардиологии ГБУЗ ГКБ им. В.П. Демихова ДЗ г. Москвы.

Результаты. Средний возраст пациентов составил 74 [66; 83] года. Медиана ФВ ЛЖ составила 36 [29; 44] %, NTproBNP 1019 [423; 2355] пг/мл. ХСНнФВ регистрировалась у 64,81% больных, ХСНунФВ – у 17,13% и 18,06% имели ХСНсФВ. СД2 страдали 38,7% пациентов с ХСН. Среди пациентов с ХСН «феномен глюкозурии», обусловленный приемом ингибиторов НГЛТ2, наблюдался у 31,16% лиц без СД2 и у 52,27% больных ХСН с сопутствующим СД2.

Выводы. У пациентов с ХСН, получающих иНГЛТ2, глюкозурия развивалась у каждого 3-го пациента, без явных нарушений углеводного обмена, и у каждого 2-го с СД2. Глюкозурический эффект иНГЛТ2 не является обязательным событием даже для пациентов с СД2, что может влиять на частоту побочных событий в широкой клинической практике. Кардиопротективные преимущества иНГЛТ2 могут быть обусловлены другими механизмами, не связанными с экскрецией глюкозы, которая рассматривается как суррогатный предиктор благоприятного прогноза. Для определения кардиопротективных механизмов иНГЛТ2 и прогностической ценности медикаментозной глюкозурии требуются дополнительные исследования.

Ключевые слова: глюкозурия, хроническая сердечная недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания, фенотипы, гипергликемия, СД2

Для цитирования: Демидова ТЮ, Измайлова МЯ. Глюкозурия как основной механизм-ассоциированный эффект ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2: есть ли повод для беспокойства? *Медицинский совет*. 2024;18(16):172–182. https://doi.org/10.21518/ms2024-435.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Glucosuria as a major mechanism-associated effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: Is there cause for concern?

Tatiana Yu. Demidova, https://orcid.org/0000-0001-6385-540X, t.y.demidova@gmail.com
Maryam Ya. Izmaylova✉**,** https://orcid.org/0000-0002-1385-0245, maremizm@gmail.com
Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. One of the main mechanisms of action of SGLT2 inhibitors is an increase in renal excretion of glucose and sodium, development of glucosuria against the background of decreased levels of daily glycemia. The frequency of glucosuria development in patients without DM/prediabetes, receiving SGLT2 inhibitors for the treatment of CHD or CKD, as a consequence of the mechanism of action of SGLT2 inhibitors inhibitors is poorly studied and seems to be very interesting.

Aim. To evaluate in real clinical practice the frequency of the development and severity of glucosuria in patients with CHF treated with inhibitors of SGLT2 inhibitors both on the background of concomitant DM2 and without type 2 DM.

Materials and methods. Within the framework of a one-stage, prospective, observational study we evaluated the frequency of development and severity of glucosuria in patients with CHF, receiving SGLT2 inhibitors inhibitors, who were in the cardiology department of V.P. Demikhov State Clinical Hospital of Moscow. A total of 230 patients were included in the analysis.

Results. The mean age of the patients was 74 [66; 83] years. Median LVEF was 36 [29; 44] %, NTproBNP 1019 [423; 2355] pg/ml. Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) was recorded in 64.81% of patients, 17.13% had HF with mildly reduced ejection fraction and 18.06% had a CHF preserved ejection fraction. DM2 was present in 38.7 percent of patients with CHF.

© Демидова ТЮ, Измайлова МЯ, 2024

Among patients with CHF, the 'glucosuria phenomenon' due to the administration of SGLT2 inhibitors was observed in 31.16% of those without DM2, and in 52.27% of CHF patients with concomitant DM2.
Conclusion. In patients with CHF receiving SGLT2 inhibitors therapy, the 'glucosuria phenomenon' developed in one in three patients without overt carbohydrate metabolism abnormalities and one in two with DM2. The findings suggest that the glucosuria effect of SGLT2 inhibitors is not a required event even in patients with DM2, which may influence the incidence of adverse events in general clinical practice. And the cardioprotective benefits of SGLT2 inhibitors may be due to other mechanisms unrelated to glucose excretion, which, according to recent studies, is considered a surrogate predictor of favorable prognosis concerning CHF and renal outcomes. Nevertheless, additional clinical and experimental studies are required to determine the cardioprotective mechanisms of SGLT2 inhibitors and the predictive value of drug-induced glucosuria.

Keywords: glucosuria, chronic heart failure, cardiovascular disease, phenotypes, hyperglycaemia, DM2

For citation: Demidova TYu, Izmaylova MYa. Glucosuria as a major mechanism-associated effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: Is there cause for concern? *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(16):172–182. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-435.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время пристальное внимание исследователей и клиницистов сосредоточено на патогенетических механизмах развития кардиоренометаболических заболеваний, которые главным образом включают атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ), хроническую сердечную недостаточность (ХСН), хроническую болезнь почек (ХБП) и сахарный диабет (СД) 2 типа [1]. Во-первых, это обусловлено их высокой распространенностью и частым сочетанием, что многократно отягощает течение, качество жизни и долгосрочный прогноз [2]. Во-вторых, последние десятилетия ознаменовались появлением новых сахароснижающих препаратов (ССП), эффекты которых вышли далеко за пределы гликемического контроля [3].

В крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследованиях два класса антигипергликемических препаратов продемонстрировали значительное снижение частоты серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий среди лиц с СД 2 типа и установленным или высоким риском ССЗ: агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (АР ГПП1) и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ2) [4, 5].

Впервые кардиопротекторные преимущества ССП были отмечены в исследовании EMPA-REG OUTCOME, в котором эмпаглифлозин показал снижение риска 3P-MACE на 14% по сравнению с плацебо (ОР 0,86 [0,74–0,99], p = 0,04) у пациентов с СД2 и установленным ССЗ, риска сердечно-сосудистой смерти на 38% (ОР 0,62 [0,49–0,77], (p < 0,001)) и риска смерти от любой причины на 32% [6]. Результаты исследований программы CVOT (долгосрочные сердечно-сосудистые исходы) канаглифлозина, включающей CANVAS и CANVAS-R, также продемонстрировали снижение 3P-MACE на 14% (ОР 0,86 [0,75–0,97], p = 0,02) у пациентов с ССЗ в анамнезе или высоким риском ССЗ [7, 8]. В последующем эти результаты были подтверждены в исследовании CREDENCE у более тяжелой когорты пациентов, в котором изучалось влияние препарата у пациентов с СД 2 типа на прогрессирование почечной недостаточности [9].

Таким образом, результаты рандомизированных клинических исследований эффективности ингибиторов НГЛТ2 у пациентов с СД 2 типа подтвердили способность препаратов этого класса замедлять прогрессирование патологических процессов в сердце и почках независимо от нарушения углеводного обмена и послужили основанием для их изучения в качестве средств лечения пациентов с ХСН и ХБП без СД [10]. Последующие крупномасштабные рандомизированные исследования, предназначенные для оценки эффективности ингибиторов НГЛТ2 у пациентов с СН (DAPA-HF [11], EMPEROR-Reduced [12], EMPEROR-Preserved [13], DELIVER [14]), показали статистически значимое снижение первичной конечной точки (госпитализация по поводу СН/неотложное обращение по поводу СН или сердечно-сосудистая смерть) независимо от тяжести СН или наличия нарушения углеводного обмена. Результаты этих работ привели к принципиальному изменению парадигмы лечения этих заболеваний и нашли свое отражение в новых клинических рекомендациях по лечению ХСН и ХБП [15, 16].

Механизм действия препаратов класса ингибиторов НГЛТ2 универсален и заключается в подавлении реабсорбции глюкозы на уровне проксимальных канальцев почечных клубочков, усилении экскреции глюкозы и натрия с развитием продуктивной глюкозурии [17]. Белки-транспортеры семейства НГЛТ отвечают за совместный транспорт глюкозы и ионов натрия против градиента концентрации, поэтому даже их умеренная и транзиторная блокада, помимо глюкозурии, приводит к усилению экскреции натрия и уменьшению объема интерстициальной жидкости без рефлекторной нейрогуморальной стимуляции [18]. В условиях ингибирования НГЛТ2 способность НГЛТ1 реабсорбировать глюкозу возрастает до 20–40%, предотвращая выведение глюкозы с мочой. Таким образом, скоординированная работа котранспортеров НГЛТ1 и НГЛТ2 обеспечивает взаимодополняющее действие, реабсорбируя около 10–12 ммоль/л глюкозы, что у здоровых людей приводит к аглюкозурии. Поскольку работа НГЛТ2 и НГЛТ1 способна реабсорбировать не больше 12 ммоль/л глюкозы, в почках существует некий «почечный порог глюкозы», равный 10–12 ммоль/л. Если уровень гликемии превышает эту максимальную транспортную способность НГЛТ1 и НГЛТ2, часть глюкозы выводится с конечной мочой, появляется глюкозурия.

Следует подчеркнуть, что эффекты ингибиторов НГЛТ2 хорошо изучены у пациентов с СД2, характеризующихся повышенной экспрессией и активностью НГЛТ2 на фоне хронической гипергликемии, патологических метаболических процессов и гормональной дисрегуляции. Гомеостаз глюкозы регулируется несколькими процессами, включая абсорбцию глюкозы в желудочно-кишечном тракте, ее поглощение мышцами и адипоцитами, глюконеогенез в печени, почках и кишечнике, а также реабсорбцию глюкозы в почках и ее выведение печенью и почками. При СД 2 типа глюкозо- и липотоксичность сочетаются с хроническим «энергетическим голоданием» тканей, вследствие чего активируются процессы глюконеогенеза, механизмы «удержания» глюкозы как важнейшего энергетического субстрата. В результате при СД усиливается экспрессия и активность белков-транспортеров семейства НГЛТ, повышаются почечный и интерстициальный порог, обеспечивая «парадоксальную» реабсорбцию глюкозы в почках и ЖКТ, несмотря на высокий уровень глюкозы в крови [19]. Таким образом, блокада гиперактивных при СД транспортных белков ингибиторами НГЛТ2 приводит к восстановлению механизмов выведения избыточной глюкозы с мочой и развитию безопасной глюкозурии. Известно, что глюкозурическое действие ингибиторов НГЛТ2 достоверно значимо снижает гипергликемию и HbA1c, ассоциировано со снижением массы тела, уменьшением уровней артериального давления, опосредованным снижением инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, митохондриального стресса и эндотелиальной дисфункции, при этом характеризуясь высокой безопасностью.

Стоит отметить, что работа НГЛТ1 и НГЛТ2 в почках сопряжена с реабсорбцией не только глюкозы, но и Na^+. При нормогликемии активность НГЛТ2 и НГЛТ1 обеспечивает приблизительно 5% реабсорбции Na^+ в канальцах почек. У пациентов с СД2 и выраженным нарушением углеводного обмена увеличивается экспрессия мРНК НГЛТ2 и НГЛТ1 на 36% и 20% соответственно, и, следовательно, активность НГЛТ2 и НГЛТ1 в отношении реабсорбции натрия увеличивается с 5% до 14%, тем самым вызывая заметное снижение дистальной доставки Na^+ в юкстагломерулярный аппарат почки. Это позволяет получать дополнительные плейотропные эффекты.

Основным и наиболее частым негативным последствием приема ингибиторов НГЛТ2 является повышение вероятности урогенитальных инфекций на фоне медикаментозной глюкозурии, которая создает потенциально благоприятную среду для роста бактерий и грибков. Однако следует подчеркнуть, что все пациенты с СД характеризуются перманентной глюкозурией, обусловленной периодическим повышением уровней гликемии, даже при качественной компенсации углеводного обмена. Кроме того, СД ассоциирован со снижением иммунитета, что способствует более частому развитию бактериальных инфекции различной локализации. Так, в исследовании I. Hirji et al. (n = 271 840) проводился сравнительный анализ пациентов с СД 2 типа и лиц без СД на предмет повышенного риска развития генитальных инфекций [20]. Согласно полученным данным, группа лиц с СД2 имела на 53% больший риск развития инфекций, чем группа сравнения (ОР 1,53 (95% ДИ 1,46–1,59)). В другом крупном метаанализе W. Alkabbani et al., который включал 406 663 пациента с СД 2 типа, оценивали риск инфекций мочевыводящей системы на фоне приема различных сахароснижающих препаратов (иДПП-4, инсулин, ТЗД, АР ГПП1). По результатам исследования, прием препаратов из группы иНГЛТ2 не был связан с увеличением риска развития инфекций мочевыводящей системы, наблюдался сопоставимый риск развития инфекционного процесса без статистически значимой разницы между группами [21]. Таким образом, возможно, пациенты с СД2 представляют собой особую группу риска по глюкозурии, обусловленной ингибиторами НГЛТ2, поскольку часто уже адаптированы к ее последствиям на фоне хронической диабетической глюкозурии.

Примечательно, что в исследовании на здоровых людях (n = 64) на фоне приема дапаглифлозина наблюдалась дозозависимая глюкозурия до ~60 г/день, которая не ассоциировалась с развитием побочных эффектов со стороны мочеполовой системы [22]. Аналогичные результаты были получены и в исследовании S. Kasichayanula et al., которые также продемонстрировали дозозависимую глюкозурию у здоровых людей, принимающих дапаглифлозин [23]. Напротив, в другом метаанализе, включавшем более 24 тысяч участников с ХСН, принимавших иНГЛТ2, не было получено статистически достоверной разницы между группами в развитии таких неблагоприятных состояний, как кетоацидоз, гипогликемия, гиперкалиемия, гипокалиемия, переломы костей и ампутации нижних конечностей. Однако риск генитальных инфекций был почти в 3 раза выше (ОР 2,57 (95% ДИ 1,82–3,63), $p < 0,001$) в группе иНГЛТ2 независимо от фракции выброса левого желудочка [24]. По-видимому, этиология и механизм развития глюкозурии могут иметь принципиальное значение в понимании ее самостоятельной роли и развитии побочных явлений.

Сегодня иНГЛТ2 являются признанным преферентным классом пероральных сахароснижающих препаратов, вошли в рекомендации по лечению ХСН, независимо от фракции выброса левого желудочка, и ХБП, независимо от нарушений углеводного обмена. Убедительные кардиопротективные и нефропротективные эффекты, влияние на продолжительность жизни пациентов с СД 2 типа предопределили их широкое признание. Ингибирование НГЛТ2 у больных СД ассоциировано со стимуляцией выведения избыточного количества глюкозы с мочой. Однако глюкозурия, ассоциированная с механизмом действия иНГЛТ2, является ожидаемым эффектом и у лиц без нарушений углеводного обмена, рассматривается как побочное событие, повышающее риск развития генитальных инфекций, что, несомненно, становится ограничением. Частота развития глюкозурического эффекта у пациентов без углеводных нарушений, получающих иНГЛТ2 для лечения ХСН или ХБП, малоизучена. Примечательно, что сама роль медикаментозной глюкозурии у лиц без СД остается недостаточно ясной в реализации кардио- и нефропротективных эффектов, поскольку не обуславливает

устранение глюкозотоксичности, не существенно влияет на массы тела и АД.

Цель – оценить в реальной клинической практике частоту развития и выраженность глюкозурии у пациентов с ХСН, получающих иНГЛТ2, как на фоне сопутствующего СД 2 типа, так и без СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения одномоментного, проспективного, наблюдательного исследования по оценке частоты развития и выраженности глюкозурии у больных ХСН на фоне применения иНГЛТ2 были отобраны пациенты, находившиеся в отделении кардиологии ГБУЗ ГКБ им. В.П. Демихова ДЗ г. Москвы. Всего в исследование было включено 230 пациентов, которым были назначены иНГЛТ2 и проведен весь комплекс лабораторно-инструментальных обследований, предусмотренный стандартом оказания медицинской помощи больным МЗ РФ при ХСН. Критериями отбора в исследование были: подтвержденный диагноз «ХСН» и назначение препаратов из группы иНГЛТ2.

Всем пациентам, включенным в анализ, проводилась оценка параметров углеводного обмена глюкозы крови натощак. Параметры липидного обмена оценивались по уровню холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и триглицеридов (ТГ). Проводился физикальный осмотр, оценка антропометрических данных пациентов (индекс массы тела (ИМТ)), выполнялся расчет скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) по формуле CKD-EPI. Определялся показатель NTproBNP. Всем пациентам с установленным диагнозом «ХСН» на момент госпитализации в стационар была инициирована терапия ингибиторами НГЛТ2 и через 7 дней приема препарата производился контроль общего анализа мочи на предмет оценки глюкозурии. Таким образом, в анализ работы вошли пациенты с подтвержденным диагнозом «ХСН», получавшие иНГЛТ2, которые были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующего СД2. В 1-ю группу вошли пациенты с ХСН и установленным диагнозом «СД2» (n = 89), во 2-ю группу – пациенты, которым диагностировали ХСН, но без нарушения углеводного обмена (n = 141).

Систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов проводились в программе Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с помощью Jamovi и IBM SPSS Statistics 23 (IBM, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

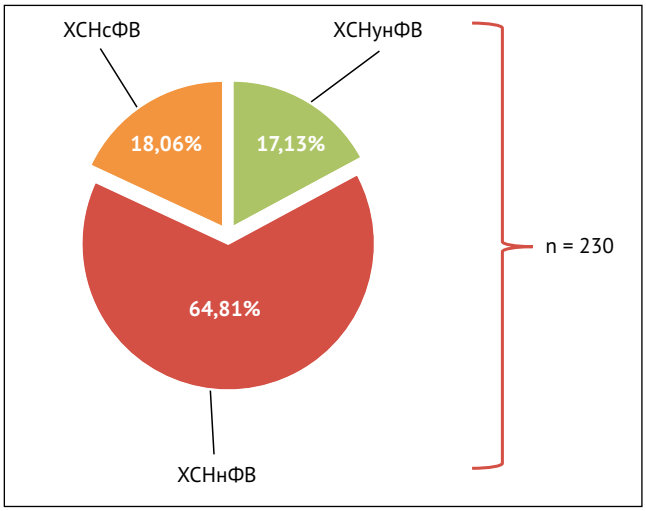
Общее количество пациентов, включенных в анализ, составило 230 пациентов с ХСН, госпитализированных в отделение кардиологии, из которых 48% (110) мужчин и 52% (120) женщин. Средний возраст равнялся 74 [66; 83] годам. При анализе антропометрических данных медиана ИМТ составила 29 [25; 35,5] кг/м^2, ожирение имели 48,15%. Пациенты характеризовались нарушением показателей липидного метаболизма. Так, медиана ХС ЛНП составила 2,1 [1,5; 2,8] ммоль/л, ХС ЛВП – 1,15 [0,8; 1,3] ммоль/л и ТГ – 1,1 [0,8; 1,5] ммоль/л (*табл. 1*)] года. Медиана ФВ левого желудочка составила 36 [29; 44] %, NTproBNP – 1019 [423; 2355] пг/мл. Преобладающее количество имели ХСНнФВ (64,81%), у 17,13% наблюдалась ХСНунФВ и 18,06% имели ХСНсФВ (*рис. 1*).

В структуре коморбидности пациентов с ХСН стационарного звена самым частым сопутствующим состоянием была АГ (100%), отмечалась высокая частота АССЗ, в частности перенесенного ИМ (52,17%), ОНМК регистрировалось у 16,50%, стенокардия напряжения и ЗАНК – у 8,26% пациентов. Обращает на себя внимание, что у пациентов с ХСН чрезвычайно часто диагностировалась ХБП,

● ***Таблица 1.*** Общая характеристика пациентов с ХСН, получавших иНГЛТ2 и проходивших стационарное лечение в отделении кардиологии ГБУЗ ГКБ им. В.П. Демихова ДЗ г. Москвы
● ***Table 1.*** General characteristics of patients with CHF receiving SGLT2 inhibitors and undergoing Inpatient Treatment at the Cardiology Department of the V.P. Demikhov State Clinical Hospital of the Moscow City Health Department

Название	Признак
Общее число от всех	230
Мужчины	47,83% (110 из 230)
Женщины	52,17% (120 из 230)
Возраст, лет	74 [66; 83]
ИМТ, кг/м^2	29 [25; 35,5]
ХС ЛПН, ммоль/л	2,1 [1,5; 2,8]
ХС ЛВП, ммоль/л	1,15 [0,8; 1,3]
ТГ, ммоль/л	1,1 [0,8; 1,5]
ФВ левого желудочка, %	36 [29; 44]
NTproBNP, пг/мл	1019 [423; 2355]

● ***Рисунок 1.*** Распространенность фенотипов ХСН у пациентов, получавших иНГЛТ2 и проходивших стационарное лечение в отделении кардиологии
● ***Figure 1.*** Prevalence of CHF phenotypes in patients treated with SGLT2 inhibitors and hospitalized in the cardiology department



которая наблюдалась у 65,22% участников, из которых стадию С3а имели 48%, стадию С3б – 34% и у 18% регистрировалась стадия С4 (*рис. 2*). Среди включенных в анализ пациентов с ХСН 38,7% имели сопутствующий СД2. Дополнительного обследования на предмет преддиабета таким пациентам не проводилось.

Все включенные в анализ пациенты получали комплексную медикаментозную терапию ХСН: иНГЛТ2 (100%), блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (49,13%)/сакубитрил/валсартан (50,87%), β-блокаторы получали 83,91%, блокаторы кальциевых каналов – 10%, антагонисты минералокортикоидных рецепторов – 88,7%, петлевые диуретики – 86,09%, антикоагулянты – 70,87% человек. Статины применяли 74,35% пациентов. Однако с учетом фенотипа ХСН квадротерапию (ИАПФ/БРА/сакубитрил/валсартан + АРМК + бета-блокаторы + иНГЛТ2) получали только 21,7%.

Среди пациентов с ХСН и СД2 метформин получали 31,46%, инкретиновую терапию – 13,49% (ингибиторы ДПП 4 – 11,24%, агонисты рецепторов ГПП1 – 2,25%), препараты сульфонилмочевины – 16,85%. Инсулинотерапию в базис-болюсном режиме применяли 13,48%, сочетание базального инсулина с сахароснижающими препаратами – 5,62%.

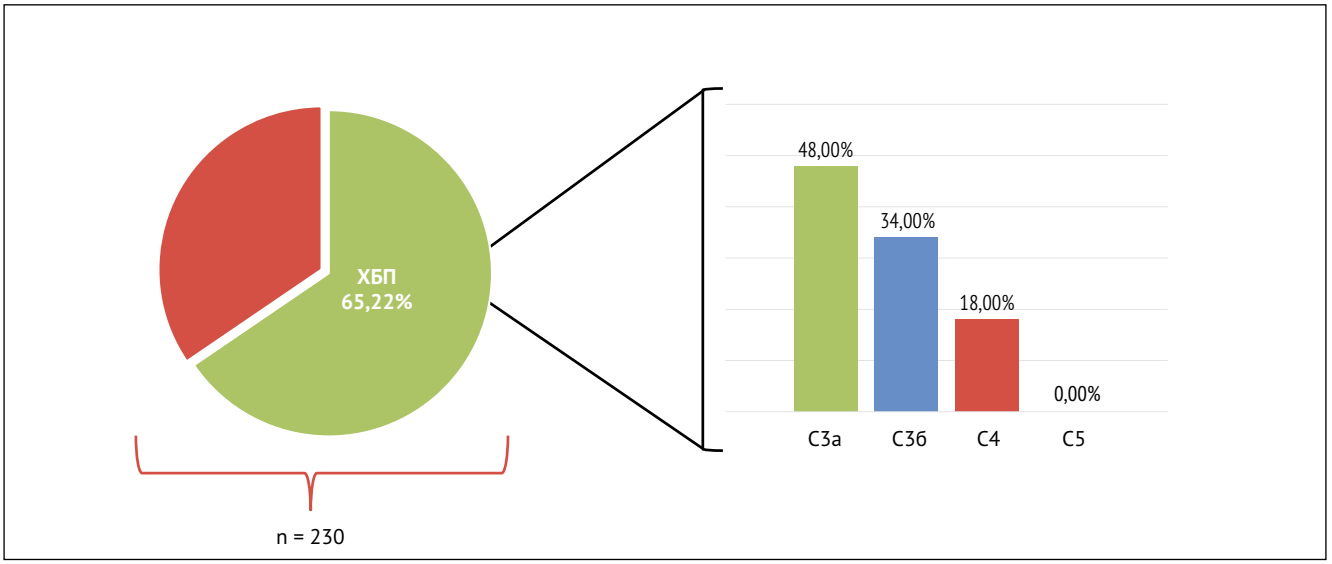
Для оценки частоты развития и выраженности глюкозурии у пациентов с ХСН, получающих иНГЛТ2, все пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующего СД2. Сравнительный анализ клинических характеристик пациентов с ХСН в группах сравнения показал, что пациенты были сопоставимы по возрасту и полу, однако в 1-й группе пациентов с ХСН и СД2 достоверно выше были показатели уровней ТГ и ИМТ: медиана ТГ соответствовала 1,3 [1; 1,7] ммоль/л, ИМТ была равна 31 [28; 38,5] кг/м^2, а ожирение различной тяжести имели 58,49%, что указывает на более значимую роль ожирения и липотоксичности в развитии коморбидных состояний у этих пациентов (*табл. 2*). По уровню фракций ХС ЛПН, ХС ЛВП достоверной разницы между группами выявлено не было. Глюкоза крови натощак в 1-й группе была равна 7,0 [6,0; 8,5] ммоль/л, а во 2-й группе – 5,5 [4,8;6,3] ммоль/л ($p < 0,001$). Следует отметить, что в обеих группах преобладала ХСНнФВ: в 1-й группе у 49,44% больных, во 2-й группе у 72,18% пациентов. Обращает на себя внимание, что у 50,56% больных с ХСН и сопутствующим СД 2 типа ФВ левого желудочка была выше 40%. Полученные данные, по-видимому, указывают на более частую метаболическую этиологию ХСН при СД2, чем в группе сравнения. Была отмечена статистически значимая разница между показателями ФВ левого желудочка пациентов, включенных в 1-ю и 2-ю группы сравнения: медиана ФВ в 1-й группе составила 39 [32; 51] %, 2-й группе – 35 [26; 40] % ($p < 0,001$) (*рис. 3*). По уровню NTproBNP статистической разницы между группами выявлено не было ($p > 0,05$).

В структуре коморбидной патологии все пациенты независимо от наличия СД2 имели высокую распространенность АССЗ и нарушений ритма сердца по типу фибрилляции предсердий без статистической значимой разницы между группами. Первой по частоте встречаемости была ФП, которая наблюдалась у 68,09% участников из 1-й группы и 62,92% из 2-й группы ($p > 0,05$). Отмечалась высокая частота перенесенного ИМ (1-я группа 50,56%, 2-я группа 53,19% ($p > 0,05$)). ОНМК регистрировалось у 14,61% пациентов с СД и ХСН, у 17,73% пациентов с ХСН без СД2 ($p > 0,05$), на ЗАНК приходилось 12,36% и 5,67% ($p > 0,05$) и стенокардию имели 11,24% пациентов 1-й группы и 6,38% из 2-й группы ($p > 0,05$) (*рис. 4*).

Распространенность ХБП была сопоставима среди пациентов с ХСН вне зависимости от наличия или отсутствия СД2 и в 1-й группе составила 68,41%, во 2-й группе пациентов – 63,83% ($p > 0,05$) (*рис. 5*). Не было статистической разницы между пациентами сравниваемых групп по выраженности нарушений почечной функции. Стадию С3а

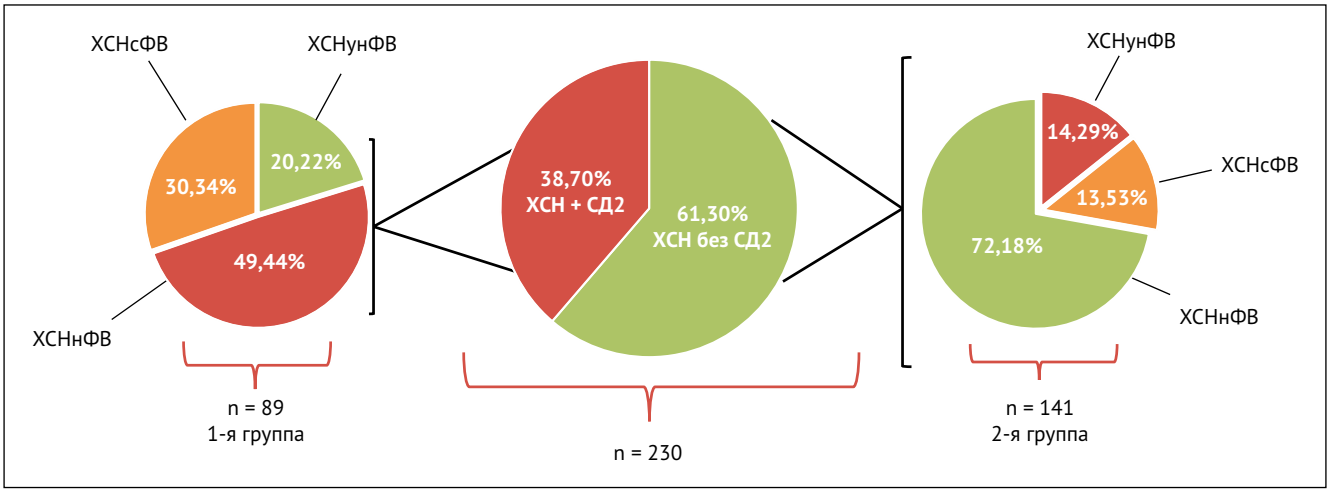
Рисунок 2. Распространенность и стадии ХБП у пациентов с ХСН, получавших иНГЛТ2 и проходивших стационарное лечение в отделении кардиологии

Figure 2. Prevalence and stages of CHF in patients with CHF treated with SGLT2 inhibitors and hospitalized in the cardiology department



● ***Рисунок 3.*** Распространенность фенотипов ХСН в 1-й и 2-й группах, получавших иНГЛТ2 и проходивших стационарное лечение в отделении кардиологии

● ***Figure 3.*** Prevalenceof CHF phenotypes in groups 1 and 2 in which patients received SGLT2 inhibitors and undergoing treatment in the hospital in cardiology department



● ***Таблица 2.*** Общая характеристика пациентов с ХСН, стратифицированных на 2 группы в зависимости от наличия СД2, получавших иНГЛТ2 и проходивших стационарное лечение в отделении кардиологии

● ***Table 2.*** General characteristics of patients with CHF, stratified into 2 groups depending on the presence of DM2, receiving SGLT2 inhibitors and inpatient treatment in the cardiology department

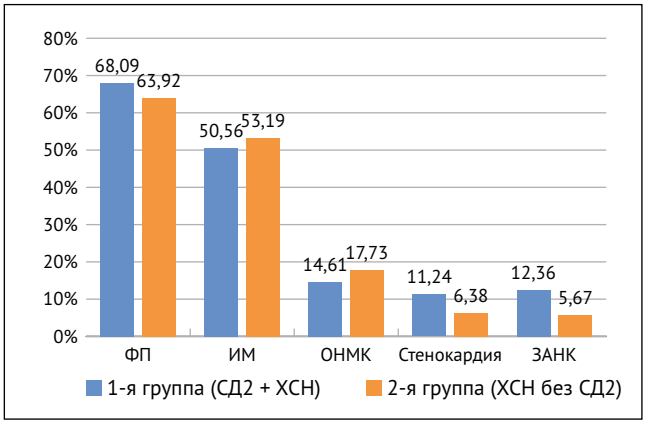
Признак	1-я группа ХСН + СД 2 типа	2-я группа ХСН без СД	p
Общее число от всех	38,7% (89 из 230)	61,3% (141 из 230)	
Мужчины	46,07% (41 из 89)	56,03% (79 из 141)	>0,05
Женщины	53,93% (48 из 89)	43,97% 62 из 141	>0,05
Возраст, лет	74 [67; 79]	75 [66; 84]	>0,05
ИМТ, кг/ м^2	31 [28; 38,5]	28 [24; 32]	0,002
ТГ, ммоль/л	1,3[1; 1,7]	0.9 [0,75; 1,0]	0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	2,1 [1,5; 2,6]	2,12 [1,67; 2,9]	>0,05
ХС ЛВП, ммоль/л	1,0 [0,85; 1,5]	1,15 [0,8; 1,45]	>0,05
Глюкоза натощак, ммоль/л	7,0 [6,0; 8,5]	5,5 [4,8; 6,3]	0,001
Глюкозурия, ммоль/л	**52,27% (46 из 88)**	**31,16% (43 из 138)**	**0,002**
рСКФ, мл/мин/1,73 м^2	49 [36; 64]	52 [40; 64]	>0,05
ФВ ЛЖ (%)	39 [32; 51]	35 [26; 40]	0,001
NTproBNP, пг/мл	932 [261; 1756]	1191 [442; 2708]	>0,05

и С3б имели в 1-й группе 28,09% и 25,84% больных, во 2-й группе – 33,33% и 19,86% соответственно. Продвинутые стадии ХБП в 1-й группе имели место в 13,48% случаев и в 10,64% во 2-й группе.

Анализируя частоту встречаемости и тяжесть глюкозурии, было установлено, что независимо от наличия или

● ***Рисунок 4.*** Распространенность коморбидной патологии у пациентов с ХСН, стратифицированных на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия СД2, получавших иНГЛТ2 и проходивших стационарное лечение в отделении кардиологии

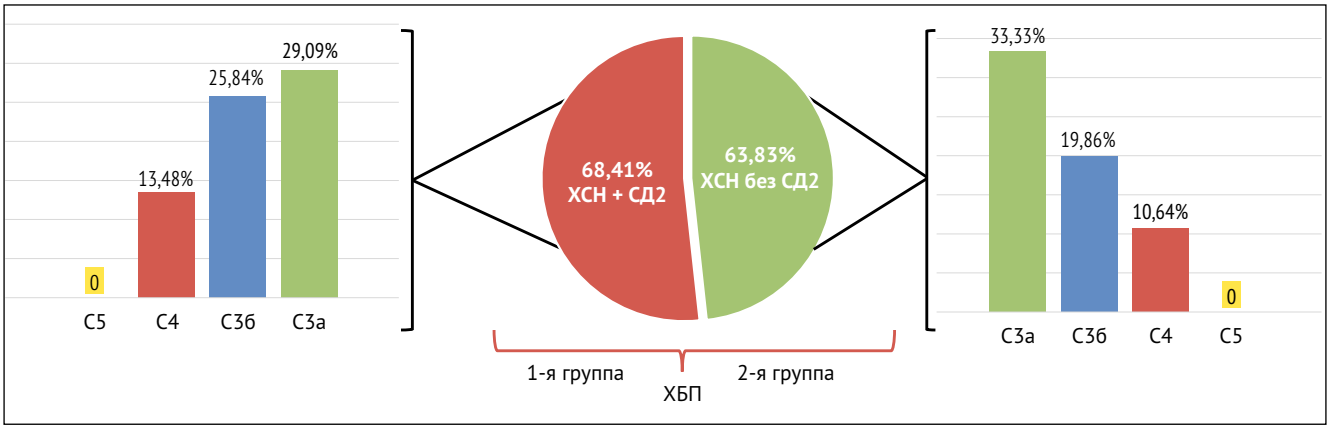
● ***Figure 4.*** Prevalence of comorbid pathology in patients with CHF, stratified into 2 groups depending on the presence or absence of DM2, receiving SGLT2 inhibitors and undergoing hospital treatment in the cardiology department



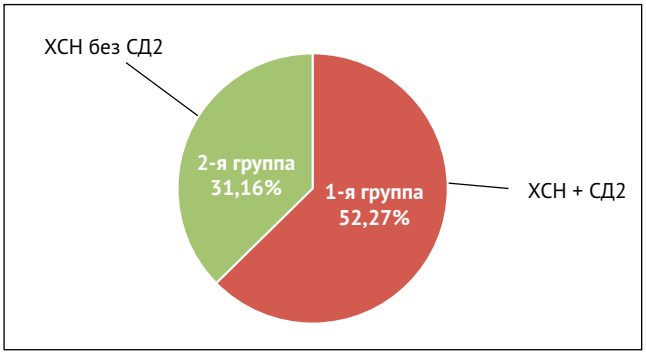
отсутствия СД2 у пациентов с ХСН наблюдалась глюкозурия на фоне приема ингибиторов НГЛТ 2 типа (*рис. 6*). В 1-й группе пациентов с ХСН и СД2 глюкозурия выявлялась значительно чаще и была зарегистрирована у 52,27%, в то время как во 2-й группе пациентов – у 31,16% ($p < 0,002$). При этом медиана глюкозы крови натощак в 1-й группе составила 7,0 [6,0; 8,5] ммоль/л и 5,5 [4,8; 6,3] ммоль/л во 2-й группе ($p < 0,001$). Оценивая выраженность глюкозурии в обеих группах пациентов с ХСН, мы установили, что у пациентов с ХСН и СД2 медиана глюкозурии была равна 44 [14; 55] ммоль/л, в группе ХСН без СД2 – 28 [9,5; 55] ммоль/л, однако различия между группами не достигли статистической значимости.

Далее с целью выявления факторов, ассоциированных с повышением глюкозы в моче на фоне применения ингибиторов НГЛТ2, нами был проведен корреляционный

● ***Рисунок 5.*** Распространенность ХБП у пациентов с ХСН в 1-й и 2-й группах, получавших иНГЛТ2 и проходивших стационарное лечение в отделении кардиологии
● ***Figure 5.*** Prevalence of CKD in patients with CHF in groups 1 and 2 treated with SGLT2 inhibitors and undergoing hospital treatment in the cardiology department



● ***Рисунок 6.*** Распространенность глюкозурии у пациентов с ХСН в 1-й и 2-й группах, получавших иНГЛТ2 и проходивших стационарное лечение в отделении кардиологии
● ***Figure 6.*** Prevalence of glucosuria in patients with CHF in groups 1 and 2 treated with SGLT2 inhibitors and undergoing hospital treatment in the cardiology department



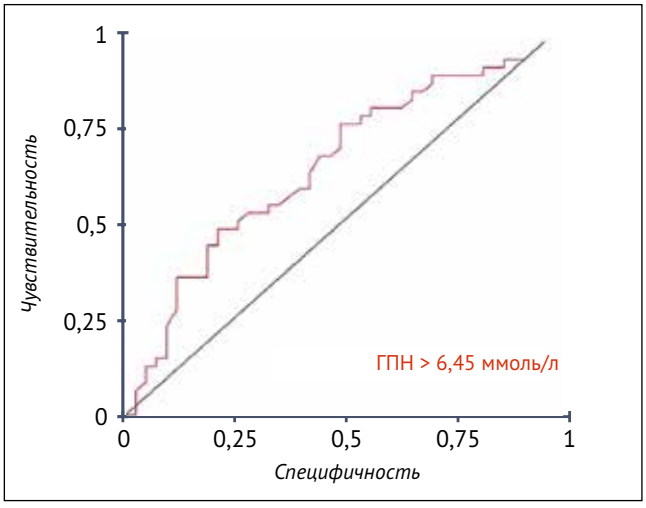
анализ, позволивший выявить положительную корреляцию между глюкозурией и глюкозой плазмы крови натощак (rho = 0,013, p < 0,026) только у пациентов с СД2 и ХСН, в то время как у пациентов без нарушений углеводного обмена такой взаимосвязи установлено не было (p > 0,05).

Более того, не было обнаружено значимой корреляции глюкозурии с рСКФ (p > 0,05), ИМТ (p > 0,05), ХС ЛНП (p > 0,05), ФВ ЛЖ (p > 0,05) и концентрацией NTproBNP (p > 0,05) как у пациентов с СД2, так и без.

С целью выявления порогового значения гликемии у пациентов с СД2 и ХСН, ассоциированного с развитием глюкозурии, был проведен ROC-анализ с определением чувствительности и специфичности. Пороговое значение гликемии натощак в точке cuf-off составило 6,45 ммоль/л, предопределяя развитие глюкозурии у пациентов с ХСН и СД2. Чувствительность и специфичность метода составили 72,7% и 51,3% соответственно (*рис. 7*). Согласно анализу, площадь под кривой, соответствующая взаимосвязи ГПН и глюкозурии, составила 0,670 ± 0,061 с 95% ДИ (0,55–0,78), p < 0,021.

Принимая во внимание, что, помимо взаимосвязи с уровнями гликемии, развитие «феномена глюкозурии» в клинических и экспериментальных исследованиях

● ***Рисунок 7.*** Результаты ROC-анализа: пороговый уровень ГПН, ассоциированный с развитием глюкозурии у пациентов с СД2 и ХСН
● ***Figure 7.*** Results of ROC analysis: threshold level of FPG associated with the development of glucosuria in patients with DM2 and CHF



коррелировало со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и развитием ХБП, мы проанализировали выраженность глюкозурии у пациентов с ХСН и ХБП в 1-й и 2-й группах сравнения. С этой целью среди пациентов обеих групп были выделены лица с сопутствующей ХБП: в 1-й группе с ХСН, СД2 и ХБП n = 60; во 2-й группе среди пациентов с ХСН, ХБП и без СД2 n = 90. Обращает на себя внимание, что пациенты 2-й группы были более возрастные, средний возраст которых составил 82 [72; 86] года (p < 0,008) по сравнению с пациентами 1-й: 75,1 + 8,92 года (*табл. 3*). Кроме того, пациенты 2-й группы имели более низкие значения ИМТ, медиана которой составила 25,5 [23; 31] кг/м^2 (p < 0,001), и достоверно более низкие показатели уровней ТГ: 1,0 [0,7; 1,3] ммоль/л против 1,25 [1; 1,6] ммоль/л (p < 0,004). По параметрам липидного профиля группы были сопоставимы, не имели достоверных различий по уровням ХС ЛНП и ХС ЛВП группы (p > 0,05). По средним показателям ФВ левого желудочка, уровней

NTproBNP и рСКФ между группами сравнения достоверных различий выявлено не было. Проявления глюкозурии были по-прежнему более частыми у пациентов с сопутствующим СД2 и встречались у 50% (30 из 60) больных, в то время как у лиц с ХСН, ХБП и без нарушений углеводного обмена в 2 раза реже – у 24,44% (22 из 90) пациентов (p < 0,001).

Таким образом, наличие ХБП у пациентов с ХСН, получавших терапию иНГЛТ2, приводило к развитию глюкозурии в 50% случаев у пациентов с сопутствующим СД2, а у пациентов без СД – только в 24,44%. Медиана глюкозурии в 1-й группе составила 55 [5,5; 55] ммоль/л, во 2-й группе – 28 [14; 55] ммоль/л (p < 0,004). В ходе корреляционного анализа по поиску предикторов развития глюкозурии выявлена статистически достоверная корреляция между глюкозой плазмы натощак и глюкозурией только в группе пациентов с ХСН, имевших СД2 в сочетании с ХБП (rho = 0,641, p < 0,001).

Результаты корреляционного анализа не показали статистически значимой взаимосвязи глюкозурии с рСКФ (rho = 0,114, p = 0,186), метаболическими факторами, включая ИМТ (p > 0,05), ХС ЛНП (p > 0,05), а также с ФВ ЛЖ (p > 0,05) и N-концевым фрагментом мозгового натрийуретического пептида (p > 0,05) в обеих группах.

С целью выявления порогового значения гликемии у пациентов с СД2, ХСН и ХБП, ассоциированного с развитием глюкозурии, был проведен дополнительный ROC-анализ с определением чувствительности и специфичности. В результате ROC-анализа был установлен пороговый уровень глюкозы крови, натощак ассоциированный с глюкозурией у пациентов с ХСН, СД2 и ХБП, который в точке cuf-off составил 6,55 ммоль/л. Чувствительность и специфичность метода составили 71,4% и 49,3% соответственно (*рис. 8*). Согласно анализу, площадь под кривой, соответствующей взаимосвязи ГПН и глюкозурии у пациентов с СД2 и кардиоренальным синдромом, составила 0,655 ± 0,073 с 95% ДИ (0,51–0,79), p < 0,04.

Таким образом, полученные данные показывают, что развитие глюкозурии коррелирует с уровнем глюкозы плазмы натощак только у пациентов с ХСН и сопутствующим СД2. Наличие ХБП у таких пациентов приводило к увеличению порогового значения глюкозы плазмы натощак, ассоциированной с глюкозурией. Другими словами, для развития глюкозурии при снижении рСКФ у пациентов с СД2 требовался более высокий уровень гликемии – с 6,45 ммоль/л до 6,55 ммоль/л. Примечательно, что в отношении пациентов с ХСН без СД2 в нашем исследовании предикторов развития глюкозурии установить не удалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным экспериментальных исследований, почечная глюкозурия может проявляться в разной степени – от нескольких граммов до более чем 100 граммов глюкозы в день. Легкая форма глюкозурии известна уже несколько десятилетий (мутация в гене SLC5A2), встречается относительно часто и, как правило, наследуется по аутосомно-доминантному типу. По данным эпидемиологических работ, наличие глюкозы в моче у пациентов с мутациями

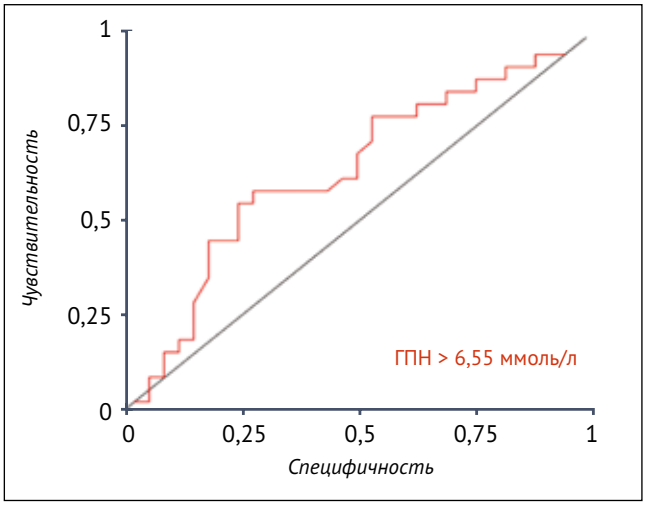
● ***Таблица 3.*** Общая характеристика пациентов с ХСН и ХБП, получавших иНГЛТ2 в зависимости от наличия или отсутствия СД2, проходивших стационарное лечение в отделении кардиологии

● ***Table 3.*** General characteristics of patients with CHF and CKD treated with SGLT2 inhibitors depending on the presence or absence of DM2, hospital treatment in the cardiology department

Признак	1-я группа ХСН + СД2 + ХБП	2-я группа ХСН + ХБП	p
Общее число от всех	40% (60 из 150)	60% (90 из 150)	
Мужчины	48,33% (29 из 60)	50% (45 из 90)	>0,05
Женщины	51,67% (31 из 60)	50% (45 из 90)	>0,05
Возраст, лет	75,1 ± 8,92 [72,8–77,4]	82 [72; 86]	0,008
ИМТ кг/м^2	33,4 ± 7,42 (27,8–38,9)	25,5 [23; 31]	0,001
ТГ, ммоль/л	1,25 [1; 1,6]	1,0 [0,7; 1,3]	0,004
ХС ЛНП, ммоль/л	2,11 ± 0,73 (1,83–2,39)	2 [1,7; 3,0]	>0,05
ХС ЛВП, ммомь/л	1,16 ± 0,31 (1,02; 1,3)	1,15 ± 0,37 [1,0; 1,3]	>0,05
Глюкоза натощак, ммоль/л	7,35 ± 2,78 (5,7–8,9)	5,5 [5,0; 6,3]	0,001
Глюкозурия, ммоль/л	50% (30 из 60)	24,44% (22 из 90)	**0,001**
рСКФ, мл/мин/1,73 м^2	40,3 ± 11,5 (37,3–43,2)	45 [35; 50]	>0,05
ФВ левого желудочка (%)	45,8 ± 15,9 (39–52,7)	38 [32; 48]	>0,05
NTproBNP, пг/мг	1105 [575; 2129]	1231 [440; 2940]	>0,05

● ***Рисунок 8.*** Результаты ROC-анализа: пороговый уровень ГПН, ассоциированный с развитием глюкозурии у пациентов с ХСН, СД2 и ХБП

● ***Figure 8.*** Results of ROC analysis: threshold level of FPG associated with the development of glucosuria in patients with CHF, DM2 and CKD



в различных генах не ассоциируется с негативными последствиями и ухудшением долгосрочного прогноза и считается благоприятной. В связи с этим терапия, направленная на блокирование транспортеров НГЛТ на уровне почек у пациентов с СД, представлялась интересной. Клинические исследования показали, что индуцированная ингибиторами НГЛТ2 глюкозурия не только оказывает влияние на уровень HbA1c, но также снижает массу тела, АД, улучшает функцию β-клеток и чувствительность мышечной ткани к инсулину. При этом механизм действия этих препаратов является инсулиннезависимым, что обуславливает низкий риск гипогликемии. Кроме того, по данным экспериментальных исследований было установлено, что ингибирование НГЛТ2 вызывает значительное увеличение эндогенной продукции глюкозы у здоровых людей, что мгновенно нейтрализует эффект гипогликемии. Этот связано с тем, что белок НГЛТ2 экспрессируется на α-клетках поджелудочной железы, и его ингибирование приводит к усилению секреции глюкагона, что, в свою очередь, стимулирует глюконеогенез [25].

В рамках одномоментного, проспективного, наблюдательного исследования мы провели оценку частоты развития и выраженности глюкозурии у 230 пациентов с ХСН, получающих иНГЛТ2, находившихся в отделении кардиологии ГБУЗ ГКБ им. В.П. Демихова ДЗ г. Москвы, 38,7% из которых имели сопутствующий СД2. В ходе данного исследования мы установили развитие глюкозурии у 31,16% пациентов с ХСН, не имеющих нарушений углеводного обмена, на фоне приема препаратов из группы ингибиторов НГЛТ2 и у 52,27% у больных с ХСН и СД2. При этом не было выявлено статистически достоверной разницы между группами в отношении выраженности глюкозурии, что может быть связано с различным «почечным порогом» глюкозы у этих пациентов и отсутствием данных по уровням постпрандиальной гликемии.

Известно, что при СД увеличивается экспрессия НГЛТ1 и НГЛТ2, что позволяет предотвратить потерю глюкозы с мочой в условиях гипергликемии [26]. Согласно данным, полученным в ходе настоящего исследования, нам не удалось выявить статистически значимые предикторы, ассоциированные с выраженностью глюкозурии у пациентов с ХСН без нарушения углеводного обмена. В ходе корреляционного анализа была выявлена положительная корреляция с глюкозой плазмы натощак только у пациентов с СД 2 типа и определено пороговое значение гликемии натощак, ассоциированное с глюкозурией, только у пациентов с СД2 и сопутствующими ХСН и ХБП. Пороговое значение у пациентов с СД2 и ХСН составило 6,45 ммоль/л, при наличии почечной дисфункции этот порог был выше и составил 6,55 ммоль/л. При этом глюкозурия была более выраженной у пациентов с СД2 и сочетанием ХСН и ХБП. Тем не менее корреляционный анализ не показал взаимосвязи между выраженностью глюкозурии и рСКФ. Следует также указать, что ограничением настоящего исследования являлось отсутствие других параметров углеводного обмена (HbA1c, ППГ, ВГ), которые позволили бы более подробно проанализировать вклад этих показателей в развитие глюкозурии на фоне ингибиторов НГЛТ2.

Стоит отметить, что отсутствуют работы, посвященные механизмам развития и прогностической значимости глюкозурии у пациентов с ХСН на фоне ингибиторов НГЛТ2. Все имеющиеся клинические исследования были проведены с участием здоровых людей, пациентов с СД2 и/или ХБП. Это, вероятно, связано с тем, что представители этого класса были в первую очередь разработаны как сахароснижающие, механизм действия которых реализуется через реабсорбцию глюкозы в проксимальных канальцах почек.

Есть работы, посвященные прогностической ценности глюкозурии в моче у пациентов с ХБП. Например, C.C. Hung et al. (n = 977, из которых 769 имели ХБП стадии С4–5, 145 пациентов имели ХБП без СД, 63 пациента не имели ХБП и СД) оценивали частоту глюкозурии и экскреции различных электролитов, а также значимость глюкозурии в отношении почечных и СС-рисков у пациентов с ХБП недиабетического генеза. Результаты исследования продемонстрировали высокую частоту глюкозурии, которая положительно коррелировала с тяжестью почечной дисфункции: фракционная экскреция глюкозы > 4% составила 3,4%, 6,3% и 62,5% при ХБП 3, 4 и 5 стадии соответственно. У пациентов с глюкозурией наблюдались более высокие показатели экскреции натрия, калия, мочевой кислоты, а также повышенное содержание белка в моче и соотношение А/креатинина. Тем не менее результаты работы показали, что глюкозурия у пациентов с недиабетической ХБП 5 стадии связана со сниженным риском развития терминальной стадии почечной недостаточности на 23% (0,77; ДИ = 0,62–0,97; p = 0,024) и прогрессированием почечной дисфункции на 37% (0,63; ДИ = 0,43–0,95; p = 0,032) по сравнению с участниками, у которых не была выявлена глюкоза в моче. Однако не была выявлена взаимосвязь глюкозурии с развитием СС-катастроф у участников исследования. Авторы исследования предположили, что глюкозурия у пациентов с недиабетической ХБП связана с проксимальной тубулопатией, а не только с нарушением функции транспортных белков НГЛТ2 [27].

В другом исследовании S. Gong и et al. было выделено 2 фенотипа СД2 с различной экскрецией глюкозы с мочой. В работу было включено 2044 пациента, из которых 64 участника имели почечную глюкозурию и 58 человек с низкой экскрецией глюкозы с мочой. Кроме того, пациентов с почечной глюкозурией обследовали на предмет наличия мутации в генах SLC5A2 и HNF1A. Согласно результатам исследования, участники с высокой глюкозурией чаще были мужчинами, моложе по возрасту, имели более низкий ИМТ, окружность талии (у женщин) и значения HOMA-IR, а также артериальное давление по сравнению с участниками, у которых наблюдалась низкая экскреция глюкозы с мочой [28].

Одной из последних работ, в которой оценивали глюкозурию у пациентов с СД2 как предиктора развития кардиоренальных осложнений, был post-hoc анализ исследования CREDENCE (канаглифлозин). В исследование было включено 4401 человек с СД2 и ХБП (рСКФ 30–90 мл/мин/1,73 м^2) и альбуминурией (>300 до

⩽5000 мг/г). Пациенты были разделены на группы в зависимости от уровня глюкозурии на фоне лечения. Проводился анализ связи степени глюкозурии с риском развития первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт), госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и почечных исходов. Лечение иНГЛТ2 приводило к значительному увеличению фракционной экскреции глюкозы с мочой по сравнению с плацебо. Пациенты, имевшие наиболее высокий уровень глюкозурии на фоне терапии иНГЛТ2, демонстрировали наибольшее снижение риска развития первичной комбинированной конечной точки на 58% (ОР 0,42, 95% ДИ 0,30–0,61), госпитализаций по поводу СН на 55% (ОР 0,45, 95% ДИ 0,27–0,73) и смерти по любой причине на 44% (ОР 0,56, 95% ДИ 0,39–0,80) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Аналогичные закономерности наблюдались в отношении почечных исходов [28]. Таким образом, высокая глюкозурия у пациентов с СД2 была связана с более благоприятным долгосрочным прогнозом у этих пациентов в отношении риска развития СС-катастроф и прогрессирования ХБП.

Таким образом, среди пациентов с ХСН, получающих терапию ингибиторами НГЛТ2, «феномен глюкозурии» развивался у каждого третьего пациента, не имевшего явных нарушений углеводного обмена, и у каждого второго, страдавшего СД2. Полученные данные свидетельствуют, что глюкозурический эффект иНГЛТ2 не является обязательным событием даже для пациентов с СД 2 типа, что может влиять на частоту побочных событий в широкой клинической практике. А кардиопротективные преимущества иНГЛТ2 могут быть обусловлены другими механизмами, не связанными с экскрецией глюкозы, которая, согласно последним исследованиям, рассматривается как суррогатный предиктор благоприятного прогноза в отношении ССЗ и почечных исходов. Тем не менее для определения кардиопротективных механизмов иНГЛТ2 и прогностической ценности медикаментозной глюкозурии требуются дополнительные клинические и экспериментальные исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Почки здорового человека с нормальной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ, ~180 л/день) и уровнем глюкозы в крови (~5,5 ммоль/л) ежедневно фильтруют ~160–180 г глюкозы, которая с первичной мочой поступает в канальцы, а затем реабсорбируется. При этом здоровая канальцевая система за счет работы НГЛТ1 и НГЛТ2 реабсорбирует более 99% отфильтрованной глюкозы в эугликемических условиях на уровне проксимального канальца нефрона. При СД иНГЛТ2 обеспечивают снижение уровня реабсорбции глюкозы на 30–50%, что приводит к снижению уровня глюкозы в крови и возникновению глюкозурии и осмотического диуреза. Важно отметить, что с мочой может выводиться около 60–90 г глюкозы/в сутки, снижая при этом уровень HbA1c в среднем на 0,8–0,9%, способствуя снижению массы тела, уровня АД, уменьшению интерстициальной жидкости, демонстрируя дюжину других экстрагликемических эффектов. Высокая глюкозурия у пациентов как с СД2, так и без нарушения углеводного обмена была связана с более благоприятным долгосрочным прогнозом у этих пациентов в отношении риска развития СС-катастроф и прогрессирования ХБП. Тем не менее вопрос механизма и прогностической роли глюкозурии у пациентов на фоне иНГЛТ 2 типа требует дальнейшего изучения.

Поступила / Received 10.09.2024
Поступила после рецензирования / Revised 25.09.2024
Принята в печать / Accepted 27.09.2024

Список литературы / References

1. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, Neeland IJ, Tuttle KR, Khan SS et al.; American Heart Association. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;148(20):1606–1635. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001184.
2. Thomas G, Sehgal AR, Kashyap SR, Srinivas TR, Kirwan JP, Navaneethan SD. Metabolic syndrome and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(10):2364–2373. https://doi.org/10.2215/CJN.02180311.
3. Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *Int J Med Sci*. 2014;11(11):1185–1200. https://doi.org/10.7150/ijms.10001.
4. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Mol Metab*. 2021;46:101102. https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101102.
5. Khunti K, Jabbour S, Cos X, Mudaliar S, Mende C, Bonaca M, Fioretto P. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: Barriers and solutions for improving uptake in routine clinical practice. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(7):1187–1196. https://doi.org/10.1111/dom.14684.
6. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–2128. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720.
7. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Erondu N, Shaw W et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(9):691–704. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30141-4.
8. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644–657. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925.
9. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM et al.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295–2306. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744.
10. Dave CV, Schneeweiss S, Kim D, Fralick M, Tong A, Patorno E. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and the Risk for Severe Urinary Tract Infections: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2019;171(4):248–256. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6989379/.
11. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM et al.; DAPA-HF Committees and Investigators. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail*. 2019;21(5):665–675. https://doi.org/10.1002/ejhf.1432.
12. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2021;143(4):326–336. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7834905/.
13. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451–1461. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038.
14. Peikert A, Martinez FA, Vaduganathan M, Claggett BL, Kulac IJ, Desai AS et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly

Reduced or Preserved Ejection Fraction According to Age: The DELIVER Trial. *Circ Heart Fail.* 2022;15(10):e010080. Available at: https://pure.rug.nl/ws/portalfiles/portal/259654593/CIRCHEARTFAILURE.122.010080.pdf.
15. Bozkurt B, Ahmad T, Alexander KM, Baker WL, Bosak K, Breathett K et al. Writing Committee Members. Heart Failure Epidemiology and Outcomes Statistics: A Report of the Heart Failure Society of America. *J Card Fail.* 2023;29(10):1412–1451. https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2023.07.006.
16. Heidenreich P. Heart failure management guidelines: New recommendations and implementation. *J Cardiol.* 2024;83(2):67–73. https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2023.10.009.
17. Adamo M, Chioncel O, Pagnesi M, Bayes-Genis A, Abdelhamid M, Anker SD et al. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management of chronic right-sided heart failure and tricuspid regurgitation. A clinical consensus statement of the Heart Failure Association (HFA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2024;26(1):18–33. https://doi.org/10.1002/ejhf.3106.
18. Mascolo A, Di Napoli R, Balzano N, Cappetta D, Urbanek K, De Angelis A et al. Safety profile of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: A brief summary. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:1010693. https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1010693.
19. Hummel CS, Lu C, Loo DD, Hirayama BA, Voss AA, Wright EM. Glucose transport by human renal Na+/D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2011;300(1):C14–C21. https://doi.org/10.1152/ajpcell.00388.2010.
20. Hirji I, Andersson SW, Guo Z, Hammar N, Gomez-Caminero A. Incidence of genital infection among patients with type 2 diabetes in the UK General Practice Research Database. *J Diabetes Complications.* 2012;26(6):501–505. https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2012.06.012.
21. Alkabbani W, Zongo A, Minhas-Sandhu JK, Eurich DT, Shah BR, Alsabbagh MW, Gamble JM. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Urinary Tract Infections: A Propensity Score-matched Population-based Cohort Study. *Can J Diabetes.* 2022;46(4):392–403.e13. https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2021.12.005.
22. Komoroski B, Vachharajani N, Boulton D, Kornhauser D, Geraldes M, Li L, Pfister M. Dapagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85(5):520–526. https://doi.org/10.1038/clpt.2008.251.
23. Kasichayanula S, Chang M, Hasegawa M, Liu X, Yamahira N, LaCreta FP et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin, a novel selective inhibitor of sodium-glucose co-transporter type 2, in Japanese subjects without and with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(4):357–365. https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01359.x.
24. Pozzi A, Cirelli C, Merlo A, Rea F, Scangiuzzi C, Tavano E et al. Adverse effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2024;29(1):207–217. https://doi.org/10.1007/s10741-023-10363-w.
25. Wolf P, Fellinger P, Pfleger L, Beiglböck H, Krumpolec P, Barbieri C et al; Gluconeogenesis, But Not Glycogenolysis, Contributes to the Increase in Endogenous Glucose Production by SGLT-2 Inhibition. *Diabetes Care.* 2021;44(2):541–548. https://doi.org/10.2337/dc20-1983.
26. Перепеч НБ, Михайлова ИЕ. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа: успешная погоня за двумя зайцами. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(2S):4534. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4534.
Perepech NB, Mikhailova IE. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors: successful running after two hares. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(2S):4534. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4534.
27. Hung CC, Lin HY, Lee JJ, Lim LM, Chiu YW, Chiang HP et al. Glycosuria and Renal Outcomes in Patients with Nondiabetic Advanced Chronic Kidney Disease. *Sci Rep.* 2016;6:39372. https://doi.org/10.1038/srep39372.
28. Gong S, Guo J, Han X, Li M, Zhou L, Cai X et al. Clinical and Genetic Features of Patients With Type 2 Diabetes and Renal Glycosuria. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(5):1548–1556. https://doi.org/10.1210/jc.2016-2332.
29. Ferrannini E, Solini A, Baldi S, Scozzaro T, Polidori D, Natali A, Hansen MK. Role of Glycosuria in SGLT2 Inhibitor-Induced Cardiorenal Protection: A Mechanistic Analysis of the CREDENCE Trial. *Diabetes.* 2024;73(2):250–259. https://doi.org/10.2337/db23-0448.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Т.Ю. Демидова**
Концепция и дизайн исследования – **Т.Ю. Демидова, М.Я. Измайлова**
Написание текста – **Т.Ю. Демидова, М.Я. Измайлова**
Сбор и обработка материала – **М.Я. Измайлова**
Обзор литературы – **Т.Ю. Демидова, М.Я. Измайлова**
Редактирование **– Т.Ю. Демидова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Tatiana Yu. Demidova**
Study concept and design – **Tatiana Yu. Demidova, Maryam Ya. Izmaylova**
Text development – **Tatiana Yu. Demidova, Maryam Ya. Izmaylova**
Collection and processing of material – **Maryam Ya. Izmaylova**
Literature review – **Tatiana Yu. Demidova, Maryam Ya. Izmaylova**
Editing – **Tatiana Yu. Demidova**

Информация об авторах:

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; t.y.demidova@gmail.com
Измайлова Марьям Ярагиевна, ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; maremizm@gmail.com

Information about the authors:

Tatiana Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; t.y.demidova@gmail.com
Maryam Ya. Izmaylova, Assistant of the Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; maremizm@gmail.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-414

Обзорная статья / Review article

Современные аспекты терапии метаболически ассоциированной жировой болезни печени у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

С.В. Булгакова✉, osteoporosis63@gmail.com, **Ю.А. Долгих, Л.А. Шаронова, О.В. Косарева, Е.В. Тренева, П.Я. Мерзлова, Д.П. Курмаев**

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

Резюме

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП) является на данный момент самым распространенным заболеванием печени. Основными факторами риска ее развития являются нерациональное питание, малоподвижный образ жизни и ожирение. МАЖБП ассоциируется с различными кардиометаболическими состояниями – нарушением липидного обмена, сердечно-сосудистой патологией и нарушениями углеводного обмена. Ассоциация МАЖБП и сахарного диабета (СД) 2-го типа является распространенной среди пациентов, т. к. эти заболевания имеют общее звено патогенеза – инсулинорезистентность. Сочетание этих заболеваний оказывает обоюдное негативное влияние друг на друга и увеличивает риски возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, госпитализаций, а также риски прогрессирования фиброза печени. Поэтому выявление МАЖБП и ее лечение при СД 2-го типа крайне важны для улучшения прогноза пациента. Диагностика МАЖБП включает лабораторные и инструментальные методы исследования. «Золотым стандартом» диагностики считается биопсия печени, но в связи с тем, что данный метод является инвазивным, то он используется редко и только для дифференциальной диагностики МАЖБП с другими патологиями печени. Наиболее доступным инструментальным методом выявления стеатоза печени является ультразвуковое исследование. Лечение МАЖБП в первую очередь предполагает изменение образа жизни (рациональное питание с ограничением простых углеводов и животных жиров, адекватные физические нагрузки) и снижение массы тела. Также определенное положительное влияние на МАЖБП могут оказывать сахароснижающие препараты, применяемые для лечения СД 2-го типа (метформин, пиоглитазон, агонисты глюкагоноподобного пептида-1). Важным компонентом лечения МАЖБП являются также эссенциальные фосфолипиды, которые оказывают мембраностабилизирующий, антиоксидантный и антифибротический эффекты. Ряд отечественных и зарубежных исследований показал высокую эффективность эссенциальных фосфолипидов как в отношении биохимических показателей у пациентов с сочетанием СД 2-го типа и МАЖБП, так и в отношении ультразвуковых признаков, улучшая функцию и структуру печени при МАЖБП, а также замедляя прогрессирование фиброза печени.

Ключевые слова: стеатоз печени, стеатогепатит, метформин, пиоглитазон, агонисты глюкагоноподобного пептида-1, эссенциальные фосфолипиды

Для цитирования: Булгакова СВ, Долгих ЮА, Шаронова ЛА, Косарева ОВ, Тренева ЕВ, Мерзлова ПЯ, Курмаев ДП. Современные аспекты терапии метаболически ассоциированной жировой болезни печени у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет*. 2024;18(16):184–192. https://doi.org/10.21518/ms2024-414.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern aspects of therapy of metabolic associated liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus

Svetlana V. Bulgakova✉, osteoporosis63@gmail.com, **Yulia A. Dolgikh, Lyudmila A. Sharonova, Olga V. Kosareva, Ekaterina V. Treneva, Polina Ya. Merzlova, Dmitriy P. Kurmayev**

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

Abstract

Metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) is currently the most common liver disease. The main risk factors for its development are poor nutrition, sedentary lifestyle and obesity. MAFLD is associated with various cardiometabolic conditions – lipid metabolism disorders, cardiovascular pathology and carbohydrate metabolism disorders. The association of MAFLD and type 2 diabetes mellitus (DM) is common among patients, since these diseases have a common pathogenesis link – insulin resistance. The combination of these diseases has a mutual negative effect on each other and increases the risks of cardiovascular diseases, hospitalizations, as well as the risks of liver fibrosis progression. Therefore, the detection of MAFLD and its treatment in type 2 DM are extremely important to improve the patient's prognosis. Diagnostics of MAFLD includes laboratory and instrumental research methods. The "gold standard" of diagnostics is considered to be liver biopsy, but due to the fact that this method is invasive, it is rarely used and only for differential diagnostics of MAFLD with other liver pathologies. The most accessible instrumental method for detecting liver steatosis is ultrasound. Treatment of MAFLD primarily involves lifestyle changes (rational nutrition with limitation of simple carbohydrates and animal fats, adequate physical activity) and weight loss. Also, hypoglycemic drugs used to treat type 2 diabetes (metformin, pioglitazone, glucagon-like peptide-1 agonists) can have

© Булгакова СВ, Долгих ЮА, Шаронова ЛА, Косарева ОВ, Тренева ЕВ, Мерзлова ПЯ, Курмаев ДП, 2024

a certain positive effect on MAFLD. Essential phospholipids, which have membrane-stabilizing, antioxidant and antifibrotic effects, are also an important component of MAFLD treatment. A number of domestic and foreign studies have shown the high efficiency of Essential Phospholipids both in relation to biochemical parameters in patients with a combination of type 2 diabetes and MAFLD, and in relation to ultrasound signs, improving the function and structure of the liver in MAFLD, as well as slowing the progression of liver fibrosis.

Keywords: liver steatosis, steatohepatitis, metformin, pioglitazone, glucagon-like peptide-1 agonists, essential phospholipids

For citation: Bulgakova SV, Dolgikh YuA, Sharonova LA, Kosareva OV, Treneva EV, Merzlova PYa, Kurmayev DP. Modern aspects of therapy of metabolic associated liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(16):184–192. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-414.

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

ВВЕДЕНИЕ

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП) является наиболее часто встречающейся патологией печени среди населения во всем мире [1]. Частота МАЖБП в России неуклонно возрастает. Так, в исследованиях, в которых набор пациентов производился до 2015 г., обобщенная частота МАЖБП составила 22,409%. При этом в работах с набором пациентов после 2015 г. этот показатель составил 35,874% [2]. Эти данные согласуются с результатами зарубежных метаанализов, которые показывают, что примерно каждый 3–4-й человек в популяции страдает этой патологией [3, 4]. В эпидемиологическом исследовании ЭССЕ-РФ-2 распространенность стеатоза печени, по данным расчета индекса ожирения печени FLI (Fatty Liver Iindex), составила в общей популяции 31,8%. При этом данная патология чаще отмечалась у мужчин – 38,5%, у женщин – 26,6% и значимо увеличивалась с возрастом. Отмечено преобладание стеатоза печени среди жителей сельских регионов [5].

МАЖБП – это состояние, при котором более 5% гепатоцитов аккумулирует жир, что происходит в отсутствие чрезмерного употребления алкоголя и других экзогенных факторов. Это состояние тесно связано с инсулинорезистентностью (ИР), ожирением, повышенным употреблением жирной пищи, нарушениями углеводного обмена и другими факторами. Так, по данным ЭССЕ-РФ-2, высокий индекс ожирения печени FLI у мужчин был связан с низкой двигательной активностью, а у женщин – с курением [5].

Выделяют несколько типов МАЖБП:

- простой стеатоз – доброкачественное состояние, при котором отсутствует воспаление, нет прогрессирования патологического процесса в печени;
- неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), который, помимо стеатоза, характеризуется лобулярным воспалением, баллонной дегенерацией и фиброзом.

Уже на стадии стеатоза МАЖБП является фактором риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются основной причиной смерти у пациентов с МАЖБП [6]. Отмечен повышенный риск как фатальных, так и нефатальных сердечно-сосудистых событий и аритмических осложнений (гипертрофия левого желудочка, склероз аортального клапана и некоторые аритмии) у пациентов с МАЖБП независимо от общих факторов риска ССЗ [7].

НАСГ характеризуется быстрым прогрессированием фиброза [8], а в дальнейшем может приводить к циррозу печени, а также к гепатоцеллюлярному раку (ГЦР). По данным F. Kanwal et al. 2018 г., риск ГЦР был выше у пациентов с МАЖБП на стадии цирроза печени [9]. Кроме того, МАЖБП связана с риском рака и внепеченочной локализации. В отличие от ГЦР повышенный риск внепеченочного рака при МАЖБП не зависит от стадии фиброза печени [10].

МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-ГО ТИПА

СД 2-го типа и МАЖБП – это два патологических состояния, которые являются компонентами метаболического синдрома. Они неразрывно связаны друг с другом и имеют общее основное звено патогенеза – ИР. Сочетание ожирения и СД 2-го типа в 50–100% ассоциируется с наличием МАЖБП или НАСГ [11–13]. Объединенный анализ 1 832 125 пациентов показал, что распространенность МАЖБП и НАСГ при СД 2-го типа составила 65,04% и 31,55% соответственно. У 35,54% лиц с СД 2-го типа и МАЖБП был клинически значимый фиброз, а у 14,95% – прогрессирующий фиброз [14]. При уже имеющемся стеатозе печени нарушения углеводного обмена (СД 2-го типа или преддиабет) выявляются в 34–75% случаев [15].

МАЖБП и СД 2-го типа обоюдно влияют друг на друга. Отмечено, что СД 2-го типа способствует развитию МАЖБП, а нарушение функции β-клеток является предиктором ее развития [16]. В свою очередь, стеатоз печени, особенно в сочетании с воспалением, также предшествует возникновению СД 2-го типа. МАЖБП связана с прогрессирующим ухудшением функции β-клеток поджелудочной железы и повышением риска СД 2-го типа [17]. В связи с этим пациентам с МАЖБП рекомендуется исследование показателей углеводного обмена для выявления СД.

В практике эндокринолога зачастую патологии печени уделяется недостаточно пристальное внимание. Это может приводить к таким последствиям, как развитие более тяжелой формы МАЖБП и ассоциированных с ней состояний, повышение риска госпитализаций, развитие атерогенной дислипидемии и затруднение достижения компенсации показателей углеводного обмена у пациентов с СД 2-го типа [18]. Сочетание СД 2-го типа и МАЖБП увеличивает риск развития сердечно-сосудистых ССЗ на 53%,

цирроза и ГЦР – в 2–2,5 раза [19, 20], а также повышает риск смерти от всех причин даже при легкой МАЖБП [21]. У больных с СД 2-го типа частота кардио- и цереброваскулярных заболеваний, поражения периферических сосудов, а также нефро- и ретинопатии значительно выше при сочетании его с МАЖБП [22]. Кроме того, МАЖБП связана с эндотелиальной дисфункцией у больных СД 2-го типа. Этот риск сопоставим с риском, связанным с артериальной гипертензией, что подчеркивает важность скрининга и лечения МАЖБП у этих пациентов [23].

Наличие СД 2-го типа, особенно недостаточно компенсированного, ухудшает течение МАЖБП и увеличивает риск фиброза и тяжелых форм НАСГ и цирроза печени [15, 24, 25].

ДИАГНОСТИКА МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Учитывая высокую частоту сочетания СД 2-го типа и МАЖБП, стоит проводить активную диагностику патологии печени у всех пациентов с нарушениями углеводного обмена.

Клинические проявления МАЖБП на стадии стеатоза печени могут отсутствовать или быть неспецифичными. Данное заболевание может проявляться астеническим синдромом, диспепсическими явлениями, тупыми болями и/или тяжестью в правом подреберье, возможна гепато- и/или спленомегалия.

Лабораторная диагностика. Лабораторная диагностика включает общеклинические анализы, биохимический анализ крови с определением уровней печеночных трансаминаз (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ)), гаммаглутаминтранспептидазы (ГГТ), билирубина, общего белка, мочевой кислоты, щелочной фосфатазы (ЩФ). Содержание печеночных трансаминаз в крови у пациентов при стеатозе печени в большинстве случаев не превышают границ нормы. На стадии НАСГ уже наблюдается повышение АЛТ и АСТ, что является признаком цитолиза, но они увеличиваются не более чем в 5–7 раз выше верхних границ нормы. Отмечается преобладанием повышения АЛТ по сравнению с АСТ. В случае если АСТ все же выше, чем АЛТ, то соотношение АСТ/АЛТ, как правило, не превышает значение 1,3. Хотя при выраженном фиброзе наблюдается его увеличение. Данный показатель может использоваться при дифференциальной диагностике с алкогольной причиной болезни печени (при алкогольном поражении соотношение АСТ/АЛТ будет выше 2). Стоит отметить, что по данным клинических исследований связь между повышением активности АЛТ и выраженностью воспалительной реакции и фиброза печени может отсутствовать [26]. Увеличение уровня ЩФ встречается не часто, и этот показатель, как правило, превышает референсные значения не более чем в 2 раза. У части пациентов с МАЖБП выявляют умеренное (в 1,5–2 раза) увеличение содержания общего билирубина за счет прямой фракции. Но в большинстве случаев этот показатель в норме на ранних стадиях. Как правило, концентрация билирубина повышается уже на стадии цирроза печени. У большинства пациентов с МАЖБП наблюдается повышение ГГТ уже на стадии стеатоза. Это увеличение в среднем не превышает 3–4 верхних границ нормы.

Исследование липидного профиля обязательно для оценки риска развития атеросклероза и ССЗ, т. к. при МАЖБП выявляется атерогенная дислипидемия у 40–45% пациентов [27]. Она развивается независимо от стадии и степени выраженности заболевания и способствует прогрессированию поражения печени и развитию ССЗ [28].

При прогрессировании процесса и формировании цирроза печени с печеночно-клеточной недостаточностью при лабораторном исследовании выявляют нарушения белково-синтетической функции печени, что проявляется тромбоцитопенией, снижением сывороточных уровней общего белка, альбумина, протромбина и факторов свертывания крови, синтезирующихся в печени. В связи с этим пациентам с подозрением на МАЖБП рекомендовано исследование коагулограммы, общего белка и альбумина в крови. При этом ранние стадии цирроза печени не сопровождаются подобными изменениями, поэтому отсутствие изменений в лабораторных показателях не исключает цирроз печени [27].

Инструментальная диагностика. При диагностике МАЖБП следует помнить, что отсутствие изменений в лабораторных маркерах состояния печени не исключает наличие МАЖБП [29, 30], поэтому необходимо использование инструментальных методов диагностики для выявления изменений структуры печени и оценки степени их выраженности.

Самым простым и доступным, но при этом и достаточно информативным методом исследования является ультразвуковое исследование (УЗИ). Это основной скрининговый метод выявления стеатоза печени при подозрении на МАЖБП. Наличие признаков стеатоза печени по данным УЗИ после исключения других причин его развития позволяет установить диагноз «МАЖБП» [29, 30]. Основные ультразвуковые маркеры стеатоза печени – дистальное затухание эхосигнала, диффузная гиперэхогенность печени («яркая белая печень»), увеличение эхогенности печени по сравнению с почками, нечеткость и обеднение сосудистого рисунка. Так как данные лабораторных методов исследования могут не отражать наличие или отсутствие МАЖБП, то данный диагноз может быть поставлен только на основании результатов УЗИ [28].

Также дополнительным ультразвуковым признаком, определяющим степень выраженности структурных изменений в печени, является характеристика контура нижнего края печени. По данным Ж.А. Алдашевой 2013 г., закругленность контура нижнего края печени нарастает по мере прогрессирования процесса. При стеатозе край печени закруглен в 21,7% случаях, при НАСГ – в 52,3%, а при циррозе печени – в 100% исследований [31].

Компьютерная томография (КТ) не рекомендуется в качестве скринингового метода для выявления МАЖБП, т. к. этот метод имеет низкую специфичность, но может быть использован для диагностики новообразований печени при необходимости. На КТ при стеатозе рентгеноплотность печени уменьшается до 3–5 HU, при норме

до 50–75 HU, и становится меньше рентгеноплотности селезенки. Кроме того, внутрипеченочные сосуды (воротная, нижняя полая вена) визуализируются как более плотные структуры по сравнению с печеночной тканью, а для очаговой жировой инфильтрации характерно пересечение нормальными кровеносными сосудами печени зон пониженной рентгеноконтрастности [29]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) является более точным методом диагностики, но и более дорогостоящим. В связи с этим его использование ограничено и для рутинной практики не используется.

Для исключения тяжелого фиброза может использоваться транзиентная эластография печени, с помощью которой определяется плотность печеночной ткани [32]. Однако результаты этого метода могут быть подвержены влиянию таких факторов, как уровень АЛТ, значение ИМТ, расстояние от кожи до капсулы и степени выраженности стеатоза. В качестве альтернативы этому методу используют ультразвуковую эластографию.

«Золотым стандартом» диагностики МАЖБП считается биопсия печени. Этот метод является единственным достоверным способом выявления НАСГ, позволяет оценить выраженность стеатоза, воспаления и фиброза. Гистологически НАСГ характеризуется стеатозом, баллонной дистрофией и преимущественно лобулярным воспалением. Кроме того, этот метод помогает выявить специфические признаки поражения печени, характерные для других патологий (например, гемохроматоз, гепатоцеребральная дистрофия, лекарственные поражения и др.) [33]. Однако биопсия печени является инвазивным методом с потенциальными рисками, поэтому применяется только в случаях, когда дифференциальная диагностика МАЖБП и других заболеваний печени невозможна при использовании только неинвазивных методов исследования, а также когда другие методы диагностики не дают возможности убедительно верифицировать заболевание либо его прогрессирующее течение.

Также для оценки фиброза у пациентов групп риска могут быть использованы разные расчетные индексы, при расчете которых используются лабораторные показатели, а также в зависимости от конкретного индекса может учитываться возраст, ИМТ и другие параметры. Существуют как непатентованные формулы, например, FIB-4, NAFLD, fibrosis score, BARD и др., так и патентованные – Фибротест и др. [29]. Особенно удобны онлайн-калькуляторы. Так, индекс FIB-4 обладает достаточно высокой диагностической точностью в отношении фиброза. Это онлайн-калькулятор[1]. При расчете данного индекса оцениваются возраст, количество тромбоцитов, уровень АЛТ и АСТ. При значении индекса FIB-4 ⩾ 2,67 можно сделать вывод о наличии выраженного фиброза, при уровне FIB-4 ⩽ 1,30 – об отсутствии значимого фиброза. При этом значения от 1,3 до 2,67 считаются «слепой зоной», из-за чего данный индекс не может быть использован как универсальный метод оценки фиброза при МАЖБП. Шкала NFS (Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score), онлайн-калькулятор[2], также может быть использована для оценки фиброза при МАЖБП. Расчет производится на основе возраста, уровня глюкозы в крови, ИМТ, количества тромбоцитов, уровня альбумина и соотношения АСТ/АЛТ. Значение индекса менее –1,455 свидетельствует о минимальной вероятности фиброза F3 и F4, тогда как значение более 0,676 указывает на наличие выраженного фиброза печени. Однако у данной шкалы тоже есть «серая зона» в интервале от –1,455 до 0,675, куда может попадать большая доля пациентов. Такие пациенты не могут быть классифицированы как имеющие высокий или низкий риск фиброза. Индекс стеатоза печени FLI (англ. Fatty Liver Index) признан суррогатным маркером МАЖБП и включает оценку уровня триглицеридов и ГГТ в плазме крови, а также ИМТ и окружность талии. Для расчета используются калькуляторы[3]. Значение FLI менее 30 исключает стеатоз печени, а показатель выше 60 подтверждает его наличие.

Лечение МАЖБП у пациентов с СД 2-го типа заключается в первую очередь в коррекции метаболических нарушений и включает немедикаментозные и медикаментозные методы.

К немедикаментозным методам относятся снижение массы тела (гипокалорийная диета, физические нагрузки, бариатрическая хирургия). Медикаментозные методы включают в себя препараты, действие которых потенциально может быть направлено на коррекцию множественных метаболических нарушений, характерных для МАЖБП: уменьшение ИР, коррекция атерогенной дислипидемии, нормализация артериального давления, влияние на оксидативный стресс, уменьшение жира и восстановление морфологии и функции печени.

Изменение образа жизни при МАЖБП. Нерациональное питание и низкая физическая активность являются важными факторами риска и СД 2-го типа, и стеатоза печени, поэтому нормализация образа жизни важна для профилактики и лечения этих патологий у данной категории пациентов.

Коррекция образа жизни включает диетотерапию и регулярные физические нагрузки. Диета должна быть направлена на снижение массы тела, а при нормальном весе рекомендуется проведение коррекции рациона пациента. В первую очередь необходимо исключить продукты, способствующие развитию МАЖБП: простые (быстрые) углеводы, продуты и напитки с высоким содержанием фруктозы, полуфабрикаты, фастфуд и т. д. Снижение массы тела за счет диетических рекомендаций должно быть постепенным. Для уменьшения выраженности стеатоза печени снижение веса должно составлять не менее 3–5% от исходной массы тела, а для коррекции изменений в печени на фоне НАСГ – не менее 10% [29].

Снижение калоража пищи способствует снижению веса. Рекомендуется уменьшение суточной калорийности на 500–1000 ккал в сутки [33]. Однако важно не только уменьшить количество калорий, но и изменить рацион. Отмечено, что средиземноморская диета, которая ограничивает углеводы, но при этом предполагает высокое содержание полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), оказывает положительное влияние на течение МАЖБП и способствует уменьшению стеатоза печени [29, 33, 34].

[1] https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4.
[2] http://nafldscore.com.
[3] https://www.mdapp.co/fatty-liver-index-fli-calculator-356/.

Показано, что диета с потреблением ПНЖК снижает ИР, уровень внутрипеченочных триглицеридов и улучшает течение НАСГ [35]. Средиземноморская диета включает употребление оливкового масла первого отжима, бобовые, цельнозерновые злаки, фрукты и овощи, морепродукты. При этом ограничено употребление мяса, потребление молочных продуктов умеренное, в основном за счет сыра и йогурта. Такая диета более эффективна в отношении уменьшения стеатоза печени по сравнению с диетой с низким содержанием жиров и высоким содержанием углеводов и снижает ИР даже без потери веса [36, 37].

Рекомендации по физической активности также важны при лечении МАЖБП. Показано, что физические упражнения связаны с уменьшением содержания жира в печени [38]. Это могут быть как статичные упражнения, так и аэробные нагрузки. По данным систематического обзора, в который было включено 17 исследований, статичные упражнения не уступают аэробным нагрузкам по способности уменьшать стеатоз печени, но при этом требуют меньших энергетических затрат [39]. За счет аэробных физических нагрузок происходит активация липолиза в жировой ткани. Статичные упражнения с отягощениями приводят к гипертрофии мышечных волокон 2-го типа, характеризующихся более быстрым метаболизмом глюкозы, и регулируют образование молекул, которые определяют внутриклеточную чувствительность к инсулину [40].

Коррекция ИР. Резистентность к инсулину является общим звеном патогенеза и МАЖБП, и СД 2-го типа, поэтому сахароснижающие препараты, влияющие на ИР, также могут оказывать благоприятное влияние на МАЖБП.

Метформин является препаратом выбора для старта терапии пациентов с СД 2-го типа, а также показан на этапе преддиабета. Он повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину и утилизацию глюкозы клетками, тормозит глюконеогенез в печени, задерживает всасывание углеводов в кишечнике, стимулирует синтез гликогена, воздействуя на гликогенсинтазу. Кроме того, в ряде работ было показано, что метформин оказывает значимое влияние на дислипидемию [41, 42]. Он улучшает липидный профиль, снижая уровень триглицеридов, ЛПНП, ЛПОНП. Это обусловлено как прямым влиянием на метаболизм свободных жирных кислот в печени, так и косвенно, уменьшая гиперинсулинемию [43].

Однако, несмотря на преимущества метформина, как специфическое средство для лечения МАЖБП этот препарат не рекомендован. Это связано с тем, что его применение, несмотря на снижение ИР, трансаминаз и массы тела, незначительно влияет на содержание жира или экспрессию воспалительных маркеров при МАЖБП. Уменьшения выраженности стеатоза печени на фоне его применения удается достигнуть только у 30% пациентов [29]. Поэтому целесообразность назначения метформина определяется уменьшением ИР и снижением массы тела. Кроме того, по данным исследований, использование метформина ассоциировано со снижением числа выявлений гепатоцеллюлярного рака [44].

К препаратам, влияющим на ИР, относятся также тиазолидиндионы, основным представителем которых является пиоглитазон, который в настоящее время применяется у пациентов с СД 2-го типа и входит в состав комбинированных сахароснижающих препаратов. Его применение может оказывать благоприятное влияние на состояние печени у пациентов с СД. Пиоглитазон селективно стимулирует ядерные гамма-рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (гамма-PPAR), модулирует транскрипцию генов, участвующих в контроле уровня глюкозы и метаболизме липидов, повышает чувствительность тканей к инсулину и оказывает положительное влияние на липидный обмен (уменьшает уровень триглицеридов и повышает уровень ЛПВП) [45].

По данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования в течение 24 мес. отмечено значительное снижение уровней трансаминаз на фоне применения пиоглитазона, уменьшение выраженности стеатоза, баллонной дистрофии и воспаления у пациентов с НАСГ и нарушенной толерантностью к глюкозе или СД 2-го типа. Индекс активности МАЖБП улучшился у 73% пациентов, принимавших пиоглитазон, по сравнению с 24% пациентов, принимавших плацебо, а также отмечена тенденция к улучшению течения фиброза [46]. Поэтому данный препарат может быть рекомендован пациентам для уменьшения выраженности стеатоза и фиброза печени. Однако при назначении данного препарата стоит помнить, что он может вызывать прибавку массы тела и противопоказан при сердечной недостаточности.

Агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1). Эти препараты стимулируют глюкозозависимую секрецию инсулина, уменьшают липогенез *de novo*, приводят к снижению массы тела, инсулинорезистентности и уровня печеночных трансаминаз. Их применение пациентам с МАЖБП и СД 2-го типа может быть рекомендовано с целью снижения массы тела, уменьшения ИР и нормализации уровня сывороточных трансаминаз за счет уменьшения выраженности воспаления. В 2016 г. была закончена II фаза рандомизированного контролируемого исследования по безопасности и эффективности лираглутида при НАСГ. В данное исследование вошли 52 пациента с НАСГ, половина из которых получали лираглутид в дозе 1,8 мг в течение 48 нед., а другая половина получала плацебо. Первичной конечной точкой считался регресс НАСГ без ухудшения фиброза. В результате 39% пациентов из группы пациентов, получавших лираглутид, достигли первичной конечной точки, в то время как в группе плацебо данный параметр был равен 9% [47].

Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ). Эта группа препаратов применяется на любой стадии МАЖБП и НАСГ. ЭФЛ – это незаменимые в жировом обмене амфифильные молекулы, являющиеся основными элементами структуры оболочки клеток и клеточных органелл и служащие стабилизатором для гидрофобных молекул. При МАЖБП происходит повреждение оболочек клеток, что приводит к нарушениям активности связанных с ними ферментов и систем рецепторов, ухудшению функциональной активности печеночных клеток и снижению способности к регенерации. Также нарушается жировой обмен, и триглицериды накапливаются в виде капель в гепатоцитах, что

является патогенетической основой стеатоза печени. ЭФЛ, главным образом, дилинолеоилфосфатидилхолин, встраиваются в естественный жировой обмен, влияя патогенетически на стеатоз [48]. Кроме того, мембраны клеток подвергаются свободнорадикальному окислению, что приводит к воспалению и является основой для стеатогепатита. Препараты, содержащие ЭФЛ, помогают поддерживать жизнеспособность клеточных мембран, где регулируется подавляющее большинство функций печени. Также ЭФЛ препятствуют развитию фиброза и ускоряют его обратное развитие за счет замедления синтеза коллагена, повышения активности коллагеназы, а также подавления трансформации звездчатых клеток печени в продуцирующие коллаген миофибробласты [49]. Таким образом, у ЭФЛ имеется несколько основных положительных терапевтических эффектов: мембраностабилизирующий, антиоксидантный и антифибротический.

Оригинальным препаратом, содержащим ЭФЛ, является препарат Эссенциале Форте Н, который содержит 300 мг ЭФЛ в 1 капсуле и применяется, согласно инструкции, по 2 капсулы 3 раза в день, что обеспечивает адекватную суточную дозу ЭФЛ[4].

ЭФЛ эффективны у пациентов с МАЖБП в сочетании с различными сопутствующими заболеваниями, в т. ч. и с СД 2-го типа. Ряд исследований продемонстрировал улучшение клинических симптомов и результатов лабораторных и инструментальных методов обследования.

Так, прием ЭФЛ у пациентов как с изолированной МАЖБП, так и в сочетании с СД 2-го типа привел к значительному улучшению симптомов и среднему снижению АЛТ на 50,8 МЕ и АСТ на 46,1 МЕ на пациента, а УЗИ органов брюшной полости показало нормализацию структуры печени у 4,6% и ее улучшение у 24% пациентов [50].

Положительный эффект ЭФЛ был показан и для пациентов с НАСГ. Было проведено слепое рандомизированное клиническое исследование, в котором приняли участие 189 пациентов с СД 2-го типа и НАСГ. Оценка фиброза печени проводилась по данным биопсии и теста Фибромакс. У пациентов, получавших ЭФЛ (препарат Эссенциале Форте Н) в суточной дозе 1 368 мг, фиброз печени прогрессировал медленнее по сравнению с контрольной группой [51].

Российскими исследователями также были проведены работы по оценке эффективности ЭФЛ при МАЖБП у коморбидных пациентов.

Так, в 2015–2016 гг. было проведено исследование MANPOWER. В нем приняли участие 2 843 взрослых пациента из 174 медицинских учреждений в 6 федеральных округах России с впервые диагностированной МАЖБП, у которых было по крайней мере одно из четырех сопутствующих заболеваний: избыточный вес/ожирение (самая частая патология – 80,8%), гипертония, СД 2-го типа и гиперхолестеринемия. Причем у большинства пациентов было не одно, а несколько сопутствующих состояний. Так, у 79,6% пациентов было по крайней мере два метаболических заболевания, связанных с МАЖБП [52]. Все пациенты получали ЭФЛ (препарат Эссенциале Форте Н) в качестве дополнительного лечения к стандартной терапии.

Исходно наиболее часто выявляемыми отклонениями при УЗИ были гиперэхогенность печени (84,0%) и гетерогенная структура печени (62,9%) [52].

Согласно результатам проведенного исследования, применение Эссенциале Форте Н сопровождалось улучшением картины УЗИ печени у 69,9% пациентов через 3 мес. терапии и у 81,4% – через 6 мес. Улучшение эхогенности наблюдалось у 68,3% пациентов, а улучшение структуры печени – у 42,7% пациентов. Анализ ультразвуковых признаков по количеству сопутствующих заболеваний выявил схожие результаты: эхогенность печени улучшилась у 67,2–69,3%, а структура печени – у 35,6–45,3% пациентов в зависимости от количества сопутствующих заболеваний [52]. При подробной оценке изменений ультразвуковых признаков у пациентов с МАЖБП и СД 2-го типа было отмечено, что улучшение диффузной гиперэхогенности печени наблюдалось у 68,2% пациентов, неоднородности структуры печени – у 40,6%, улучшение нечеткости и/или подчеркнутости сосудистого рисунка – у 24,8%, дистальное затухание эхосигнала изменилось у 22,7% [53].

Также наблюдалось снижение лабораторных показателей крови (АЛТ и АСТ) через 6 мес. В четырех подгруппах сопутствующих заболеваний наблюдалось среднее снижение уровней АЛТ в диапазоне от 19,7 до 22,0 Ед/л, АСТ – с 16,9 до 18,4 Ед/л и ГГТ – с 17,2 до 18,7 Ед/л. Аналогичные результаты были получены в подгруппах с одним, двумя, тремя или четырьмя сопутствующими заболеваниями, при этом наблюдалось значительное снижение уровня печеночных ферментов в диапазоне от 18,4 до 22,4 Ед/л для АЛТ, от 14,8 до 18,7 Ед/л – для АСТ и от 15,5 до 19,5 Ед/л – для ГГТ [54].

Таким образом, эффективность проводимой терапии не зависела от количества сопутствующих кардиометаболических патологий. Проведенное исследование подтвердило клиническую эффективность и благоприятный профиль безопасности Эссенциале Форте Н в рутинной клинической практике у пациентов с МАЖБП и сопутствующей кардиометаболической патологией [55].

Важным аспектом эффективной терапии любой патологии является комплаентность пациента и удобство приема препарата. В трех наблюдательных российских исследованиях, в число которых, помимо исследования MANPOWER (2015–2016 гг.), вошли также исследования LIDER 1 (2012–2013 гг.) и LIDER 2 (2013 г.), ЭФЛ использовались в течение не менее 12 нед. при лечении МАЖБП. В этих исследования было в общей сложности включено 3 384 пациента, из которых 82% больных соблюдали рекомендованное лечение в течение не менее 12 нед. Большинство врачей и пациентов отметили высокую и очень высокую удовлетворенность лечением. В результате были выявлены положительные корреляции между соблюдением режима лечения и удовлетворенностью пациентов и значительным улучшением лабораторных и ультразвуковых параметров, а также уменьшение клинических симптомов. Отмечено было снижение уровня трансаминаз, улучшение липидного профиля

[4] Инструкция по применению Эссенциале® форте Н. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/essentiale_forte_n__1025.

и уменьшение выраженности стеатоза печени по данным УЗИ через 24 нед. Наилучшие результаты лечения продемонстрированы у пациентов мужского пола, пациентов с нездоровым образом жизни и у тех, у кого были сопутствующие заболевания [56]. В связи с этим ЭФЛ могут эффективно использоваться для лечения МАЖБП у пациентов с сопутствующими метаболическими заболеваниями, в т. ч. и с СД 2-го типа.

Кроме того, ЭФЛ оказывают антихолестатический эффект [57] и дополнительное благоприятное воздействие на липиднывй профиль [51]. По данным метаанализа, добавление ЭФЛ к обычной сахароснижающей терапии пациентам с СД 2-го типа и МАЖБП сопровождалось на только уменьшением трансаминаз, но и снижением уровней триглицеридов и общего холестерина [58].

Для лучшего эффекта лечение должно быть курсовым. В рандомизированных клинических исследованиях, которые продемонстрировали значимое влияние на стеатоз печени, длительность приема ЭФЛ составила от 3 до 6 мес. в дозе 1 800 мг в сутки (600 мг 3 раза в день). По мнению зарубежных авторов, лечение может быть и более длительным. Так, по данным A.I. Dajani 2015 г., снижение дозы ЭФЛ через 6 мес. привело к рецидиву у 43,8–63,2% пациентов как с изолированной МАЖБП, так и в сочетании с СД 2-го типа. В связи с этим авторы делают вывод о необходимости непрерывного лечения, чтобы избежать рецидива [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение МАЖБП представляет собой непростую задачу. Используют как немедикаментозные методы (снижение массы тела с помощью коррекции рациона питания, физических нагрузок и/или бариатрической хирургии), так и медикаментозные методы, которые включают в себя препараты, влияющие на ИР, атерогенную дислипидемию, нормализацию артериального давления, оксидативный стресс, и восстанавливают морфологию и функцию печени. ЭФЛ, оригинальным препаратом которых является Эссенциале Форте Н, обладают разнонаправленным действием на ткань печени, оказывая мембраностабилизирующий, антиоксидантный и антифибротический эффекты. В различных рандомизированных контролируемых исследованиях данный препарат показал высокую эффективность как в отношении биохимических показателей МАЖБП (снижение уровня трансамизаз, улучшение липидного профиля), так и в отношении ультразвуковых признаков, улучшая функцию и структуру печени при МАЖБП, а также замедляя прогрессирование фиброза при НАСГ. Для достижения необходимого эффекта лечение должно быть курсовым и длительным – от 3 до 6 мес. в дозе 1 800 мг в сутки (600 мг 3 раза в день).

Поступила / Received 30.08.2024
Поступила после рецензирования / Revised 23.09.2024
Принята в печать / Accepted 25.09.2024

Список литературы / References

1. Wong VW, Ekstedt M, Wong GL, Hagström H. Changing epidemiology, global trends and implications for outcomes of NAFLD. *J Hepatol.* 2023;79(3):842–852. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.04.036.
2. Маев ИВ, Андреев ДН, Кучерявый ЮА. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в России: метаанализ. *Consilium Medicum.* 2023;25(5):313–319. https://doi.org/10.26442/20751753.2023.5.202155.
Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YuA. Prevalence of non-alcoholic fat disease liver in Russian Federation: meta-analysis. *Consilium Medicum.* 2023;25(5):313–319. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/20751753.2023.5.202155.
3. Le MH, Yeo YH, Li X, Li J, Zou B, Wu Y et al. 2019 Global NAFLD Prevalence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(12):2809–2817.e28. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.12.002.
4. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology.* 2023;77(4):1335–1347. https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000004.
5. Евстифеева СЕ, Шальнова СА, Куценко ВА, Яровая ЕБ, Баланова ЮА, Имаева АЭ и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022;21(9):3356. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3356.
Evstifeeva SE, Shalnova SA, Kutsenko VA, Yarovaya EV, Balanova YuA, Imaeva AE et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among the working-age population: associations with socio-demographic indicators and behavioral risk factors (ESSE RF-2 data). *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2022;21(9):3356. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3356.
6. Duell PB, Welty FK, Miller M, Chait A, Hammond G, Ahmad Z et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2022;42(6):e168–e185. https://doi.org/10.1161/atv.0000000000000153.
7. Byrne CD, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease-related risk of cardiovascular disease and other cardiac complications. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(2 Suppl.):28–43. https://doi.org/10.1111/dom.14484.
8. Powell EE, Wong VW, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet.* 2021;397(10290):2212–2224. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32511-3.
9. Kanwal F, Kramer JR, Mapakshi S, Natarajan Y, Chayanupatkul M, Richardson PA et al. Risk of Hepatocellular Cancer in Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2018;155(6):1828–1837.e2. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.024.
10. Thomas JA, Kendall BJ, El-Serag HB, Thrift AP, Macdonald GA. Hepatocellular and extrahepatic cancer risk in people with non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2024;9(2):159–169. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00275-3.
11. Hazlehurst JM, Woods C, Marjot T, Cobbold JF, Tomlinson JW. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Metabolism.* 2016;65(8):1096–1108. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.01.001.
12. Tilg H, Moschen AR, Roden M. NAFLD and diabetes mellitus. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(1):32–42. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.147.
13. Targher G, Corey KE, Byrne CD, Roden M. The complex link between NAFLD and type 2 diabetes mellitus – mechanisms and treatments. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(9):599–612. https://doi.org/10.1038/s41575-021-00448-y.
14. En Li Cho E, Ang CZ, Quek J, Fu CE, Lim LKE, Heng ZEQ et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2023;72(11):2138–2148. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-330110.
15. Буеверов АО, Рощина КМ, Богомолов ПО. Неалкогольная жировая болезнь печени: новый взгляд на аспекты коморбидности. *Эффективная фармакотерапия.* 2022;18(6):32–38. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/nealkogolnaya_zhirovaya_bolezn_pecheni_novyy_vzglyad_na_aspekty_komorbidnosti.html.
Buyeverov AO, Roshchina KM, Bogomolov PO. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: a New Look at Aspects of Comorbidity. *Effective Pharmacotherapy.* 2022;18(6):32–38. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/nealkogolnaya_zhirovaya_bolezn_pecheni_novyy_vzglyad_na_aspekty_komorbidnosti.html.
16. Chen X, Xiao J, Pang J, Chen S, Wang Q, Ling W. Pancreatic beta-cell dysfunction is associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrients.* 2021;13(9):3139. https://doi.org/10.3390/nu13093139.
17. Mitsuhashi K, Hashimoto Y, Hamaguchi M, Obora A, Kojima T et al. Impact of fatty liver disease and metabolic syndrome on incident type 2 diabetes; a population based cohort study. *Endocr J.* 2017;64(11):1105–1114. https://doi.org/10.1507/endocrj.ej17-0245.
18. Targher G. Is it time for non-alcoholic fatty liver disease screening in patients with type 2 diabetes mellitus? *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2020;9(2):239–241. https://doi.org/10.21037/hbsn.2019.10.21.

19. Musso G, Gambino R, Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. *Obes Rev*. 2010;11(6):430–445. https://doi.org/10.1111/j.1467-789x.2009.00657.x.
20. Петунина НА, Тельнова МЭ. Неалкогольная жировая болезнь печени при сахарном диабете 2-го типа. *Медицинский совет*. 2016;(4):92–95. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-4-84-89.
Petunina NA, Tel'nova ME. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(4):92–95. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-4-84-89.
21. Kim KS, Hong S, Han K, Park CY. Association of non-alcoholic fatty liver disease with cardiovascular disease and all cause death in patients with type 2 diabetes mellitus: nationwide population based study. *BMJ*. 2024;384:e076388. https://doi.org/10.1136/bmj-2023-076388.
22. Sinha A, Rajan M, Hoerger T, Pogach L. Costs and consequences associated with newer medications for glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(4):695–700. https://doi.org/10.2337/dc09-1488.
23. Montazeri Z, Hashemi-Madani N, Iraji H, Sohrabi M, Alaei-Shahmiri F, Emami Z et al. Non-alcoholic fatty liver disease and compromised endothelial function in people with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord*. 2023;23(1):202. https://doi.org/10.1186/s12902-023-01460-w.
24. Jarvis H, Craig D, Barker R, Spiers G, Stow D, Anstee QM, Hanratty B. Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of population-based observational studies. *PLoS Med*. 2020;17(4):e1003100. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003100.
25. Bian H, Zhu X, Xia M, Yan H, Chang X, Hu X et al. Impact of type 2 diabetes on nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Endocr Pract*. 2020;26(4):444–453. https://doi.org/10.4158/EP-2019-0342.
26. Павлов ЧС, Глушенков ДВ, Коновалова ОН, Ивашкин ВТ. Сфера клинического применения неинвазивных методов оценки фиброза печени: результаты собственных исследований в многопрофильном стационаре. *Клиническая медицина*. 2009;87(11):40–45. Режим доступа: https://elibrary.ru/lajkvx.
Pavlov ChS, Glushenkov DV, Konovalova ON, Ivashkin VT. The scope of clinical applications of noninvasive methods for the assessment of liver fibrosis results of orginial studies in a multi-field hospital. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2009;87(11):40–45. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/lajkvx.
27. Голованова ЕВ, Туркина СВ, Райхельсон КЛ, Оковитый СВ, Драпкина ОМ, Маев ИВ и др. *Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клинические рекомендации*. М.; 2022. 65 с. Режим доступа: http://disuria.ru/_ld/12/1229_kr22K76p0K74p6M.pdf.
28. Лазебник ЛБ, Радченко ВГ, Голованова ЕВ, Звенигородская ЛА, Конев ЮВ, Селиверстов ПВ и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия). *Терапия*. 2017;(3):6–23. Режим доступа: https://elibrary.ru/yqzfez.
Lazebnik LB, Radchenko VG, Golovanova YeV, Zvenigorodskaya LA, Konev YuV, Seliverstov PV et al. Nonalcoholic fatty liver disease: clinic, diagnostics, treatment (guidelines for the specialists on internal medicine, 2nd version). *Therapy*. 2017;(3):6–23. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/yqzfez.
29. Лазебник ЛБ, Голованова ЕВ, Туркина СВ, Райхельсон КЛ, Оковитый СВ, Драпкина ОМ и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;1(1):4–52. https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.
Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, Raikhelson KL, Okovityy SV, Drapkina OM et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):4–52. (In Russ.) https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.
30. Leoni S, Tovoli F, Napoli L, Serio I, Ferri S, Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol*. 2018;24(30):3361–3373. https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i30.3361.
31. Алдашева ЖА. Неалкогольная жировая болезнь печени: роль ультразвукового метода исследования в ее диагностике. *Вестник КРСУ*. 2013;13(11):28–31. Режим доступа: https://elibrary.ru/sngugv.
Aldasheva ZhA. Non-alcoholic fatty liver disease: the role of ultrasound in its diagnosis. *Vestnik KRSU*. 2013;13(11):28–31. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/sngugv.
32. Bjornsson ES. Epidemiology and risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis*. 2014;34(2):115–122. https://doi.org/10.1055/s-0034-1375953.
33. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328–357. https://doi.org/10.1002/hep.29367.
34. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388–1402. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004.
35. Levy JR, Clore JN, Stevens W. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids decrease hepatic triglycerides in Fischer 344 rats. *Hepatology*. 2004;39(3):608–616. https://doi.org/10.1002/hep.20093.
36. Watanabe M, Tozzi R, Risi R, Tuccinardi D, Mariani S, Basciani S et al. et al. Beneficial effects of the ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive review of the literature. *Obes Rev*. 2020;21(8):e13024. https://doi.org/10.1111/obr.13024.
37. Mirabelli M, Chiefari E, Arcidiacono B, Corigliano DM, Brunetti FS, Maggisano V et al. Mediterranean Diet Nutrients to Turn the Tide against Insulin Resistance and Related Diseases. *Nutrients*. 2020;12:1066. https://doi.org/10.3390/nu12041066.
38. Van der Windt DJ, Sud V, Zhang H, Tsung A, Huang H. The Effects of Physical Exercise on Fatty Liver Disease. *Gene Expr*. 2018;18(2):89–101. https://doi.org/10.3727/105221617X15124844266408.
39. Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, Omoto M, Matsuse H, Nago T et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol*. 2017;66(1):142–152. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.08.023.
40. Oh YS, Kim HJ, Ryu SJ, Cho KA, Park YS, Park H et al. Exercise type and muscle fiber specific induction of caveolin-1 expression for insulin sensitivity of skeletal muscle. *Exp Mol Med*. 2007;39(3):395–401. https://doi.org/10.1038/emm.2007.44.
41. Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace AM, Greer IA, Sattar N. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):569–574. https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8261.
42. Ng EH, Wat NM, Ho PC. Effects of metformin on ovulation rate, hormonal and metabolic profiles in women with clomiphene-resistant polycystic ovaries: a randomized, double-blinded placebo-controlled trial. *Hum Reprod*. 2001;16(8):1625–1631. https://doi.org/10.1093/humrep/16.8.1625
43. Sin HY, Kim JY, Jung KH. Total cholesterol, high density lipoprotein and triglyceride for cardiovascular disease in elderly patients treated with metformin. *Arch Pharm Res*. 2011;34(1):99–107. https://doi.org/10.1007/s12272-011-0112-5.
44. Zhang H, Gao C, Fang L, Zhao HC, Yao SK. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48(1):78–87. https://doi.org/10.3109/00365521.2012.719926.
45. Мисникова ИВ, Древаль АВ, Лакеева ТС. Влияние метформина и пиоглитазона на факторы риска развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, установленным во время скрининга. *Альманах клинической медицины*. 2013;(29):23–28. Режим доступа: https://almclinmed.ru/jour/article/view/26.
Misnikova IV, Dreval AV, Lakeeva TS. Effect of mefformin and pyoglitazon on the risk factors of cardiovascular pathology diagnosed during screening of patients with type 2 diabetes mellitus. *Almanac of Clinical Medicine*. 2013;(29):23–28. (In Russ.) Available at: https://almclinmed.ru/jour/article/view/26.
46. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2006;355(22):2297–2307. https://doi.org/10.1056/NEJMoa060326.
47. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387(10019):679–690. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00803-X.
48. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328–357. https://doi.org/10.1002/hep.29367.
49. Грищенко ЕБ. Место фосфолипидных препаратов в современной терапевтической практике. *Медицинский совет*. 2013;(3):52–57. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-3-52-57.
Grishchenko EB. The role of essential phospholipids in modern therapy. Proven efficacy and safety. *Meditsinskiy Sovet*. 2013;(3):52–57. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-3-52-57.
50. Dajani AI, Abu Hammour AM, Zakaria MA, Al Jaberi MR, Nounou MA, Semrin AI. Essential phospholipids as a supportive adjunct in the management of patients with NAFLD. *Arab J Gastroenterol*. 2015;16(3–4):99–104. https://doi.org/10.1016/j.ajg.2015.09.001.
51. Sas E, Grinevich V, Efimov O, Shcherbina N. Beneficial influence of polyunsaturated phosphatidylcholine enhances functional liver condition and liver structure in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Results of prolonged randomized blinded prospective clinical study. *J Hepatol*. 2013;58(Suppl 1):S549. https://doi.org/10.1016/S0168-8278(13)61365-3
52. Maev IV, Samsonov AA, Palgova LK, Pavlov CS, Vovk EI, Shirokova EN et al. Effectiveness of phosphatidylcholine in alleviating steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease and cardiometabolic comorbidities (MANPOWER study). *BMJ Open Gastroenterol*. 2020;7(1):e000341. https://doi.org/10.1136/bmjgast-2019-000341.
53. Maev I, Pavlov Ch, Starostin KM, Popovic B. Практические данные о положительных эффектах эссенциальных фосфолипидов у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Evidence for Self-Medication*. 2022;2. https://doi.org/10.52778/efsm.22.0104.

54. Maev IV, Samsonov AA, Palgova LK, Pavlov CS, Shirokova EN, Vovk EI et al. Effectiveness of phosphatidylcholine as adjunctive therapy in improving liver function tests in patients with non-alcoholic fatty liver disease and metabolic comorbidities: real-life observational study from Russia. *BMJ Open Gastroenterol.* 2020;7(1):e000368. https://doi.org/10.1136/bmjgast-2019-000368.
55. Maev IV, Samsonov AA, Palgova LK, Pavlov CS, Shirokova E, Starostin KM. Real-world comorbidities and treatment patterns among patients with non-alcoholic fatty liver disease receiving phosphatidylcholine as adjunctive therapy in Russia. *BMJ Open Gastroenterol.* 2019;6(1):e000307. https://doi.org/10.1136/bmjgast-2019-000307.
56. Ivashkin VT, Maevskaya MV, Shirokova EN, Maev IV, Samsonov AA, Sas EI et al. Correlation of Objective Endpoints and Subjective Patient-Reported Outcomes in NAFLD Treatment with Essential Phospholipids: Real-World Data Based on Pooled Analysis of Observational Studies. *Drugs Real World Outcomes.* 2021;8(3):369–382. https://doi.org/10.1007/s40801-021-00250-x.
57. Küllenberg D, Taylor LA, Schneider M, Massing U. Health effects of dietary phospholipids. *Lipids Health Dis.* 2012;11:3. https://doi.org/10.1186/1476-511X-11-3.
58. Dajani AI, Popovic B. Essential phospholipids for nonalcoholic fatty liver disease associated with metabolic syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *World J Clin Cases.* 2020;8(21):5235–5249. https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i21.5235.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **С.В. Булгакова, Ю.А. Долгих**
Написание текста – **С.В. Булгакова, Ю.А. Долгих, Л.А. Шаронова, О.В. Косарева, Е.В. Тренева, П.Я. Мерзлова**
Анализ материала – **С.В. Булгакова, Ю.А. Долгих, Л.А. Шаронова, О.В. Косарева, Е.В. Тренева, Д.П. Курмаев**
Редактирование – **Ю.А. Долгих, Л.А. Шаронова, О.В. Косарева**
Утверждение окончательного варианта статьи – **С.В. Булгакова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Svetlana V. Bulgakova, Yulia A. Dolgikh**
Text development – **Svetlana V. Bulgakova, Yulia A. Dolgikh, Lyudmila A. Sharonova, Olga V. Kosareva, Ekaterina V. Treneva, Polina Ya. Merzlova**
Material analysis – **Svetlana V. Bulgakova, Yulia A. Dolgikh, Lyudmila A. Sharonova, Olga V. Kosareva, Ekaterina V. Treneva, Dmitriy P. Kurmayev**
Editing – **Yulia A. Dolgikh, Lyudmila A. Sharonova, Olga V. Kosareva**
Approval of the final version of the article – **Svetlana V. Bulgakova**

Информация об авторах:

Булгакова Светлана Викторовна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; https://orcid.org/0000-0003-0027-1786; 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; https://orcid.org/0000-0001-6678-6411; yulyadoll@mail.ru
Шаронова Людмила Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; https://orcid.org/0000-0001-8827-4919; l.a.sharonova@samsmu.ru
Косарева Ольга Владиславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; https://orcid.org/0000-0002-5754-1057; o.v.kosareva@samsmu.ru
Тренева Екатерина Вячеславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; https://orcid.org/0000-0003-0097-7252; eka1006@yandex.ru
Мерзлова Полина Ярославовна, ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; https://orcid.org/0009-0004-6243-6528; p.ya.merzlova@samsmu.ru
Курмаев Дмитрий Петрович, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; https://orcid.org/0000-0003-4114-5233; geriatry@mail.ru

Information about the authors:

Svetlana V. Bulgakova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; https://orcid.org/0000-0003-0027-1786; osteoporosis63@gmail.com
Yulia A. Dolgikh, Cand. Sci. (Med.), Assistant of Professor of Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; https://orcid.org/0000-0001-6678-6411; yu.a.dolgikh@samsmu.ru
Lyudmila A. Sharonova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; https://orcid.org/0000-0001-8827-4919; l.a.sharonova@samsmu.ru
Olga V. Kosareva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; https://orcid.org/0000-0002-5754-1057; o.v.kosareva@samsmu.ru
Ekaterina V. Treneva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; https://orcid.org/0000-0003-0097-7252; eka1006@yandex.ru
Polina Ya. Merzlova, Assistant of Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; https://orcid.org/0009-0004-6243-6528; p.ya.merzlova@samsmu.ru
Dmitriy P. Kurmayev, Cand. Sci. (Med.), Assistant of Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; https://orcid.org/0000-0003-4114-5233; geriatry@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-462

Обзорная статья / Review article

Место пасиреотида в прецизионном лечении пациентов с акромегалией

Е.В. Пронин[1]✉, https://orcid.org/0000-0001-6094-3623, proninev@zdrav.mos.ru
Т.М. Алексеева[1], https://orcid.org/0000-0003-0066-845X
В.С. Пронин[1,2], https://orcid.org/0000-0001-5045-798X
М.Б. Анциферов[1,2], https://orcid.org/0000-0002-9944-2997

[1] Эндокринологический диспансер; 119034, Россия, Москва, ул. Пречистенка, д. 37, стр. 1

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

Резюме

В силу синдромальной природы акромегалии эффективность ее лечения зависит от учета возрастных, клинических и патоморфологических особенностей заболевания, определяющих логистику подбора персонализированных лечебных мероприятий. Недостатком используемой эмпирической схемы фармакотерапии методом «проб и ошибок» является формальное назначение препаратов без учета особенностей морфофункционального статуса курируемых гормон роста (ГР) секретирующих опухолей и таргетной направленности лекарственных средств. Отсутствие дифференцированного подхода к лечению акромегалии сопровождается высоким процентом терапевтических неудач, а также заведомо лишает значительную часть пациентов возможности достижения своевременного и безопасного контроля заболевания и улучшения качества жизни. В обзоре представлен сравнительный анализ современных лекарственных средств, используемых при акромегалии, с акцентом на клиническую эффективность аналога соматостатина 2-й генерации пасиреотида. Рассмотрен механизм действия и фармакотерапевтические возможности пасиреотида ЛАР, терапевтической нишей для которого являются пациенты с наличием редкогранулированной соматотрофной опухоли (РСО), характеризующейся агрессивным течением, наклонностью к рецидивированию и рефрактерностью к терапии аналогами соматостатина 1-й генерации. Реализация прецизионного подхода с использованием клинических, морфологических, радиологических и функциональных предикторов позволяет не только выяснить конкретный морфотип соматотрофной опухоли, но и предсказать результативность планируемого лечения. Представлена таблица разнонаправленных биомаркеров долгосрочной чувствительности опухолевых клеток к аналогам соматостатина 1-й и 2-й генерации. При выявлении РСО, больших размеров резидуальной опухоли и слабой экспрессии 2-го подтипа соматостатиновых рецепторов пасиреотид ЛАР может применяться в качестве препарата 1-й линии как при моно-, так и комбинированной терапии с пэгвисомантом. Особая осторожность требуется при лечении пациентов с сахарным диабетом или предрасположенностью к его развитию. В работе подробно обсуждены мероприятия, направленные на профилактику, динамический контроль и коррекцию пасиреотид-ассоциированной гипергликемии.

Ключевые слова: акромегалия, медикаментозная терапия, аналоги соматостатина, пасиреотид, прецизионная медицина, предикторы эффективности лечения

Для цитирования: Пронин ЕВ, Алексеева ТМ, Пронин ВС, Анциферов МБ. Место пасиреотида в прецизионном лечении пациентов с акромегалией. *Медицинский совет.* 2024;18(16):193–205. https://doi.org/10.21518/ms2024-462.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The place of pasireotide in precision treatment of patients with acromegaly

Evgeny V. Pronin[1]✉, https://orcid.org/0000-0001-6094-3623, proninev@zdrav.mos.ru
Tatiana M. Alexeeva[1], https://orcid.org/0000-0003-0066-845X
Vyacheslav S. Pronin[1,2], https://orcid.org/0000-0001-5045-798X
Mikhail B. Antsiferov[1,2], https://orcid.org/0000-0002-9944-2997

[1] Endocrinological Dispensary; 37, Bldg. 1, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia

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

Abstract

Due to the syndromal nature of acromegaly, the effectiveness of its treatment depends on the consideration of age, clinical and pathomorphological features of the disease, which determine the logistics of the selection of personalized therapeutic measures. The disadvantage of the used empirical pharmacotherapy scheme with the help of the 'trial and error' method is the formal prescription of drugs without taking into account the peculiarities of the morphofunctional status of the supervised GH-secreting tumors and the targeting of drugs. The lack of differentiated approach to acromegaly treatment is accompanied by a high percentage of therapeutic failures, and also deliberately deprives a significant proportion of patients of the opportunity to achieve timely and safe control of the disease and improve the quality of life. The review presents a comparative analysis of modern drugs used in acromegaly with a focus on the clinical efficacy of the second-generation somatostatin receptor ligand – pasireotide. The mechanism of action and pharmacotherapeutic possibilities of pasireotide LAR are considered. The

© Пронин ЕВ, Алексеева ТМ, Пронин ВС, Анциферов МБ, 2024

therapeutic niche for this drug is patients with the presence of sparsely granulated somatotrophic tumor (SGST), characterized by aggressive course, tendency to recurrence and refractoriness to therapy with first-generation somatostatin receptor ligands. Implementation of a precision approach using clinical, morphological, radiological and functional predictors allows not only to identify the specific morphotype of somatotrophic tumor, but also to predict the efficacy of the planned treatment. A table of multidirectional biomarkers of long-term sensitivity of tumor cells to first- and second-generation somatostatin receptor ligands is presented. When SGST, large size of the residual tumor and poor expression of the 2nd subtype of somatostatin receptors are detected, pasireotide LAR can be used as a 1st-line treatment, in both mono- and combination therapy with pegvisomant. Special caution is required when treating patients with diabetes mellitus or predisposition to its development. The paper discusses in detail the measures aimed at prevention, dynamic control and correction of pasireotide-associated hyperglycemia.

Keywords: acromegaly, drug therapy, somatostatin receptor ligands, pasireotide, precision medicine, predictors of treatment efficacy

For citation: Pronin EV, Alexeeva TM, Pronin VS, Antsiferov MB. The place of pasireotide in precision treatment of patients with acromegaly. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(16):193–205. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-462.

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

ВВЕДЕНИЕ

Акромегалия является тяжелым полиорганным заболеванием, обусловленным длительным патологическим воздействием избыточных концентраций гормона роста (ГР) и его посредника – инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) и приводящим к ранней инвалидизации и высокой смертности. В 98% случаев причиной акромегалии является развитие спорадических или генетически детерминированных моноклональных ГР-секретирующих опухолей гипофиза, различающихся между собой по степени клеточной дифференцировки, клиническому течению, геномному, цитологическому и иммунологическому профилю, а также чувствительности к лечению [1–4].

Согласно классификации ВОЗ (2022 г.), среди ГР-секретирующих опухолей выделяют 7 вариантов морфологических типов, включая плотно- и редкогранулированные соматотрофные опухоли, бицеллюлярную сомато-лактотрофную и моноцеллюлярную маммосоматотрофную опухоли с сочетанной секрецией ГР и пролактина, зрелую плюригормональную и незрелую опухоль PIT1-линии и, наконец, ацидофильную опухоль из стволовых клеток [5].

Принципиальные различия наблюдаются между наиболее распространенными плотно- и редкогранулированными соматотрофными опухолями (ПСО и РСО), встречающимися в 80% случаев и состоящими из эозинофильных или хромофобных клеток. Если для ПСО характерна поздняя манифестация, небольшие размеры и относительно доброкачественное течение, то РСО характеризуются ранним дебютом, ускоренным инвазивным ростом опухолевой массы с интракраниальной компрессией и наклонностью к рецидивированию. Помимо клинических, существуют фенотипические и ультраструктурные особенности, которые будут представлены ниже.

Современный диагностический алгоритм основан на клинической картине заболевания, радиологических данных и выявлении повышенных концентраций ГР и ИФР-1, которые характеризуют биохимическую активность, а также тканевую чувствительность к патологическому повышению ГР. Уровень ИФР-1 является приоритетным диагностическим признаком, отличающимся стабильностью, длительным периодом полужизни (>15 ч против 14 мин у ГР) и корреляционной зависимостью от суточной концентрации ГР [6]. С учетом возрастных изменений физиологического уровня ИФР-1, а также существующих методических и межлабораторных различий в определении данного показателя и его референсных значений для унификации клинических протоколов рекомендуется использовать пересчетный коэффициент – ИФР-1 индекс (ИИ): ИФР-1/ВВН, где ВВН – верхняя возрастная норма [7]. Согласно консенсусным рекомендациям от 2024 г., при наличии характерной клинической картины заболевания величина ИФР-1 индекса > 1,3 является достаточным аргументом для подтверждения диагноза. В сомнительных случаях дополнительной диагностической опцией может служить величина ГР-надира на фоне проведения глюкозной нагрузки, отражающая степень автономности опухолевой секреции. Содержание этого показателя > 1 нг/мл (или > 0,4 нг/мл при использовании высокочувствительного метода определения ГР) подтверждает наличие заболевания. Целевым значением достижения контроля акромегалии является уровень ИИ, равный ⩽ 1. Допускаемое некоторыми авторами увеличение целевого показателя до 1,2–1,3 не только противоречит консенсусным соглашениям, но и отражает искусственную пролонгацию активной стадии акромегалии, которая обратно коррелирует со сроком дожития [2, 8, 9].

Медицинское пособие при акромегалии, как правило, носит мультифакторный характер и включает хирургическое лечение, лекарственную и лучевую терапию. Согласно международным рекомендациям, оперативное удаление аденомы гипофиза транссфеноидальным доступом является первой линией лечения акромегалии, поскольку при успешном исходе позволяет в короткие сроки добиться результата. Более того, это единственная возможность получить опухолевый материал для иммуногистохимического исследования с целью подбора вторичной лекарственной терапии [10]. В зависимости от исходных размеров соматотрофной аденомы и особенностей ее экстраселлярного роста послеоперационная биохимическая ремиссия наблюдается при микро-, макро- и инвазивных аденомах примерно в 75–90, 40–50 и 24% случаев соответственно. Практика показывает, что в связи с отсутствием возможности радикального удаления опухоли примерно 50% прооперированных больных нуждаются во вторичной медикаментозной терапии [11].

Современная медикаментозная терапия акромегалии включает широкую линейку инновационных препаратов опухоль-ориентированной, антигормональной и противоопухолевой направленности. К первой группе относятся неселективные и селективные агонисты дофамина, а также синтетические аналоги соматостатина 1-й и 2-й генерации (АС1 и АС2), оказывающие супрессивное действие на секреторную и пролиферативную активность опухолевых клеток. Выраженным антигормональным эффектом обладает пэгвисомант (ПЭГ), способный путем подавления активности рецепторов к ГР конкурентно блокировать его периферическое действие, обеспечивая нормализацию уровня ИФР-1 и стойкое улучшение соматического статуса. Из химиотерапевтических препаратов для лечения быстропролиферирующей соматотрофной опухоли или гипофизарной карциномы при акромегалии чаще всего используется темозоломид (ТЕМ).

ОПУХОЛЬ-ОРИЕНТИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Агонисты дофамина

С середины 1970-х гг. и до 1980-х гг. агонисты дофамина были единственными доступными фармакологическими препаратами для лечения акромегалии. Первоначально использовались лекарственные молекулы неселективного действия (бромокриптин), имеющие низкую эффективность и много нежелательных явлений (НЯ). Позднее в клиническую практику был внедрен селективный агонист дофаминовых рецепторов каберголин, способный направленно воздействовать на Д2-рецепторы, экспрессируемые в соматотрофных опухолях. При использовании в качестве монотерапии каберголин эффективен в 20–30%, при комбинированном лечении – в 30–35% случаев. К частым НЯ относятся: диспепсия, ортостатическая гипотония, слабость, депрессия. В настоящее время фармакологическими нишами использования каберголина являются: а) небольшая активность заболевания (исходный ИИ < 1,5) и б) наличие частичной резистентности к АС1 как препарата 2-й линии [12].

Аналоги соматостатина 1-й и 2-й генерации

Физиологическая секреция ГР стимулируется под действием соматолиберина и грелина, а ингибируется под влиянием гипоталамического пептида – соматостатина. Открытый в 1973 г. циклический полипептид соматостатин играет важную роль в регуляции эндокринной системы и функционирования желудочно-кишечного тракта. Эндогенный соматостатин присутствует в организме в двух биологически активных формах, происходящих из одного предшественника. Первая форма, состоящая из 14 аминокислот (АК), вырабатывается в гипоталамусе, тогда как вторая, включающая 28 АК, секретируется δ-клетками островков Лангерганса поджелудочной железы и энтероцитами желудочно-кишечного тракта. В ЦНС соматостатин действует как нейромедиатор, оказывающий ингибирующее действие на секрецию ГР, пролактина, ТТГ и АКТГ. Кроме того, соматостатин принимает участие в регуляции деятельности желудочно-кишечного тракта, снижая портальное давление, подавляя моторику желудка, желчевыделение, снижая секрецию соляной кислоты, пепсиногена, внешнесекреторную активность поджелудочной железы, перистальтику кишечника и абсорбцию питательных веществ. Супрессивное действие соматостатина на секрецию гормонов поджелудочной железы и инкретинов проявляется подавлением продукции глюкагона, инсулина, панкреатического полипептида, холецистокинина, гастрина, мотилина, нейротензина, секретина, гастрин-ингибирующего пептида, холецистокинина, вазоактивного интестинального пептида [13–15].

Многоплановое влияние соматостатина на ткани опосредовано действием специфических рецепторов. В настоящее время выделены 5 подтипов соматостатиновых рецепторов (СР), принадлежащих к суперсемейству рецепторов, связанных G-белком. При этом 2-й подтип (п/т) СР имеет 2 сплайсинговых варианта (2a и 2b), различающихся по длине окончания COOH [16].

Выраженные антисекреторные и противоопухолевые свойства соматостатина первоначально вселили надежду на его эффективное клиническое использование, однако короткий период полужизни (1–3 мин) вследствие быстрой протеолитической деградации, множественное и синхронное воздействие на разные органы ограничили возможность практического применения нативного гормона при лечении акромегалии. В связи с этим терапевтический акцент был перенесен на таргетное воздействие на 2-й и 5-й п/т СР, обладающие ГР-супрессивным эффектом.

С целью повышения эффективности в молекулу соматостатина были внесены дополнительные структурные изменения для разработки таргетных препаратов – синтетических аналогов соматостатина, отличающихся большей продолжительностью и селективностью рецепторного воздействия. Новые лекарственные формы АС-SMS 201-995 (октреотид) и BIM-23014 (ланреотид) обеспечивали селективное высокоаффинное связывание с 2-м, умеренное сродство с 3-м и 5-м п/т СР. По сравнению с соматостатином синтетические препараты отличались повышенной метаболической стабильностью, небольшим объемом распределения и низким клиренсом, что способствовало увеличению продолжительности лечебного воздействия [17].

Антисекреторное действие препаратов обеспечивается путем взаимодействия со 2-м и 5-м п/т СР, приводящего к подавлению активности аденилатциклазы, сопряженному с открытием калиевых и блокадой кальциевых каналов. Последующее уменьшение внутриклеточного содержания цАМФ и концентрации Ca^{2+} способствует нарушению транспорта и снижению секреции ГР. Антипролиферативное действие молекул обеспечивается путем активации 1-го, 2-го, 4-го и 5-го п/т СР, способствующих приостановке клеточного цикла, индукции апоптоза, снижению продукции ростовых факторов и блокированию ангиогенеза [18–20].

Первым стабильным АС, синтезированным в 1982 г., был октреотид, который обладал более выраженным ингибирующим влиянием на секрецию ГР. Его сродство со 2-м п/т СР было в 45 раз выше, чем у эндогенного соматостатина. Пролонгированная форма препарата

[Сандостатин ЛАР, Октреотид ЛАР (LAR – long-acting release)] появилась в 1995 г. Для увеличения длительности фармакологического действия октреотид предварительно смешивается с органическим разбавителем, содержащим карбоксиметилцеллюлозу натрия и маннит, с образованием микросфер из биоразлагаемого полимера. После в/м введения происходит поступательный распад полимерного матрикса с высвобождением активной субстанции, максимальная концентрация которой в крови фиксируется на 14-й день после инъекции. Октреотид ЛАР (ОКТ-ЛАР) вводится глубоко в/м в дозе 10, 20 или 30 мг с интервалом в 4 нед., при этом стабильная терапевтическая концентрация октреотида в плазме достигается после 3 инъекций и составляет от 1 до 3 мкг/л [21, 22].

Другой метаболически стабильный АС – циклический октапептид ланреотид – был синтезирован в 2001 г. и характеризовался сходной с октреотидом связывающей способностью преимущественно со 2-м п/т СР. Усовершенствованная лекарственная форма ланреотида Аутожель содержит насыщенный водный раствор, в котором пептиды при определенных условиях объединяются в нити с формированием полых нанотрубок, способных к постепенной саморазборке при смене кислотности и концентрации солевой среды в месте инъекции [23].

НЯ при приеме АС1 встречаются относительно редко и носят преходящий характер. К ним относятся: желудочно-кишечные расстройства, метеоризм, холестаз, нарушение стула; а также локальные проявления – боль и раздражение в месте введения препарата [24, 25].

В настоящее время продленные формы октреотида и ланреотида занимают лидирующие позиции в лечении акромегалии и нейроэндокринных опухолей и, согласно консенсусному соглашению, относятся к препаратам 1-й линии. Препараты АС1 используются в качестве вторичной (после нерадикальной аденомэктомии) или первичной (при противопоказании или отказе от хирургического лечения) фармакотерапии. Среди лечебных опций – снижение секреции ГР, уменьшение опухолевого размера, облегчение клинических симптомов и повышение качества жизни. В последнее время стала использоваться пероральная форма октреотида, которая продемонстрировала свою эффективность и безопасность у пациентов с акромегалией, контролируемой инъекционным препаратом АС1 [26].

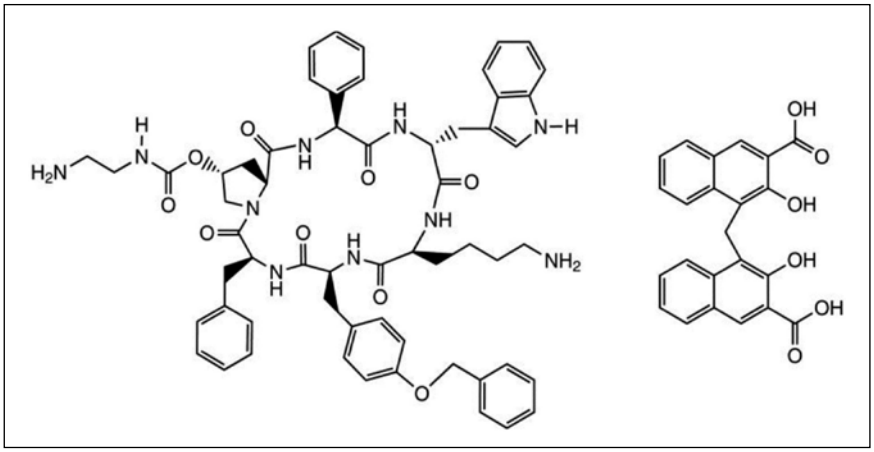
Клиническая практика показала, что терапевтическая эффективность АС1 напрямую коррелирует с высокой экспрессией 2-го п/т СР, что характерно для относительно доброкачественных ПСО. В случаях умеренной или низкой экспрессии 2-го п/т СР, наблюдаемой в опухолях промежуточного типа или РСО, препарат обладает частичной или полной рефрактерностью к АС1. Таким образом, создание мультирецепторного препарата пасиреотида с доминирующим воздействием на 5-й п/т СР явилось эффективным ответом на выявленную резистентность к АС1 отдельных, наиболее агрессивных гистологических подтипов соматотрофных опухолей.

Пасиреотид (SOM230) относится ко 2-й генерации аналогов соматостатина (АС2) и представляет собой циклогексапептид с продолжительным периодом полужизни (7–11 ч) и молекулярной массой 1 047 Да (*рис. 1*). Пасиреотид (ПАС) связывается с 4 из 5 п/т СР с наивысшим сродством к 5-му п/т. В отличие от АС1, ПАС имеет в 40–158, 30 и 5 раз большую аффинность с 5-м, 1-м и 3-м п/т СР соответственно, проявляя примерно в 7 раз более низкое сродство ко 2-му п/т СР. ПАС вызывает более выраженное ингибирование активности аденилатциклазы и секреции ГР по сравнению с АС1. При использовании клеточных и животных моделей также была подтверждена бóльшая супрессия ГР и ИФР-1 по сравнению с октреотидом. Таким образом, данный препарат отличается большей эффективностью и стабильностью действия в ГР-секретирующих опухолях, клетки которых преимущественно экспрессируют 5-й п/т и имеют большее соотношение между 5-м и 2-м п/т СР [27–29].

Существуют две лекарственные формы ПАС: одна для подкожного введения (Сигнифор), другая пролонгированная – ПАС-ЛАР (Сигнифор ЛАР) для в/м введения. Продленная форма препарата была разработана с использованием биоразлагаемых полимеров, подобных тем, которые включены в молекулу октреотида ЛАР. Повышенная концентрация препарата в плазме достигает первоначального максимума через 24 ч после введения. Затем в течение 7 дней содержание ПАС-ЛАР снижается с последующим увеличением до второго максимума на 21-й день после инъекции. Подобно ОКТ-ЛАР, концентрации ПАС-ЛАР в плазме достигают устойчивого состояния после трех инъекций при введении с 4-недельными интервалами [30].

Стартовая доза ПАС-ЛАР составляет 40 мг/28 дней с повышением дозы до 60 мг при отсутствии контроля заболевания через 3 мес. лечения. В 2014 г. ПАС-ЛАР был одобрен EMEA и FDA для лечения акромегалии. В настоящее время данный препарат используется при лечении акромегалии, АКТГ-зависимого гиперкортицизма, нейроэндокринных опухолей [29, 31].

Рисунок 1. Структурная формула пасиреотида
Figure 1. Pasireotide structural formula



Клиническая эффективность пасиреотида при акромегалии

Первые данные о клинической эффективности пасиреотида при акромегалии были получены в ходе проведения разноплановых клинических исследований. Первоначально сравнивалась выраженность биохимического ответа между пасиреотидом (ПАС) и октреотидом (ОКТ). В работе S. Petersenn et al. приведены итоги рандомизированного перекрестного клинического исследования 2-й фазы, в ходе которого оценивалась сравнительная эффективность ПАС и ОКТ короткого действия у 60 больных. В результате 3-месячного лечения ПАС и ОКТ биохимический контроль (ИИ ⩽ 1) достигался у 27% против 9% пациентов соответственно [29]. Через 6 мес. лечения ПАС доля больных с контролем акромегалии достигла 50% [32].

В проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании 3-й фазы (CSOM230C2305) было проведено сопоставление эффективности и безопасности продленных форм АС1 и АС2 (ОКТ-ЛАР и ПАС-ЛАР). 358 пациентов из 27 стран были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа (n = 176) получала лечение ПАС-ЛАР в дозе 40 мг/28 дней, 2-я (n = 182) – ОКТ-ЛАР в дозе 20 мг/28 дней. По итогам 12-месячного лечения биохимический ответ [с нормализацией уровня ИИ (<1)] наблюдался у 38,6 и 23,6%, опухолевый ответ (с уменьшением объема > 20%) – у 80,8 и 77,4% пациентов, получавших ПАС-ЛАР и ОКТ-ЛАР, соответственно [33].

В другом рандомизированном клиническом исследовании 3-й фазы (CSOM230C2402) PAOLA (PAS-LAR in patients with acromegaly who were biochemical uncontrolled with Octreotide or LAnreotide) оценивалась результативность переключения пациентов, резистентных к АС1 (ИИ > 1,3), на ПАС-ЛАР. В ходе двойного слепого исследования общая когорта была разделена на 3 группы. 1-я (n = 66) продолжала прием АС1 (ОКТ-ЛАР 30 мг/28 дней или ланреотид Аутожель 120 мг/28 дней), тогда как 2-я (n = 63) и 3-я (n = 63) группы были переведены на прием ПАС-ЛАР в дозе 40 и 60 мг/28 дней. Через 6 мес. лечения в группе больных, получающих ПАС-ЛАР, биохимическая ремиссия (ИИ ⩽ 1) была достигнута у 15 и 20% пациентов, тогда как в контрольной группе ни у кого из больных нормализации уровня ИФР-1 не наблюдалось. Гипергликемия зафиксирована в группах ПАС-ЛАР при дозе 40 мг у 33%, при дозе 60 мг – у 31%, в группе АС1 – у 14% пациентов. Представленные данные свидетельствуют об эффективности использования ПАС-ЛАР у больных, резистентных к АС1 (*рис. 2*) [34].

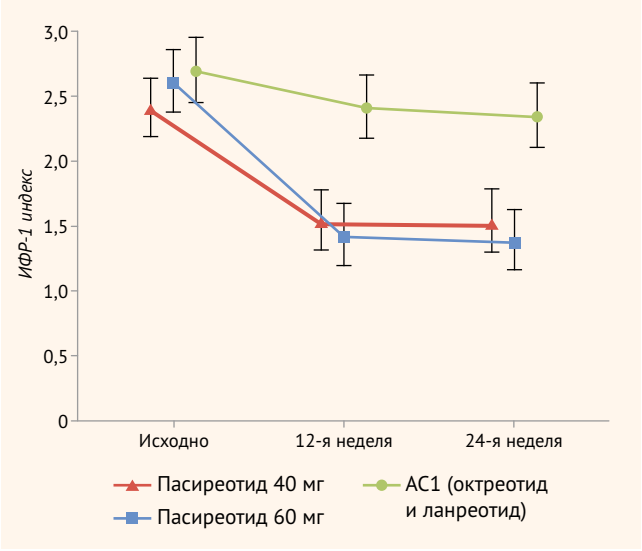
Оценка долгосрочной эффективности ПАС-ЛАР была проведена в работе M. Gadelha et al. у 50 пациентов, ранее переведенных с неэффективной монотерапии АС1 (или комбинации АС1 с каберголином) на монотерапию ПАС-ЛАР (40–60 мг/28 дней). Отмечено, что через 3 и 12 мес. лечения, а также по итогам последнего визита [через 109 (46–137) мес.] контроль акромегалии (ИИ ⩽ 1) был достигнут у 15 (30%), 14 (28%) и 27 (54%) пациентов соответственно, что свидетельствует о накопительном клиническом эффекте ПАС-ЛАР [35].

Аналогичное ретроспективное обследование 28 пациентов с акромегалией в возрасте 47,8 ± 12,1 лет, получающих ПАС-ЛАР в течение 36–90 мес., было проведено R. Pirchio et al. Оценивалось влияние долгосрочной терапии ПАС-ЛАР на контроль акромегалии, объем опухоли, глюкоинсулинемический и липидный профили. Как показали результаты, в течение первых 12 мес. у 70,4% пациентов достигнут контроль акромегалии (ИИ ⩽ 1), который поддерживался в течение всего периода наблюдения. На дозе 60 мг отмечалось более значительное снижение уровня ИФР-1 по сравнению с 40 и 20 мг/мес. У 41,2% больных было отмечено достоверное уменьшение объема опухоли (>25% от исходного уровня). Число больных с СД через 6 мес. лечения увеличилось с 28,6 до 50%, однако на фоне назначения агонистов ГПП-1 уровень гликированного гемоглобина оставался в норме. Инсулинотерапия не потребовалась. Отмечалось улучшение липидного профиля со снижением уровня триглицеридов. Таким образом, по мнению авторов, ПАС-ЛАР является эффективным и безопасным препаратом для лечения больных с рефрактерностью к АС1 [36].

Сходные результаты были получены в клиническом исследовании P. Witek et al., в котором оценивалась эффективность использования ПАС-ЛАР в качестве препарата 2-й линии, а также выраженность ятрогенных нарушений углеводного обмена. Из 39 пациентов, резистентных к АС1, у 23 (59%) был достигнут контроль акромегалии с нормализацией уровня ИФР-1. Наличие СД было выявлено у 59% больных, которым была назначена сахароснижающая терапия [37].

В работе C. Urbani et al. изучались эффективность и переносимость ПАС-ЛАР у 55 пациентов с акромегалией, которые ранее в течение 8 лет безуспешно получали АС1 в максимальных дозах. Длительность динамического наблюдения на фоне лечения ПАС-ЛАР составила 24 ± 16 мес. Наличие биохимической ремиссии фиксировалось при величине ИИ ⩽ 1,0. При последнем визите у 67% больных был достигнут биохимический контроль

● ***Рисунок 2.*** Эффективность пасиреотида у больных, резистентных к октреотиду и ланреотиду [34]
● ***Figure 2.*** Efficacy of pasireotide in patients resistant to octreotide and lanreotide therapy [34]



акромегалии и у 44% – уменьшение объема опухолевой ткани. Клиническая и биохимическая эффективность ПАС-ЛАР наблюдалась уже через месяц от начала лечения (ИИ 1,4 ± 0,7 против исходного уровня 1,9 ± 0,6). У 50% пациентов значительно уменьшились или исчезли головные боли. Авторы полагают, что анальгетический эффект ПАС-ЛАР, наблюдаемый уже после 1-й инъекции, реализуется через соматостатиновые рецепторы и не связан с уменьшением опухолевого объема. Предполагается, что укороченный вариант 5-го п/т СР может оказывать регуляторное влияние на механизмы формирования головной боли у пациентов с акромегалией [38].

Долгосрочная эффективность перевода на ПАС-ЛАР 19 пациентов, резистентных к лечению АС1, изучалась в исследовании V. Favero et al. Биохимический контроль регистрировался при величине ИИ < 1,3. Лечение прекращалось, если через 3 мес. на дозе 60 мг величина ИИ оставалась > 1,3. У чувствительных пациентов продолжалось лечение ПАС-ЛАР. В случае снижения ИИ > 50% доза препарата снижалась до 20 мг. Длительность наблюдения составила 47 (12–66) мес. Через 1 и 3 мес. от начала лечения у 14 пациентов (71,4%) отмечалось снижение величины ИИ (<1,3) по сравнению с резистентной группой (ИИ 1,4 и 1,7 соответственно). Нормализация ИИ (≤1) по итогам последнего визита зафиксирована у 78,6% больных чувствительной группы, в которой также отмечалось уменьшение объема опухолевой ткани (>20% от исходного уровня) и снижение интенсивности головных болей. Таким образом, переключение больных акромегалией, резистентных к АС1, на ПАС-ЛАР позволило достичь стойкого биохимического и опухолевого ответа у 52,6% пациентов [39]. С учетом положительных клинических результатов многие авторы предлагают использовать ПАС-ЛАР в качестве альтернативы комбинированному лечению АС1 с каберголином либо с ПЭГ [28, 40–42].

В работе M. Araujo-Castro et al. проводилось сравнение эффективности ПАС-ЛАР в качестве монотерапии, а также в комбинации с ПЭГ (или каберголином) у пациентов с моно- (n = 41) и полигормональными (сомато-лактотрофными; n = 8) опухолями, резистентными к АС1. Длительность наблюдения составила 38,7 ± 29,72 мес. В итоге биохимической ремиссии (ИИ ⩽ 1) достигли 75% больных со смешанными опухолями (1 на монотерапии, 4 из 6 в сочетании с каберголином и 1 в комбинации с ПЭГ) и 70,7% пациентов с чистыми соматотропиномами (16 из 23 на монотерапии, 8 из 13 в сочетании с каберголином и 5 в комбинации с ПЭГ). При этом у всех пациентов со смешанными опухолями на фоне терапии ПАС-ЛАР нормализовался уровень пролактина. Таким образом, данный препарат продемонстрировал сходную эффективность при наличии как чистых, так и смешанных соматолактотрофных опухолей [43].

Дополнительными положительными опциями являются противоопухолевый и анальгетический эффекты ПАС-ЛАР. Клинические результаты подтверждают, что ПАС-ЛАР обладает более выраженным антитуморозным действием по сравнению с АС1, что объясняется активизацией процессов апоптоза, кистозной дегенерации и/или некроза опухолевых клеток. Радиологически это отражается в повышении интенсивности опухолевого сигнала на Т2-взвешенных изображениях (Т2-ВИ) МРТ на фоне лечения ПАС-ЛАР. Согласно результатам клинического исследования PAPE, уменьшение размеров опухоли на фоне терапии ПАС-ЛАР у пациентов с гиперинтенсивностью сигнала на Т2-ВИ и низкой экспрессией 2-го п/т СР возможно даже при отсутствии достижения биохимической ремиссии. В связи с этим фармакотерапия ПАС-ЛАР может быть использована в качестве дооперационного лечения с целью повышения эффективности предстоящего хирургического пособия [44, 45].

Особенным действием ПАС-ЛАР, положительно влияющим на качество жизни пациентов, является снижение интенсивности головных болей. Головная боль является распространенным признаком акромегалии, который наблюдается у 59% пациентов [46, 47]. Предполагается, что данный симптом является предиктором резистентности к АС1, поскольку переключение на АС2 оказывает обезболивающий эффект уже после первой инъекции. Отмечается, что рецепторы 2-го п/т СР располагаются в областях мозга, потенциально важных для купирования кластерной головной боли вследствие их взаимосвязи с опиоидной системой. Другие авторы указывают на возможное влияние цитокинов или вазоактивных веществ на патогенез головной боли. Наконец, анальгетическое влияние ПАС-ЛАР может быть связано с экспрессией опухолью укороченного варианта рецептора соматостатина 5-го п/т. Таким образом, ПАС-ЛАР можно рассматривать как терапию второй линии для пациентов с головной болью, не реагирующих на терапию АС1 [48–50].

В оригинальной работе J. Amarù et al. оценивалась эффективность сочетанного использования АС1 и АС2, учитывая мультилигандное действие последнего. Однако авторы не обнаружили аддитивного/синергического эффекта от комбинированного лечения. Было показано, что совместная инкубация с селективным антагонистом 2-го п/т СР нивелирует ингибирующий эффект обоих соединений. По мнению авторов, оба препарата действуют в соматотрофных опухолевых клетках в основном через 2-й п/т СР и потому их комбинация не имеет преимуществ перед монотерапией [51].

Нежелательные явления при лечении пасиреотидом ЛАР

Ятрогенное нарушение углеводного обмена является наиболее упоминаемой темой, связанной с действием ПАС-ЛАР. Известно, что снижение метаболизма глюкозы является характерной чертой акромегалии, обусловленной, с одной стороны, стимуляцией секреции инсулина с последующим развитием вторичной бета-клеточной недостаточности, с другой – контринсулярным действием ГР, направленным на активизацию липолиза, процессов глюконеогенеза, гликогенолиза, развитие инсулинорезистентности, хронического воспаления и стойкой гипергликемии. Таким образом, инсулинорезистентность, гипергликемия и СД являются обычными коморбидными состояниями при акромегалии, частота которых колеблется от 16 до 56%. Поэтому использование

немедикаментозных и медикаментозных средств коррекции нарушенного углеводного обмена является составной частью лечения акромегалии.

Что же касается пасиреотид-ассоциированной гипергликемии, то она является обратной стороной повышенного и стойкого аффинитета ПАС к 5-му п/т СР. В основе данного состояния лежит снижение секреции инсулина и инкретиновых гормонов: глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП) и глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) [52]. J.M. Silverstein et al. объясняют развитие гипергликемии преимущественным присутствием 2-го п/т СР в α-клетках и 5-го п/т в β-клетках островков Лангерганса. Поэтому в отличие от АС1 супрессивное действие ПАС проявляется доминирующим снижением секреции не глюкагона, а инсулина. Возникающее нарушение физиологического соотношения между глюкагоном и инсулином, а также снижение продукции ГИП и ГПП-1 способствуют сокращению регуляторных возможностей организма, развитию НТГ и сахарного диабета. Согласно мнению P. Wolf et al., старший возраст и исходно плохой гликемический контроль являются сильными предикторами пасиреотид-ассоциированной гипергликемии [30, 53, 54].

С учетом вышесказанного важной опцией при планировании терапии ПАС-ЛАР является оценка риска развития СД. Факторы риска пасиреотид-ассоциированной гипергликемии ранее уже обсуждались в 2 проспективных клинических исследованиях. Они включают: возраст > 40 лет, ИМТ ⩾ 30 кг/м^2, наличие предиабета, признаков дислипидемии, артериальной гипертензии. Таким образом, пациенты молодого возраста с нормальной массой тела и «метаболическим здоровьем» имеют наименьший риск развития СД. Примечательно, что как раз эта когорта пациентов с ранней манифестацией заболевания и является фокусной группой для назначения ПАС-ЛАР.

Клинически важным является предварительное выявление имеющихся нарушений углеводного обмена с целью назначения сахароснижающих препаратов. Следует обратить внимание на отсутствие корреляции между дозой ПАС-ЛАР и риском развития гипергликемии, поскольку даже при малых дозах возможно ухудшение гликемического контроля.

В клиническом исследовании U. Feldt-Rasmussen et al. было показано, что нарушение углеводного обмена наблюдается у 48% больных акромегалией, получающих ПАС-ЛАР. Отмечено, что старший возраст, повышенные уровни гликемии натощак, гликированного гемоглобина, наличие предиабета и СД ассоциируются с высокой потребностью в назначении противодиабетических препаратов при назначении ПАС-ЛАР [55].

Мониторирование состояния углеводного обмена на фоне лечения ПАС-ЛАР включает динамическое определение уровня глюкозы натощак и гликированного гемоглобина в течение первых 3 мес. фармакотерапии. Особенно важным является определение постпрандиального уровня глюкозы, поскольку ПАС снижает глюкозостимулированную секрецию инсулина и инкретинов, что наиболее показательно проявляется после еды. При отсутствии лабораторных нарушений тощаковые и постпрандиальные показатели гликемии желательно определять один раз в 2 нед. При высоком риске показано проведение еженедельного самоконтроля в первые 3 мес. лечения. При возможности следует перейти на суточное мониторирование гликемии. При выявлении НТГ с повышением уровня глюкозы натощак > 5,6 ммоль/л (или постпрандиальной гликемии > 7,8 ммоль/л или HbA1c > 5,7%) инициируются немедикаментозные мероприятия (диета, образ жизни, физические упражнения). При прогрессировании нарушений углеводного обмена (гликемии натощак > 7 ммоль/л, постпрандиальной > 11,1 ммоль/л, HbA1c ⩾ 6,5%) назначаются антидиабетические препараты [54].

Препаратом выбора является метформин, позволяющий контролировать не только гликемию, но и массу тела. При наличии высокого кардиоваскулярного риска рекомендуется назначение агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (предпочтительно использовать семаглутид). Пациентам с низким кардиоваскулярным риском рекомендуется назначение ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа. Перспективным считается использование коагониста глюкагоноподобного пептида-1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида тирзепатида. В отличие от названных групп препаратов использование ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, как правило, не рекомендуется, поскольку они не влияют на механизм развития пасиреотид-индуцированного блокирования секреции инкретина. Более того, у больных акромегалией имеется высокий риск развития диабетического кетоацидоза, связанного с приемом данной группы препаратов. Однако в литературе описаны случаи успешного применения ПАС-ЛАР и иНГЛТ-2 [56]. В ряде случаев рекомендуется добавление к лечению препаратов инсулина в небольших дозах из-за риска развития гипогликемии [54].

По данным M. Gadelha et al., возникающее нарушение углеводного обмена легко компенсируется по мере ликвидации гиперсекреции ГР и ИФР-1, играющей ведущую роль в нарушении метаболизма глюкозы при акромегалии [25, 35]. В ряде случаев при достижении контроля акромегалии практикуется контролируемое снижение дозы ПАС-ЛАР, также положительно влияющее на углеводный обмен [57–59].

Среди других НЯ следует упомянуть синусовую брадикардию, удлинение интервала QT, артериальную гипотонию, кишечный дискомфорт, холелитиаз [27, 29]. Как правило, эти нарушения возникают в течение первых месяцев лечения, хотя описаны и отсроченные варианты. В принципе, можно согласиться, что лечение ПАС-ЛАР сопровождается более выраженными НЯ по сравнению с АС1. Однако следует отметить, что данный препарат способен оказать существенную помощь больным с наиболее агрессивным морфологическим вариантом соматотрофных опухолей, отличающимся продолженным ростом, наклонностью к рецидивированию и малигнизации, а также рефрактерностью к традиционной терапии. Поэтому побочные эффекты от применения ПАС-ЛАР корректнее сравнивать не с препаратами группы АС1, а с противоопухолевым препаратом темозоломидом, также рекомендуемым при агрессивных формах акромегалии.

Следует также подчеркнуть, что в отличие от других препаратов, вызывающих ятрогенный СД, в данном случае прописаны четкие схемы предварительного обследования, динамического контроля и лечебной коррекции возникших осложнений. Таким образом, если оценить плюсы и минусы действия ПАС-ЛАР, то, безусловно, доля положительных моментов существенно превышает негативные проявления.

Антигормональная терапия

Другой фармакологической опцией при выявлении резистентности (или непереносимости) АС1 является назначение антагониста рецепторов ГР пэгвисоманта (ПЭГ), блокирующего биологическое действие ГР в периферических тканях, прежде всего в печени. Препарат не влияет на опухолевую активность и блокирует биологическое действие ГР на ткани, стойко нормализуя уровень ИФР-1 в 63–97% случаев. Процесс пегилирования увеличивает длительность полужизни препарата до 70 ч. ПЭГ может использоваться в качестве монотерапии (при небольших размерах аденомы) или в комбинации с АС или каберголином. 14-летняя наблюдательная программа ACROSTUDY, объединившая 2 221 пациента из 15 стран, показала по итогам последнего визита наличие стойкого биохимического контроля у 64% больных акромегалией. Продолженный рост аденомы наблюдался у 7,1% больных [60].

Показанием для назначения ПЭГ является сохранение активности заболевания после нерадикальной аденомэктомии и вторичной медикаментозной терапии АС1. Принимая во внимание различия в механизмах действия, рекомендуется комбинированное лечение АС и ПЭГ, к преимуществам которого относятся более высокие показатели эффективности при меньших дозах ПЭГ, а также стабилизация размеров остаточной ткани [61, 62]. В проведенном исследовании PAPE было показано, что комбинация ПАС-ЛАР с ПЭГ обеспечивает биохимический контроль в 70% случаев при небольших дозах последнего [42].

Противоопухолевая терапия

Темозоломид (ТЕМ) является препаратом выбора для лечения агрессивных или злокачественных опухолей гипофиза. Механизм цитотоксического действия ТЕМ связан с метилированием гуанина, что приводит к нарушению его соединения с тимином во время следующего цикла репликации ДНК. К сожалению, клинический эффект ТЕМ наблюдается только в 47% случаев и обратно пропорционален степени экспрессии О6-метилгуанин ДНК-метилтрансферазы (MGMT), являющейся ферментом репарации ДНК. Поскольку при агрессивных соматотрофных опухолях экспрессия MGMT, как правило, сильно повышена, то для снижения ее активности и улучшения клинического эффекта рекомендуется использование комбинации ТЕМ с капецитабином (CAPTEM). Капецитабин является антиметаболитом, способствующим включению 5-фтордезоксиуридинтрифосфата в ДНК, что приводит к ослаблению репарационной активности MGMT и усилению алкилирующего эффекта ТЕМ. Клиническая практика показывает, что дополнительное использование капецитабина позволяет существенно повысить результативность противоопухолевого лечения ТЕМ. Показаниями к применению ТЕМ являются: невозможность или неэффективность хирургического лечения, неконтролируемый продолженный рост опухоли, высокая пролиферативная активность опухолевых клеток, признаки интракраниальной компрессии, резистентность к лучевой терапии. Возможные НЯ являются традиционными для химиотерапевтических препаратов [63, 64].

Таким образом, современная линейка лекарственных препаратов разнонаправленного действия предоставляет возможность достижения контроля акромегалии с учетом актуального морфологического варианта соматотрофной опухоли. Внедрение в отечественную клиническую практику ПАС-ЛАР позволит обеспечить избирательное лечение для наиболее проблемной группы пациентов с РСО, отличающимися прогрессивным ростом и рефрактерностью к АС1. Ниже представлены рекомендации по использованию прецизионного подхода при принятии решения о назначении ПАС-ЛАР.

Предикторы чувствительности к лечению пасиреотидом

В последние годы значительно увеличилось число работ, посвященных необходимости перехода от эмпирической схемы лекарственной терапии пациентов с синдромом акромегалии к персонализированной практике с учетом особенностей морфотипа и клинического поведения ГР-секретирующих опухолей. Согласно данным национальных регистров, результатам метаанализа и итогам эпидемиологических исследований, отмечено, что 24–65% пациентов с акромегалией не достигают целевой биохимической ремиссии заболевания, сохраняя высокие риски развития фатальных осложнений [65]. В немалой степени низкая терапевтическая эффективность связана с неселективным подбором пациентов без учета особенностей рецепторного фенотипа.

Наиболее актуальной проблемой является дифференциальная диагностика между наиболее часто встречаемыми ПСО и РСО, принципиально различающимися между собой по клеточному составу, клиническому сценарию и чувствительности к таргетной терапии [66]. Недостатком эмпирической фармакотерапии является формальное назначение препаратов без учета особенностей морфофункционального статуса курируемых ГР-секретирующих опухолей, что особенно негативно отражается на качестве лечения больных с наиболее агрессивным редкогранулированным вариантом соматотрофных опухолей. На современном этапе повышение качества медицинской помощи неотъемлемо связано с развитием прецизионного подхода с выделением разноплановых предикторов, позволяющих оценить морфофункциональный статус опухоли и предсказать отдаленную эффективность намеченной фармакотерапии. Ниже представлены наиболее обсуждаемые предикторы морфологического строения и лечебного прогноза.

Ультраструктурные особенности соматотрофных опухолей

В работе J. Brzana et al. подчеркивается важность предварительного определения морфофункционального статуса соматотрофной опухоли для адекватного

решения вопроса о вторичной медикаментозной терапии. Показано, что наличие плотногранулированного микроскопического и иммуногистохимического паттерна, характеризующегося перинуклеарной локацией низкомолекулярного цитокератина, повышенной экспрессией АТ к ГР, 2-го п/т СР, а также равномерной ацидофильной цитоплазмой, свидетельствует о хорошей чувствительности опухоли к АС1. Напротив, наличие РСО, состоящей из хромофобных клеток, низкой экспрессии АТ к ГР, 2-го п/т СР, парануклеарной локации цитокератина с содержанием фиброзных телец в более чем 70% опухолевых клеток указывает на низкую эффективность использования АС1 и целесообразность первичного назначения АС2. По данным D. Iacovazzo et al., пациенты с РСО лучше реагировали на лечение ПАС-ЛАР по сравнению с больными, имеющими ПСО: контроль акромегалии наблюдался у 80% против 16,7% пациентов соответственно [67–69].

Доказано, что терапевтическая результативность АС1 и АС2 зависит как от выраженности рецепторной экспрессии 2-го или 5-го п/т в опухолевых клетках, так и от их соотношения. Высокая абсолютная и относительная экспрессия 2-го п/т СР является биомаркером ПСО и хорошей чувствительности к АС1. Напротив, низкие показатели экспрессии 2-го п/т и соотношения 2/5 п/т (<1,3) указывают на наличие РСО, резистентности к АС1 и предпочтительность использования ПАС-ЛАР в качестве препарата 1-й линии [68, 70–72]. При этом подчеркивается, что для окончательного решения вопроса о назначении АС2 желательна сочетанная оценка абсолютной и относительной экспрессии 2-го и 5-го п/т СР, которые, по мнению ряда авторов, принимают основное участие в реализации супрессивного эффекта ПАС-ЛАР. Выраженная мембранная экспрессия 5-го п/т СР является позитивным предиктором чувствительности к ПАС-ЛАР. Напротив, отсутствие или низкая экспрессия 5-го п/т СР коррелируют с плохой чувствительностью к ПАС-ЛАР [65, 73]. К дополнительным ультраструктурным предикторам хорошей чувствительности к АС2 относятся: низкая экспрессия AIP и Е-кадгерина, а также повышенный индекс пролиферации Ki-67 [74].

Относительная интенсивность опухолевого сигнала на Т2-взвешенных изображениях МРТ

У неоперированных больных решение о характере первичной медикаментозной терапии может быть принято на основании оценки интенсивности опухолевого сигнала на Т2-ВИ при проведении МРТ. Присутствие гипоинтенсивного опухолевого сигнала на Т2-ВИ характерно для ПСО с высоким содержанием цитозольного белка, тогда как присутствие гиперинтенсивного сигнала свидетельствует о нарушении гомогенности опухолевой ткани с повышенной кистозной дегенерацией и некротическими очагами, что указывает на присутствие РСО. Если говорить о клинических выводах, то наличие гипоинтенсивной ПСО сопряжено с хорошей чувствительностью к АС1, тогда как присутствие гиперинтенсивной РСО свидетельствует о рефрактерности к АС1 и хорошей чувствительности к ПАС-ЛАР. В исследовании PAPE было подтверждено, что пациенты с Т2-гиперинтенсивностью демонстрировали более выраженный биохимический и опухолевый ответ на ПАС-ЛАР по сравнению с общей когортой (43,6% против 24,6%) [48]. В клиническом случае, представленном Z. Dabbous et al., описывается дальнейшее повышение интенсивности опухолевого сигнала на фоне приема ПАС-ЛАР у пациента с РСО, подтверждая развитие ятрогенных кистозных изменений опухолевой ткани [46].

Острый тест с октреотидом и пасиреотидом

Для оценки долгосрочной эффективности АС1 используются различные варианты острого теста с октреотидом (ОТО), при этом величина ГР-надира считается надежным предиктором результативности планируемого лечения. По данным M. Wang et al., при оценке прогностической силы ОТО в определении долгосрочной эффективности АС1 площадь под кривой [AUC (area under the curve)] составила 0,935 при чувствительности 85,7% и специфичности 93,8% [75]. В работе M. Marques-Pamies et al. отмечается присутствие сильной корреляции (0,76; $p < 0,0001$) между значением ГР-надира через 2 ч после п/к введения 100 мкг ОКТ и величиной снижения уровня ИФР-1 через 12 мес. лечения АС1. AUC составила 0,832, отрезные точки ГР-надира через 2 ч после инъекции – 1,4 против 4,3 нг/мл у чувствительных и резистентных пациентов соответственно. Таким образом, высокая величина ГР-надира при проведении ОТО (>4,3 нг/мл) является предиктором РСО и терапевтической эффективности ПАС-ЛАР [76].

Согласно мнению M. Puig-Domingo et al., надежным предиктором долгосрочной эффективности ПАС-ЛАР являются результаты проведения острого теста с пасиреотидом, позволяющие оценить рецепторный статус опухолевых клеток и интактность пострецепторных механизмов [77].

В *таблице* суммированы известные разноплановые биомаркеры, предсказывающие эффективность долгосрочного использования АС 1-й и 2-й генерации при синдроме акромегалии [27, 72, 78, 79].

Таблица. Предикторы чувствительности моногормональных соматотрофных опухолей к аналогам соматостатина
Table. Predictors of monohormonal somatotrophic tumor sensitivity to somatostatin receptor ligands

Предикторы	АС1 (октреотид, ланреотид)	АС2 (пасиреотид)
Грануляционный паттерн	ПСО	РСО
Экспрессия 2-го п/т СР	высокая	низкая
Экспрессия 5-го п/т СР	низкая	высокая
Соотношение 2/5 п/т СР	>1,3	<1,3
Присутствие фиброзных телец	<70% клеток	>70% клеток
Экспрессия Ki-67	низкая	высокая
AIP-экспрессия	высокая	низкая
Экспрессия Е-кадгерина	высокая	низкая
Интенсивность опухолевого сигнала на Т2-ВИ	низкая	высокая
ГР-надир на фоне ОТО	<1,4	>4,3

Согласно современному консенсусному соглашению, использование ПАС-ЛАР рекомендуется в качестве препарата 2-й линии при наличии резистентности к АС1. Однако ряд авторов предлагают использование данного препарата в качестве препарата 1-й линии при выявлении предикторов чувствительности к АС2 и, соответственно, резистентности к АС1: присутствие РСО, отсутствие или низкая экспрессия 2-го п/т и высокая экспрессия 5-го п/т СР, молодой возраст, большой объем резидуальной опухоли, низкая экспрессия Е-кадгерина и высокая экспрессия Ki-67, наличие гиперинтенсивного опухолевого сигнала на Т2-ВИ, низкая реакция на пробу с ОКТ. Данная рекомендация соответствует принципам прецизионной медицины, поскольку учитывает особенности рецепторного фенотипа опухолевых клеток и обеспечивает равные стартовые условия для пациентов с наиболее агрессивной формой заболевания.

Дополнительными показаниями для переключения на ПАС-ЛАР являются частичная рефрактерность к 6-месячному лечению АС1 в максимальных дозах (при отсутствии данных иммуногистохимического анализа), молодой возраст пациентов, прогрессирующая неконтролируемая опухолевая экспансия с инвазией в кавернозный синус, а также сохранение краниалгии на фоне лечения АС1. Также переключение на монотерапию ПАС-ЛАР рекомендуется пациентам, получающим комбинацию АС1 + низкие дозы ПЭГ (<80 мг/нед). В случае отсутствия контроля при монотерапии ПАС-ЛАР следует рассмотреть вопрос о комбинации с ПЭГ, который, помимо нормализации уровня ИФР-1, может дополнительно снизить гипергликемический эффект ПАС-ЛАР [48, 80].

Описаны хорошие результаты лечения ПАС-ЛАР больных с наследственной патологией и большим объемом опухоли (Х-связанный акрогигантизм, AIP-мутация) [81]. Отдельной категорией являются пациенты с сохраняющейся выраженной головной болью, несмотря на лечение АС1 [27].

Компенсированное нарушение углеводного обмена, наблюдаемое на фоне лечения ПАС-ЛАР, указывает на относительную безопасность длительного использования данного лекарственного средства. Критерием невключения является наличие у пациентов неконтролируемой гипергликемии с уровнем гликированного гемоглобина > 8% [46, 65, 82].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно литературным данным, мультирецепторный аналог соматостатина 2-й генерации пасиреотид является эффективным фармакотерапевтическим средством, существенно расширяющим возможности эффективной терапии пациентов с акромегалией. Препарат ПАС-ЛАР обладает выраженным и стойким антисекреторным и противоопухолевым действием с накопительным терапевтическим эффектом. Оптимальной терапевтической нишей для ПАС-ЛАР являются пациенты с редкогранулированными соматотрофными опухолями (РСО), характеризующимися агрессивным течением, наклонностью к рецидивированию и рефрактерностью к традиционной терапии аналогами соматостатина 1-й генерации. При выявлении РСО, слабой экспрессии 2-го п/т, низкого соотношения 2/5 п/т СР, больших размеров резидуальной опухоли ПАС-ЛАР может применяться в качестве препарата 1-й линии как при моно-, так и комбинированной терапии с ПЭГ. Особая осторожность требуется при лечении пациентов с СД или предрасположенностью к его развитию.

Использование прецизионного подхода позволяет повысить эффективность современной фармакотерапии акромегалии, обеспечивая селективное воздействие на конкретный морфотип ГР-секретирующей опухоли. Учет дополнительных клинических, функциональных и гистологических предикторов, а также диагностически значимых отрезных точек позволяет прогнозировать морфофункциональный статус соматотрофной опухоли и долгосрочную эффективность лекарственного препарата.

Поступила / Received 15.09.2024
Поступила после рецензирования / Revised 02.10.2024
Принята в печать / Accepted 05.10.2024

Список литературы / References

1. Sampedro-Nuñez M, Herrera-Martínez AD, Ibáñez-Costa A, Rivero-Cortés E, Venegas E, Robledo M et al. Integrative clinical, hormonal, and molecular data associate with invasiveness in acromegaly: REMAH study. *Eur J Endocrinol*. 2024;190(6):421–433. https://doi.org/10.1093/ejendo/lvae045.
2. Vilar L, Naves LA, Martins MRA, Ribeiro-Oliveira A Jr. "Micromegaly": Acromegaly with apparently normal GH, an entity on its own? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2024;38(3):101878. https://doi.org/10.1016/j.beem.2024.101878.
3. Gliga MC, Tătăranu LG, Popescu M, Chinezu L, Paşcanu MI. Immunohistochemical evaluation of biomarkers with predictive role in acromegaly: a literature review. *Rom J Morphol Embryol*. 2023;64(1):25–33. https://doi.org/10.47162/RJME.64.1.03.
4. Venegas-Moreno E, Flores-Martinez A, Dios E, Vazquez-Borrego MC, Ibañez-Costa A, Madrazo-Atutxa A et al. E-cadherin expression is associated with somatostatin analogue response in acromegaly. *J Cell Mol Med*. 2019;23(5):3088–3096. https://doi.org/10.1111/jcmm.13851.
5. Asa SL, Mete O, Perry A, Osamura RY. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol*. 2022;33(1):6–26. https://doi.org/10.1007/s12022-022-09703-7.
6. Fleseriu M, Langlois F, Lim DST, Varlamov EV, Melmed S. Acromegaly: pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(11):804–826. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00244-3.
7. Shen M, Zhang Q, Liu W, Wang M, Zhu J, Ma Z et al. Predictive value of T2 relative signal intensity for response to somatostatin analogs in newly diagnosed acromegaly. *Neuroradiology*. 2016;58(11):1057–1065. https://doi.org/10.1007/s00234-016-1728-4.
8. Giustina A, Biermasz N, Casanueva FF, Fleseriu M, Mortini P, Strasburger C, et al. Consensus on criteria for acromegaly diagnosis and remission. *Pituitary*. 2024;27(1):7–22. https://doi.org/10.1007/s11102-023-01360-1.
9. Clemmons DR, Bidlingmaier M. Interpreting growth hormone and IGF-I results using modern assays and reference ranges for the monitoring of treatment effectiveness in acromegaly. *Front Endocrinol*. 2023;14:1266339. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1266339.
10. Ershadinia N, Tritos NA. Diagnosis and Treatment of Acromegaly: An Update. *Mayo Clin Proc*. 2022;97(2):333–346. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.11.007.
11. Coopmans EC, van der Lely AJ, Neggers SJCMM. Approach to the Patient With Treatment-resistant Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(6):1759–1766. https://doi.org/10.1210/clinem/dgac037.
12. Shimon I. Real-world value of cabergoline in the treatment of acromegaly. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2024;38(4):101887. https://doi.org/10.1016/j.beem.2024.101887.
13. Brazeau P, Vale W, Burgus R, et al. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science*. 1973;179(4068):77–79. https://doi.org/10.1126/science.179.4068.77.

14. Öberg K, Lamberts SW. Somatostatin analogues in acromegaly and gastro-enteropancreatic neuroendocrine tumours: past, present and future. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(12):R551–R566. https://doi.org/10.1530/ERC-16-0151.
15. Gomes-Porras M, Cárdenas-Salas J, Álvarez-Escolá C. Somatostatin Analogs in Clinical Practice: a Review. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1682. https://doi.org/10.3390/ijms21051682.
16. Theodoropoulou M, Stalla GK. Somatostatin receptors: from signaling to clinical practice. *Front Neuroendocrinol*. 2013;34(3):228–252. https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2013.07.005.
17. Ben-Shlomo A, Melmed S. Somatostatin agonists for treatment of acromegaly. *Mol Cell Endocrinol*. 2008;286(1-2):192–198. https://doi.org/10.1016/j.mce.2007.11.024.
18. Chinezu L, Vasiljevic A, Jouanneau E, François P, Borda A, Trouillas J, Raverot G. Expression of somatostatin receptors, SSTR2A and SSTR5, in 108 endocrine pituitary tumors using immunohistochemical detection with new specific monoclonal antibodies. *Hum Pathol*. 2014;45(1):71–77. https://doi.org/10.1016/j.humpath.2013.08.007.
19. Greenman Y, Melmed S. Expression of three somatostatin receptor subtypes in pituitary adenomas: evidence for preferential SSTR5 expression in the mammosomatotroph lineage. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(3):724–729. https://doi.org/10.1210/jcem.79.3.7521350.
20. Colao A, Auriemma RS, Lombardi G, Pivonello R. Resistance to somatostatin analogs in acromegaly. *Endocr Rev*. 2011;32(2):247–271. https://doi.org/10.1210/er.2010-0002.
21. Lamberts SW. The role of somatostatin in the regulation of anterior pituitary hormone secretion and the use of its analogs in the treatment of human pituitary tumors. *Endocr Rev*. 1988;9(4):417–436. https://doi.org/10.1210/edrv-9-4-417.
22. Anthony L, Freda PU. From somatostatin to octreotide LAR: evolution of a somatostatin analogue. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(12):2989–2999. https://doi.org/10.1185/03007990903328959.
23. Cuevas-Ramos D, Fleseriu M. Somatostatin receptor ligands and resistance to treatment in pituitary adenomas. *J Mol Endocrinol*. 2014;52(3):R223-R240. https://doi.org/10.1530/JME-14-0011.
24. Grasso LF, Auriemma RS, Pivonello R, Colao A. Adverse events associated with somatostatin analogs in acromegaly. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(8):1213–1226. https://doi.org/10.1517/14740338.2015.1059817.
25. Gadelha MR, Wildemberg LE, Bronstein MD, Gatto F, Ferone D. Somatostatin receptor ligands in the treatment of acromegaly. *Pituitary*. 2017;20(1):100–108. https://doi.org/10.1007/s11102-017-0791-0.
26. Labadzhyan A, Nachtigall LB, Fleseriu M, Gordon MB, Molitch M, Kennedy L et al. Oral octreotide capsules for the treatment of acromegaly: comparison of 2 phase 3 trial results. *Pituitary*. 2021;24(6):943–953. https://doi.org/10.1007/s11102-021-01163-2.
27. Bolanowski M, Kałużny M, Witek P, Jawiarczyk-Przybyłowska A. Pasireotide-a novel somatostatin receptor ligand after 20 years of use. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022;23(3):601–620. https://doi.org/10.1007/s11154-022-09710-3.
28. Schmid HA. Pasireotide (SOM230): development, mechanism of action and potential applications. *Mol Cell Endocrinol*. 2008;286(1-2):69–74. https://doi.org/10.1016/j.mce.2007.09.006.
29. Petersenn S, Schopohl J, Barkan A, Mohideen P, Colao A, Abs R et al. Pasireotide (SOM230) demonstrates efficacy and safety in patients with acromegaly: a randomized, multicenter, phase II trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2781–2789. https://doi.org/10.1210/jc.2009-2272.
30. Silverstein JM. Hyperglycemia induced by pasireotide in patients with Cushing's disease or acromegaly. *Pituitary*. 2016;19(5):536–543. https://doi.org/10.1007/s11102-016-0734-1.
31. Periferakis A, Tsigas G, Periferakis AT, Tone CM, Hemes DA, Periferakis K et al. Agonists, Antagonists and Receptors of Somatostatin: Pathophysiological and Therapeutical Implications in Neoplasias. *Curr Issues Mol Biol*. 2024;46(9):9721–9759. https://doi.org/10.3390/cimb46090578.
32. Petersenn S, Farrall AJ, De Block C, Melmed S, Schopohl J, Caron P et al. Long-term efficacy and safety of subcutaneous pasireotide in acromegaly: results from an open-ended, multicenter, Phase II extension study. *Pituitary*. 2014;17(2):132–140. https://doi.org/10.1007/s11102-013-0478-0.
33. Colao A, Bronstein MD, Freda P, Gu F, Shen CC, Gadelha M, et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):791–799. https://doi.org/10.1210/jc.2013-2480.
34. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, Coculescu M, Fleseriu M, Guitelman M et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(11):875–884. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70169-X.
35. Gadelha M, Marques NV, Fialho C, Scaf C, Lamback E, Antunes X et al. Long-term Efficacy and Safety of Pasireotide in Patients With Acromegaly: 14 Years of Single-Center Real-World Experience. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(12):e1571–e1579. https://doi.org/10.1210/clinem/dgad378.
36. Pirchio R, Auriemma RS, Vergura A, Pivonello R, Colao A. Long-term pasireotide therapy in acromegaly: extensive real-life experience of a referral center. *J Endocrinol Invest*. 2024;47(8):1887–1901. https://doi.org/10.1007/s40618-023-02299-7.
37. Witek P, Bolanowski M, Szamotulska K, Wojciechowska-Luźniak A, Jawiarczyk-Przybyłowska A, Kałużny M. The Effect of 6 Months' Treatment With Pasireotide LAR on Glucose Metabolism in Patients With Resistant Acromegaly in Real-World Clinical Settings. *Front Endocrinol*. 2021;12:633944. https://doi.org/10.3389/fendo.2021.633944.
38. Urbani C, Dassie F, Zampetti B, Mioni R, Maffei P, Cozzi R, Bogazzi F. Real-life data of Pasireotide LAR in acromegaly: a long-term follow-up. *J Endocrinol Invest*. 2024;47(7):1733–1741. https://doi.org/10.1007/s40618-023-02275-1.
39. Favero V, Zampetti B, Carioni EI, Dalino Ciaramella P, Grossrubatscher E, Dallabonzana D et al. Efficacy of pasireotide LAR for acromegaly: a prolonged real-world monocentric study. *Front Endocrinol*. 2024;15:1344728. https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1344728.
40. Lasolle H, Ferriere A, Vasiljevic A, Eimer S, Nunes ML, Tabarin A. Pasireotide-LAR in acromegaly patients treated with a combination therapy: a real-life study. *Endocr Connect*. 2019;8(10):1383–1394. https://doi.org/10.1530/EC-19-0332.
41. Shimon I, Adnan Z, Gorshtein A, Baraf L, Saba Khazen N, Gershinsky M et al. Efficacy and safety of long-acting pasireotide in patients with somatostatin-resistant acromegaly: a multicenter study. *Endocrine*. 2018;62(2):448–455. https://doi.org/10.1007/s12020-018-1690-5.
42. Muhammad A, van der Lely AJ, Delhanty PJD, Dallenga AHG, Haitsma IK, Janssen JAMJL, Neggers SJCMM. Efficacy and Safety of Switching to Pasireotide in Patients With Acromegaly Controlled With Pegvisomant and First-Generation Somatostatin Analogues (PAPE Study). *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(2):586–595. https://doi.org/10.1210/jc.2017-02017.
43. Araujo-Castro M, Biagetti B, Menéndez Torre E, Novoa-Testa I, Cordido F, Pascual-Corrales E et al. Pegvisomant and pasireotide in PRL and GH co-secreting vs GH-secreting Pit-NETs. *Endocr Relat Cancer*. 2024;31(7):e240043. https://doi.org/10.1530/ERC-24-0043.
44. Coopmans EC, van der Lely AJ, Schneiders JJ, Neggers SJCMM. Potential antitumour activity of pasireotide on pituitary tumours in acromegaly. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(6):425–426. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30113-5.
45. Coopmans EC, Schneiders JJ, El-Sayed N, Erler NS, Hofland LJ, van der Lely AJ et al. T2-signal intensity, SSTR expression, and somatostatin analogs efficacy predict response to pasireotide in acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2020;182(6):595–605. https://doi.org/10.1530/EJE-19-084.
46. Dabbous Z, Rohani Z, Abdalrubb AK, Alkailani Y, Pivonello R, Elhadd T. Rapid Resolution of Recalcitrant Headache With Pasireotide in an Adult Patient With Acromegaly. *JCEM Case Rep*. 2024;2(8):luae142. https://doi.org/10.1210/jcemcr/luae142.
47. Slagboom TNA, van Bunderen CC, De Vries R, Bisschop PH, Drent ML. Prevalence of clinical signs, symptoms and comorbidities at diagnosis of acromegaly: a systematic review in accordance with PRISMA guidelines. *Pituitary*. 2023;26(4):319–332. https://doi.org/10.1007/s11102-023-01322-7.
48. Coopmans EC, Muhammad A, van der Lely AJ, Janssen JAMJL, Neggers SJCMM. How to Position Pasireotide LAR Treatment in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(6):1978–1988. https://doi.org/10.1210/jc.2018-01979.
49. Stelmachowska-Banaś M, Czajka-Oraniec I, Tomasik A, Zgliczyński W. Real-world experience with pasireotide-LAR in resistant acromegaly: a single center 1-year observation. *Pituitary*. 2022;25(1):180–190. https://doi.org/10.1007/s11102-021-01185-w.
50. Marina D, Burman P, Klose M, Casar-Borota O, Luque RM, Castaño JP, Feldt-Rasmussen U. Truncated somatostatin receptor 5 may modulate therapy response to somatostatin analogues – Observations in two patients with acromegaly and severe headache. *Growth Horm IGF Res*. 2015;25(5):262–267. https://doi.org/10.1016/j.ghir.2015.07.003.
51. Amarù J, Barbieri F, Arvigo M, Solari A, Bajetto A, Nista F, et al. Octreotide and Pasireotide Combination Treatment in Somatotroph Tumor Cells: Predominant Role of SST_2 in Mediating Ligand Effects. *Cancers*. 2021;13(8):1816. https://doi.org/10.3390/cancers13081816.
52. De Fano M, Falorni A, Malara M, Porcellati F, Fanelli CG. Management of Diabetes Mellitus in Acromegaly and Cushing's Disease with Focus on Pasireotide Therapy: A Narrative Review. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2024;17:2761–2774. https://doi.org/10.2147/DMSO.S466328.
53. Wolf P, Dormoy A, Maione L, Salenave S, Young J, Kamenický P, Chanson P. Impairment in insulin secretion without changes in insulin resistance explains hyperglycemia in patients with acromegaly treated with pasireotide LAR. *Endocr Connect*. 2022;11(12):e220296. https://doi.org/10.1530/EC-22-0296.
54. Störmann S, Meyhöfer SM, Groener JB, Faust J, Schilbach K, Seufert J, Vergès B. Management of pasireotide-induced hyperglycemia in patients with acromegaly: An experts' consensus statement. *Front Endocrinol*. 2024;15:1348990. https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1348990.

55. Feldt-Rasmussen U, Bolanowski M, Zhang SL, Yu Y, Witek P, Kalra P et al. Predictive factors and the management of hyperglycemia in patients with acromegaly and Cushing's disease receiving pasireotide treatment: *post hoc* analyses from the SOM230B2219 study. *Front Endocrinol*. 2024;15:1250822. https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1250822.
56. Zaina A, Grober Y, Abid A, Arad E, Golden E, Badarny S. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors treatment in acromegalic patients with diabetes-a case series and literature review. *Endocrine*. 2021;73(1):65–70. https://doi.org/10.1007/s12020-021-02718-w.
57. Giampietro A, Menotti S, Chiloiro S, Pontecorvi A, De Marinis L, Bianchi A. De-escalation treatment with pasireotide for acromegaly: a long-term experience. *Endocrine*. 2023;80(3):505–510. https://doi.org/10.1007/s12020-023-03325-7.
58. Chiloiro S, Appetecchia M, Bianchi A, Costa D, De Acetis C, Gargiulo P et al. Long-term pasireotide-LAR treatment in the personalized therapy of patients with complex acromegaly: a collection of clinical experiences. *Drugs Context*. 2024;13:2024-1-2. https://doi.org/10.7573/dic.2024-1-2.
59. Marques NV, Wildemberg LEA, Gadelha MR. Long-term, real-world experience of pasireotide dose reduction in patients with acromegaly. *Endocr Connect*. 2023;12(10):e230155. https://doi.org/10.1530/EC-23-0155.
60. Fleseriu M, Führer-Sakel D, van der Lely AJ, De Marinis L, Brue T, van der Lans-Bussemaker J et al. More than a decade of real-world experience of pegvisomant for acromegaly: ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(4):525–538. https://doi.org/10.1530/EJE-21-0239.
61. Chiloiro S, Bima C, Tartaglione T, Giampietro A, Gessi M, Lauretti L et al. Pasireotide and Pegvisomant Combination Treatment in Acromegaly Resistant to Second-Line Therapies: A Longitudinal Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(11):5478–5482. https://doi.org/10.1210/jc.2019-00825.
62. Lim DST, Fleseriu M. Personalized Medical Treatment of Patients With Acromegaly: A Review. *Endocr Pract*. 2022;28(3):321–332. https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.12.017.
63. Lu Y, Zhao Z, Wang J, Lv W, Lu L, Fu W, Li W. Safety and efficacy of combining capecitabine and temozolomide (CAPTEM) to treat advanced neuroendocrine neoplasms: A meta-analysis. *Medicine*. 2018;97(41):e12784. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000012784.
64. Ishida A, Shichi H, Fukuoka H, Shiramizu H, Inoshita N, Yamada S. Temozolomide and Capecitabine Treatment for an Aggressive Somatotroph Pituitary Tumor: A Case Report and Literature Review. *Front Oncol*. 2022;12:916982. https://doi.org/10.3389/fonc.2022.916982.
65. Chiloiro S, Bianchi A, Giampietro A, Pontecorvi A, Raverot G, Marinis L. Second line treatment of acromegaly: Pasireotide or Pegvisomant? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2022;36(6):101684. https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101684.
66. Kasuki L, Gadelha MR. Innovative therapeutics in acromegaly. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2022;36(6):101679. https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101679.
67. Brzana J, Yedinak CG, Gultekin SH, Delashaw JB, Fleseriu M. Growth hormone granulation pattern and somatostatin receptor subtype 2A correlate with postoperative somatostatin receptor ligand response in acromegaly: a large single center experience. *Pituitary*. 2013;16(4):490–498. https://doi.org/10.1007/s11102-012-0445-1.
68. Iacovazzo D, Carlsen E, Lugli F, Chiloiro S, Piacentini S, Bianchi A et al. Factors predicting pasireotide responsiveness in somatotroph pituitary adenomas resistant to first-generation somatostatin analogues: an immunohistochemical study. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(2):241–250. https://doi.org/10.1530/EJE-15-0832.
69. Gliga MC, Chinezu L, Pascanu IM. Predicting Response to Medical Treatment in Acromegaly via Granulation Pattern, Expression of Somatostatin Receptors Type 2 and 5 and E-Cadherin. *Int J Mol Sci*. 2024;25(16):8663. https://doi.org/10.3390/ijms25168663.
70. Saveanu A, Gunz G, Dufour H, Enjalbert A, Culler MD, Jaquet P. Distribution and functionality of the somatostatin receptor subtypes in acromegaly. *J Endocrinol Invest*. 2003;26(8 Suppl.):4–7. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15233203.
71. Wildemberg LE, Neto LV, Costa DF, Nasciuti LE, Takiya CM, Alves LM et al. Low somatostatin receptor subtype 2, but not dopamine receptor subtype 2 expression predicts the lack of biochemical response of somatotropinomas to treatment with somatostatin analogs. *J Endocrinol Invest*. 2013;36(1):38–43. https://doi.org/10.3275/8305.
72. Kiseljak-Vassiliades K, Xu M, Mills TS, Smith EE, Silveira LJ, Lillehei KO et al. Differential somatostatin receptor (SSTR) 1-5 expression and downstream effectors in histologic subtypes of growth hormone pituitary tumors. *Mol Cell Endocrinol*. 2015;417:73–83. https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.09.016.
73. Muhammad A, Coopmans EC, Gatto F, Franck SE, Janssen JAMJL, van der Lely AJ et al. Pasireotide Responsiveness in Acromegaly Is Mainly Driven by Somatostatin Receptor Subtype 2 Expression. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(3):915–924. https://doi.org/10.1210/jc.2018-01524.
74. Daly AF, Rostomyan L, Betea D, Bonneville JF, Villa C, Pellegata NS et al. AIP-mutated acromegaly resistant to first-generation somatostatin analogs: long-term control with pasireotide LAR in two patients. *Endocr Connect*. 2019;8(4):367–377. https://doi.org/10.1530/EC-19-0004.
75. Wang M, Shen M, He W, Yang Y, Liu W, Lu Y et al. The value of an acute octreotide suppression test in predicting short-term efficacy of somatostatin analogues in acromegaly. *Endocr J*. 2016;63(9):819–834. https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ16-0175.
76. Marques-Pamies M, Gil J, Valassi E, Hernández M, Biagetti B, Giménez-Palop O et al. Revisiting the usefulness of the short acute octreotide test to predict treatment outcomes in acromegaly. *Front Endocrinol*. 2023;14:1269787. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1269787.
77. Puig-Domingo M, Bernabéu I, Picó A, Biagetti B, Gil J, Alvarez-Escolá C et al. Pasireotide in the Personalized Treatment of Acromegaly. *Front Endocrinol*. 2021;12:648411. https://doi.org/10.3389/fendo.2021.648411.
78. Marques-Pamies M, Gil J, Jordà M, Puig-Domingo M. Predictors of Response to Treatment with First-Generation Somatostatin Receptor Ligands in Patients with Acromegaly. *Arch Med Res*. 2023;54(8):102924. https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2023.102924.
79. Marazuela M, Martínez-Hernandez R, Marques-Pamies M, Biagetti B, Araujo-Castro M, Puig-Domingo M. Predictors of biochemical response to somatostatin receptor ligands in acromegaly. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2024;38(4):101893. https://doi.org/10.1016/j.beem.2024.101893.
80. Fleseriu M, Biller BMK, Freda PU, Gadelha MR, Giustina A, Katznelson L et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary*. 2021;24(1):1–13. https://doi.org/10.1007/s11102-020-01091-7.
81. Daly AF, Lysy PA, Desfilles C, Rostomyan L, Mohamed A, Caberg JH et al. GHRH excess and blockade in X-LAG syndrome. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(3):161–170. https://doi.org/10.1530/ERC-15-0478.
82. Bhat SZ, Salvatori R. Current role of pasireotide in the treatment of acromegaly. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2024;38(4):101875. https://doi.org/10.1016/j.beem.2024.101875.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Е.В. Пронин, В.С. Пронин**
Концепция и дизайн исследования – **Е.В. Пронин, В.С. Пронин, М.Б. Анциферов**
Написание текста – **Е.В. Пронин, В.С. Пронин**
Сбор и обработка материала – **Е.В. Пронин, В.С. Пронин, Т.М. Алексеева**
Обзор литературы – **Е.В. Пронин, В.С. Пронин**
Анализ материала – **Е.В. Пронин, В.С. Пронин, М.Б. Анциферов, Т.М. Алексеева**
Редактирование – **В.С. Пронин, М.Б. Анциферов**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Е.В. Пронин**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Evgeny V. Pronin, Vyacheslav S. Pronin**
Study concept and design – **Evgeny V. Pronin, Vyacheslav S. Pronin, Mikhail B. Antsiferov**
Text development – **Evgeny V. Pronin, Vyacheslav S. Pronin**
Collection and processing of material – **Evgeny V. Pronin, Tatiana M. Alexeeva, Vyacheslav S. Pronin**
Literature review – **Evgeny V. Pronin, Vyacheslav S. Pronin**
Material analysis – **Evgeny V. Pronin, Tatiana M. Alexeeva, Vyacheslav S. Pronin, Mikhail B. Antsiferov**
Editing – **Vyacheslav S. Pronin, Mikhail B. Antsiferov**
Approval of the final version of the article – **Evgeny V. Pronin**

Информация об авторах:

Пронин Евгений Вячеславович, врач-эндокринолог высшей категории эндокринологического отделения для взрослых, Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы; 119034, Россия, Москва, ул. Пречистенка, д. 37, стр. 1; proninev@zdrav.mos.ru
Алексеева Татьяна Марковна, врач-эндокринолог высшей категории, заведующая эндокринологическим отделением для взрослых, Эндокринологический диспансер; 119034, Россия, Москва, ул. Пречистенка, д. 37, стр. 1
Пронин Вячеслав Сергеевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры эндокринологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1
Анциферов Михаил Борисович, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист Департамента здравоохранения города Москвы по эндокринологии, президент ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы», 119034, Россия, Москва, ул. Пречистенка, д. 37, стр. 1

Information about the authors:

Evgeny V. Pronin, Endocrinologist of the Highest Category of the Endocrinological Department for Adults, Endocrinological Dispensary; 37, Bldg. 1, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia; proninev@zdrav.mos.ru
Tatiana M. Alexeeva, Endocrinologist of the Highest Category, Head of the Endocrinological Department for Adults, Endocrinological Dispensary; 37, Bldg. 1, Prechitenka St., Moscow, 119034, Russia
Vyacheslav S. Pronin, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Endocrinology Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia
Mikhail B. Antsiferov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Freelance Specialist of the Moscow Department of Health in Endocrinology, President, Endocrinological Dispensary; 37, Bldg. 1, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-329

Оригинальная статья / Original article

Клинико-эпидемиологические характеристики пациентов с феохромоцитомой и забрюшинной параганглиомой

Д.В. Реброва[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-7840-4174, endocrinology@list.ru

Н.В. Ворохобина[2], https://orcid.org/0000-0002-9574-105X, natvorokh@mail.ru

[1] Санкт-Петербургский государственный университет; 190103, Россия, Санкт-Петербург, набережная реки Фонтанки, д. 154

[2] Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47, павильон № 10

Резюме

Введение. Феохромоцитома / параганглиома (ФЕО / ПГ) является редкой гормонально-активной опухолью. Несвоевременная ее диагностика может приводить к тяжелым, вплоть до фатальных, осложнениям. Это обуславливает необходимость ранней диагностики ФЕО / ПГ специалистами различных областей.

Цель. Подтвердить эпидемиологические характеристики ФЕО / ПГ, наиболее часто встречающихся симптомов в целом в группе ФЕО / ПГ и в подгруппах клинических форм; сформировать группу риска для проведения скрининга на ФЕО / ПГ.

Материалы и методы. В исследование включено 353 пациента, прооперированных в КВМТ имени Н.И. Пирогова СПбГУ с гистологически верифицированными ФЕО / ПГ.

Клинические симптомы оценивались: а) ретроспективно, путем анализа жалоб и анамнеза из первичного осмотра в историях болезни при поступлении в стационар; б) как во всей группе в целом, так и в подгруппах клинических форм. Статистический анализ выполнен с помощью языка программирования Python 3.11 (Python Software Foundation, США). Гистограмма частот построена с помощью библиотеки Matplotlib 3.8.2.

Результаты. ФЕО / ПГ наиболее часто встречается у женщин после 40 лет. Наиболее частые симптомы при ФЕО / ПГ: ощущение учащенного сердцебиения (55,95%), головная боль (41,07%), артериальная гипертензия (АГ) в виде гипертонических кризов (55,65%), постоянного повышения уровня АД (38,39%), эпизодов умеренного повышения АД (24,11%), потливость (30,65%), общая слабость и утомляемость (26,19%), приливы жара или озноба (24,11%). Данные симптомы сформированы в критерии для скрининга на ФЕО / ПГ.

При бессимптомной клинической форме чаще встречается боль в пояснице (14%); при пароксизмальной – панические атаки (10%); при смешанной – жажда и сухость во рту (10%), а при постоянной – собственно постоянный характер АГ (100%).

Заключение. В крупной выборке пациентов с редкой патологией выявлен наиболее характерный симптомокомплекс как для ФЕО / ПГ, так и для отдельных клинических форм. Сформирована группа риска для проведения скрининга на ФЕО / ПГ.

Ключевые слова: феохромоцитома, параганглиома, клинические формы, клинические симптомы, скрининг

Благодарности. Авторы выражают благодарность Г.А. Рюмину за техническую помощь в написании статьи.

Для цитирования: Реброва ДВ, Ворохобина НВ. Клинико-эпидемиологические характеристики пациентов с феохромоцитомой и забрюшинной параганглиомой. *Медицинский совет*. 2024;18(16):206–215. https://doi.org/10.21518/ms2024-329.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical and epidemiological characteristics of patients with pheochromocytoma and retroperitoneal paraganglioma

Dina V. Rebrova[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-7840-4174, endocrinology@list.ru

Natalia V. Vorokhobina[2], https://orcid.org/0000-0002-9574-105x, natvorokh@mail.ru

[1] Saint Petersburg State University; 154, Fontanka River Emb., St Petersburg, 190103, Russia

[2] North-Western State Medical University; 47, Piskarovskiy Ave., St Petersburg, 195067, Russia

Abstract

Introduction. Pheochromocytoma/paraganglioma (PPGL) is a rare hormonally active tumor of chromaffin tissue. Delayed diagnosis of this disease can lead to severe, even fatal, complications. Surgical treatment of PPGL without the necessary preoperative preparation can cause intraoperative uncontrolled hemodynamic impairment. In addition, since 2017, PPGL has been recognized as a malignant tumor due to the presence of metastatic potential. All these factors determine the need for early diagnosis of PPGL, which is based, first of all, on knowledge of the clinical picture by specialists in various fields.

Aim. To check and confirm the epidemiological characteristics of PPGL as well as the most common clinical symptoms in the whole group of PPGL and in subgroups of clinical forms; to form a risk group for screening for PPGL.

© Реброва ДВ, Ворохобина НВ, 2024

Materials and methods. There were enrolled 353 patients in the study. These patients were operated on at the St. Petersburg State University Hospital in the period from 2010 to 2022 inclusive. All the patients were verified PPGL diagnosis histologically. Clinical symptoms were assessed: a) retrospectively, by analyzing complaints and anamnesis from the initial examination in medical histories upon admission to the hospital for surgical treatment b) both in the entire group as a whole and in subgroups of clinical forms (paroxysmal, constant, mixed, asymptomatic). Statistical analysis was performed using the Python 3.11 programming language (Python Software Foundation, USA). descriptive statistics of quantitative characteristics are presented in the form of medians, first and third quartiles in me format [q1; q3], categorical features – in the form of absolute and relative frequencies in the format n (%). the frequency histogram was constructed using the Matplotlib 3.8.2 library.
Results. PPGL is most common in women over 40 years of age. The most common symptoms of PPGL are the following: a feeling of rapid heartbeat (55.95%), headache (41.07%), arterial hypertension (AH) in the form of hypertensive crises (55.65%), constant increase in blood pressure (38.39%), episodes of moderate increases in blood pressure (24.11%), sweating (30.65%), general weakness and fatigue (26.19%), hot flashes or chills (24.11%). These symptoms are formed into the criteria for screening for PPGL. In the asymptomatic clinical form – lower back pain is more common (14%); with paroxysmal – panic attacks (10%); with mixed – thirst and dry mouth (10%), and with constant form – the actual constant nature of hypertension (100%).
Conclusion. In a large sample of patients with a rare pathology, the most characteristic symptom complex was identified, characteristic of both PPGL and individual clinical forms. A risk group has been formed for screening for PPGL.

Keywords: pheochromocytoma, paraganglioma, clinical forms, clinical symptoms, screening

Acknowledgments. The authors express their gratitude to Gleb A. Ryumin for technical assistance in writing the article.

For citation: Rebrova DV, Vorokhobina NV. Clinical and epidemiological characteristics of patients with pheochromocytoma and retroperitoneal paraganglioma. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(16):206–215. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-329.

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

ВВЕДЕНИЕ

Феохромоцитома (ФЕО) является редкой нейроэндокринной опухолью из хромаффинных клеток мозгового слоя надпочечников. Опухоль из тех же клеток, локализующаяся вне надпочечников, называется параганглиомой (ПГ) и возникает из симпатических и парасимпатических ганглиев, особенно парааортального расположения. От 80 до 90% ФЕО / ПГ развиваются из хромаффинных клеток, находящихся в мозговом веществе надпочечников [1–3]. От 25 до 40% случаев ФЕО /ПГ возникают в рамках наследственных синдромов [4, 5].

Распространенность ФЕО / ПГ варьирует в различных странах от 1,8 случая на миллион человек в Южной Корее [6] до 4,6 случая на миллион человек в Нидерландах [7]. Заболеваемость 0,5–0,9 на 100 000 пациентов в год [7–9]. Однако эти цифры, вероятно, не отражают реальной картины, т. к. многочисленные исследования подтверждают, что ФЕО / ПГ выявляются в 0,05–0,1% случаев аутопсий [10], при этом до 50% из них протекали бессимптомно [5, 9].

ФЕО / ПГ может возникнуть в любом возрасте, но наиболее часто – между 20 и 40 годами [2, 11]. Большинство пациентов диагностируются на 4–5-м десятке жизни (43–56,2 года) [5, 8, 12]. Считается, что частота развития ФЕО / ПГ у взрослых мужчин и женщин одинакова. Есть работы, которые фиксировали, что данные опухоли чаще встречаются у женщин [7, 12].

У взрослых пациентов до 80% случаев ФЕО / ПГ – это односторонняя солитарная опухоль надпочечника, в 10% – двусторонний процесс, остальные 10% локализуются вне надпочечников. При наследственных синдромах чаще (до 70% больных) выявляются двусторонние новообразования [2, 10, 11].

Клинические симптомы ФЕО / ПГ определяются пароксизмальной или постоянной секрецией катехоламинов (норадреналина, адреналина или дофамина) в различных количествах и сочетаниях и не являются строго патогномоничными [13].

Наиболее частыми симптомами ФЕО / ПГ являются мигренеподобная головная боль, эпизодическая или стойкая артериальная гипертензия (АГ), потливость, сердцебиение, беспокойство, тремор, тошнота, слабость, бледность, похудение или постуральная гипотензия. Все эти симптомы не являются строго патогномоничными и широко распространены при других заболеваниях. Типичной триадой симптомов считают сильную головную боль, внезапное сердцебиение и потливость. Но и она наблюдается у менее чем 25% пациентов [10].

Наиболее частым симптомом с чувствительностью до 80,7% [12] является АГ. При кризовом течении характерным проявлением гипертонического криза при ФЕО / ПГ является его кратковременность (5–20 мин) и так называемая самокупируемость [2].

Постоянная (персистирующая) форма повышения уровня артериального давления (АД) встречается при феохромоцитоме в 10–50% случаев, пароксизмальная – в 42–87%, смешанный вариант клинического течения – в 33% [2].

Еще одним относительно постоянным симптомом в межприступном периоде является головокружение, усиливающееся при ортостазе (почти 65%) [2].

В то же время существуют формы ФЕО / ПГ, при которых АГ вообще отсутствует. Так, ПГ из парасимпатических ганглиев основания черепа и шеи, развивающиеся вдоль языкоглоточного и блуждающего нервов, являются в абсолютном большинстве случаев гормонально-неактивными [14]. Кроме того, в литературе описано

немало случаев бессимптомных ФЕО как в рамках наследственных синдромов, так и спорадических форм [15–17]. По разным оценкам, встречаемость ФЕО / ПГ среди пациентов с устойчивой АГ составляет всего 0,4–2,6% для ФЕО [11] и 0,2–0,6% для ПГ [8, 11].

Симптомы ФЕО / ПГ не только неспецифичны для этого заболевания, они вариабельны как по продолжительности, так и по частоте. Они могут быть спонтанными или индуцированными различными триггерами, например блюдами, содержащими тирамин, физической нагрузкой, родами, травмой, хирургическими манипуляциями и др. [18].

В редких случаях ФЕО / ПГ дополнительно продуцируют различные гормональные вещества, такие как адренокортикотропный гормон, эритропоэтин, кальцитонин, вазоактивный интестинальный пептид или субстанцию Y, вызывая тем самым полицитемию, синдром Иценко – Кушинга или другую клиническую симптоматику, что вносит в клиническую диагностику этого заболевания дополнительную неопределенность, маскируя его под другие состояния [5, 18–21].

Недостаточное знание врачами клинических симптомов этого заболевания может приводить как к поздней диагностике, так и к ошибкам терапии. И то, и другое может закончиться такими катастрофами, как гемодинамический криз, острая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, катехоламин-индуцированная кардиомиодистрофия Такоцубо, эклампсия, расслоение аорты, инсульт головного мозга, отек легких и энцефалопатия [11].

Важность ранней диагностики ФЕО / ПГ определяется не только серьезными последствиями позднего выявления и ошибками лечения, но и возможностью метастатического распространения процесса. По разным данным, подобным потенциалом обладают от 10 до 79% ФЕО / ПГ [7, 11].

В этой связи особую важность приобретает понимание наиболее характерного симптомокомплекса для скрининга и ранней диагностики как для ФЕО / ПГ в целом, так и для признанных клинических форм заболевания.

В представленной работе в относительно большой выборке пациентов с доказанным диагнозом ФЕО / ПГ проведен анализ распространенности и частоты различных клинических симптомов. Проанализировано также соответствие эпидемиологических показателей международным данным в современных условиях реальной клинической практики специализированного отделения.

Цель исследования – проверить и подтвердить эпидемиологические характеристики ФЕО / ПГ, а также наиболее часто встречающиеся ассоциации клинических симптомов в зависимости от клинических форм, оценить частоту встречаемости неклассических симптомов, определить группы риска по ассоциации клинических симптомов, в которых рекомендован скрининг на ФЕО / ПГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось с февраля 2022 г. по ноябрь 2023 г. в Клинике высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета (КВМТ СПбГУ).

В исследование включены истории болезни пациентов, удовлетворявшие следующим критериям:

- Пациенты прооперированы в КВМТ СПбГУ в период с начала 2010 г. по конец 2022 г.
- Имеется результат гистологического исследования, подтверждающий диагноз ФЕО / ПГ.

Из исследования были исключены пациенты, у которых в истории болезни отсутствовал полный набор изучаемых признаков.

В исследовании использовался сплошной способ формирования выборки.

Проведенное исследование является одноцентровым, наблюдательным, одномоментным, ретроспективным (2010–2022 гг.), одновыборочным, неконтролируемым, сравнительным.

Диагноз пациентов был подтвержден гистологически. В рамках проводимого исследования все гистологические препараты были пересмотрены в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) пересмотра 2022 г. [22].

В зависимости от клинических проявлений все пациенты были разделены на 4 группы клинических форм заболевания:

1) В группу с пароксизмальной формой включены пациенты, у которых характерные жалобы проявлялись в виде краткосрочных приступов, при этом в межприступный период патогномоничные симптомы не регистрировались.

2) В группу с постоянной (персистирующей) формой отнесены пациенты с постоянным повышением уровня АД и наличием других симптомов, без приступообразного характера последних.

3) Группу со смешанной формой составили пациенты, у которых на фоне имеющихся постоянных симптомов появлялись краткосрочные приступы характерных жалоб.

4) Четвертую группу составили пациенты с бессимптомной формой, которые не предъявляли жалоб ни самостоятельно, ни при активном расспросе.

Анализу подверглись жалобы, анамнез клинических данных, демографические характеристики пациентов, а также коды МКБ направляющих диагнозов из их историй болезни.

Статистический анализ выполнен с помощью языка программирования Python 3.11 (Python Software Foundation, США). Описательная статистика количественных признаков представлена в виде медиан, первых и третьих квартилей в формате Me [Q1; Q3], категориальных признаков – в виде абсолютных и относительных частот в формате n (%).

Гистограмма частот построена с помощью библиотеки Matplotlib 3.8.2.

Заключение комитета по биомедицинской этике Клиники высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова СПбГУ вх. №01/24 от 15 января 2024 г.: в связи с тем, что данное исследование является ретроспективным и в нем использованы данные пациентов в деперсонифицированном виде, рассмотрения данного исследования на заседании Комитета по биомедицинской этике не требуется.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В общей сложности в КВМТ СПбГУ в период с начала 2010 г. по конец 2022 г. прооперировано 353 пациента, которым установлен диагноз ФЕО / ПГ (*рисунок*). Нарастающая динамика количества проведенных оперативных вмешательств связана с ежегодным увеличением общей операционной активности отделения эндокринной хирургии, ростом количества направлений пациентов на адреналэктомию в федеральную клинику.

В целом в группу исследования вошли 336 человек, удовлетворявших критериям включения. Не вошли в группу исследования 22 человека, истории болезни которых содержали не все исследуемые параметры.

Средний возраст выборки составил 47 (36; 57) лет с распределением мужчин и женщин как 31% к 69%.

Направляющие диагнозы по кодам МКБ пациентов представлены в *табл. 1*. Не вошедшие в группу исследования 22 истории болезни содержали один и тот же код МКБ направляющего диагноза – D44.1 «Новообразование неопределенного или неизвестного характера надпочечника».

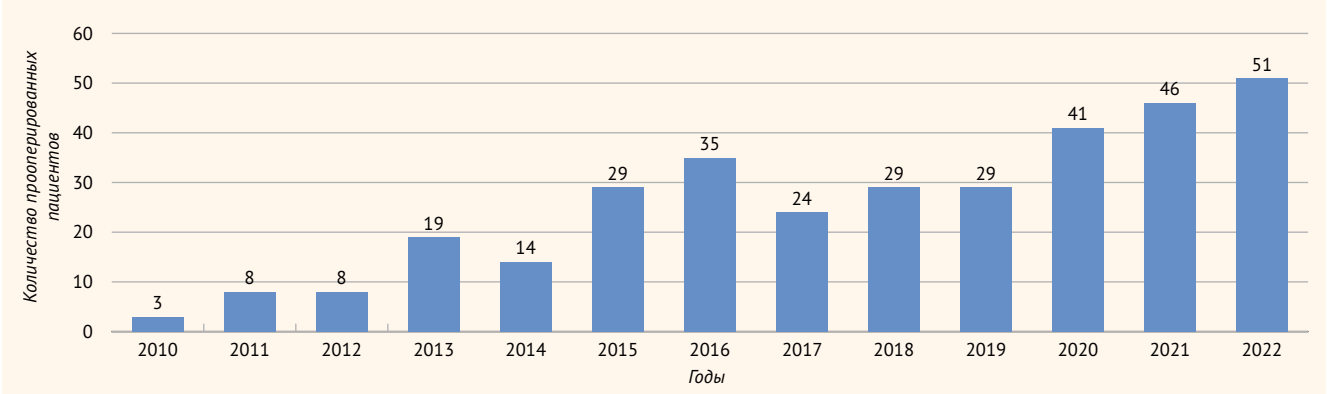
Из сопутствующих заболеваний наиболее часто встречался сахарный диабет 2-го типа: 78 пациентов – 23,21%.

Частота встречаемости клинических симптомов в целом в группе обследованных представлена в *табл. 2*.

Распределение количества пациентов и демографическая характеристика подгрупп в зависимости от клинической формы отражены в *табл. 3*.

● ***Рисунок.*** Динамика количества пациентов, прооперированных по поводу ФЕО / ПГ, в отделении эндокринной хирургии КВМТ СПбГУ с начала 2010 г. по конец 2022 г.

● ***Figure.*** Dynamics of the number of patients operated on for pheochromocytoma/paraganglioma in the Department of Endocrine Surgery of the KVMT St. Petersburg State University from the beginning of 2010 to the end of 2022



● ***Таблица 1.*** Распределение долей кодов МКБ по данным направляющих диагнозов в целом в группе обследованных пациентов с ФЕО / ПГ

● ***Table 1.*** Distribution of the of ICD codes proportion according to the referring diagnoses in the whole group of examined patients with pheochromocytoma/paraganglioma

Коды МКБ по данным направляющих диагнозов	Диагноз в соответствии с кодом МКБ	Общее количество пациентов в выборке	Количество диагнозов по коду МКБ	Доли кодов МКБ по данным направляющих диагнозов
C74	Злокачественное новообразование надпочечника	336	1	0,30%
D35.0	Доброкачественное новообразование надпочечника		41	12,20%
D44.1	Новообразование неопределенного или неизвестного характера надпочечника		7	2,08%
D48.3	Новообразование неопределенного или неизвестного характера забрюшинного пространства		2	0,60%
E24	Синдром Иценко-Кушинга		1	0,30%
E27.0	Другие виды гиперсекреции коры надпочечников		1	0,30%
E27.5	Гиперфункция мозгового слоя надпочечников		282	83,93%
E27.8	Другие уточненные нарушения надпочечников		1	0,30%

Примечание. Анализ клинических симптомов по данным историй болезни был доступен у 336 пациентов (с середины 2012 г. до конца 2022 г.) в связи с архивированием документации сроком более 10 лет.

● ***Таблица 2.*** Частота встречаемости клинических симптомов в целом в группе обследованных
● ***Table 2.*** Clinical symptoms' frequency of occurrence in the whole group of patients

Симптом	Количество пациентов с симптомом	Доля пациента с симптомом, %
Ощущение учащенного сердцебиения	188	55,95
Гипертонические кризы	187	55,65
Головная боль	138	41,07
Постоянное повышение АД	129	38,39
Потливость	103	30,65
Общая слабость, утомляемость	88	26,19
Умеренные эпизоды повышения АД	81	24,11
Прилив жара или озноб	81	24,11
Страх, тревога	75	22,32
Головокружение	60	17,86
Тремор рук	59	17,56
Одышка при физической нагрузке	57	16,96
Ощущение перебоев	50	14,88
Внутренняя дрожь	45	13,39
Тошнота	35	10,42
Боли в пояснице	31	9,23
Мышечная слабость	30	8,93
Панические атаки	24	7,14
Учащенное мочеиспускание	24	7,14
Давящие боли за грудиной	22	6,55
Снижение массы тела	22	6,55
Жажда, сухость во рту	21	6,25
Боли в животе	17	5,06
Онемение пальцев ног, мурашки	17	5,06
Рвота	16	4,76
Снижение остроты зрения	16	4,76
Повышение массы тела	16	4,76
Криз при смене положения тела	14	4,17
Запор	14	4,17
Снижение памяти	14	4,17
Бессонница	14	4,17
Диарея	13	3,87
Мелькание мушек	8	2,38
Одышка в покое	5	1,49
Повышение температуры тела	4	1,19
Сонливость	3	0,89
Двоение	2	0,60
Другие нарушения сна	2	0,60

● ***Таблица 3.*** Распределение пациентов и демографическая характеристика подгрупп в зависимости от клинической формы
● ***Table 3.*** Distribution of patients and demographic characteristics of clinical form subgroups

Показатель	Пароксизмальная	Постоянная	Смешанная	Бессимптомная
n, человек	**163**	**14**	**116**	**43**
доля выборки, %	**49%**	**4%**	**35%**	**13%**
Признак	Me [Q1; Q3] / n (%)	Me [Q1; Q3] / n (%)	Me [Q1; Q3] / n (%)	Me [Q1; Q3] / n (%)
Мужчины	53 (32,5%)	6 (42,8%)	33 (28,4%)	12 (27,9%)
Женщины	110 (67,5%)	8 (57,2%)	83 (71,6%)	31 (72,1%)
Возраст	45 [35; 53]	49 [38; 54]	54 [39; 62]	44 [35; 53]

Распределение долей кодов МКБ по данным направляющих диагнозов в зависимости от клинической формы пациентов с ФЕО / ПГ в основной выборке представлено в *табл. 4*.

ОБСУЖДЕНИЕ

На репрезентативность и обобщаемость выводов, безусловно, повлиял тот факт, что исследование пациентов проводилось в специализированном хирургическом отделении после проведения первичных диагностических мероприятий профильными специалистами.

Оценивая выборку пациентов с ФЕО / ПГ, в целом можно говорить о том, что данные о возрастном составе пациентов с доказанным диагнозом ФЕО / ПГ совпадают с данными предыдущих исследований как в России, так и других странах – это люди после 40 лет [5, 8, 12].

Подавляющее преобладание женщин в выборке подтвердило мнение тех исследователей, которые утверждали, что ФЕО / ПГ чаще встречаются у женщин [7, 12].

Преобладание в выборке пароксизмальной формы так же не противоречит данным других исследователей [12].

Наиболее частым направляющим диагнозом в группе обследованных в целом и в каждой из подгруппы клинических форм был диагноз с кодом МКБ E27.5 «Гиперфункция мозгового слоя надпочечников», что говорит о правильной интерпретации основного симптомокомплекса заболевания профильными специалистами, направившими пациентов на хирургическое лечение. Однако следует заметить, что в исследование были включены те истории болезни, в которых задокументирована госпитализация пациентов с целью оперативного лечения. Ряд больных были предварительно стационарно обследованы по поводу инциденталом надпочечников в КВМТ СПбГУ, в связи с чем направительные диагнозы у данных пациентов были внутренними, основанными на результатах предыдущей госпитализации.

Также достаточно часто встречался диагноз D35.0 «Доброкачественное новообразование надпочечника». Данный диагноз был связан в большей степени со

● ***Таблица 4.*** Распределение кодов МКБ по данным направляющих диагнозов в зависимости от клинической формы пациентов с ФЕО / ПГ

● ***Table 4.*** ICD codes' distribution according to referral diagnoses in clinical form subgroups of patients with pheochromocytoma/paraganglioma

Коды МКБ по данным направительных диагнозов	Диагноз в соответствии с кодом МКБ	Пароксизмальная (n = 163)	Постоянная (n = 14)	Смешанная (n = 116)	Бессимптомная (n = 43)
		Me [Q1; Q3] / n (%)	Me [Q1; Q3] / n (%)	Me [Q1; Q3] / n (%)	Me [Q1; Q3] / n (%)
C74	Злокачественное новообразование надпочечника	1 (0,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
D35.0	Доброкачественное новообразование надпочечника	13 (8,0%)	3 (21,4%)	9 (7,8%)	16 (37,2%)
D44.1	Новообразование неопределенного или неизвестного характера надпочечника	1 (0,6%)	0 (0,0%)	4 (3,45%)	2 (4,7%)
D48.3	Новообразование неопределенного или неизвестного характера забрюшинного пространства	2 (1,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
E24	Синдром Иценко-Кушинга	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,3%)
E27.0	Другие виды гиперсекреции коры надпочечников	1 (0,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
E27.5	Гиперфункция мозгового слоя надпочечников	145 (89,9%)	11 (78,6%)	103 (88,8%)	23 (58,1%)
E27.8	Другие уточненные нарушения надпочечников	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,3%)

случайными находками при использовании методов визуализации при неяркости или отсутствии симптомов воздействия гормонов мозгового слоя надпочечников. Об этом косвенно свидетельствует самое большое количество (и доля) такого диагноза в группе с бессимптомным течением заболевания.

Тщательное изучение предъявляемых жалоб (*табл. 2*) подтвердило классическую триаду наиболее часто встречающихся симптомов [11]: ощущение учащенного сердцебиения (55,95% пациентов), гипертонические кризы (55,65% пациентов) и головная боль (41,07% пациентов). Однако, помимо этих жалоб, выявлены и другие симптомы, отражающие катехоламиновое воздействие и встречающиеся чаще чем у 25% пациентов в выборке: постоянное повышение уровня АД (38,39% пациентов), потливость (30,65% пациентов), а также общая слабость и утомляемость (26,19% пациентов). Более 20% пациентов предъявляли жалобы на умеренные эпизоды повышения АД и приливы жара или озноба (обе жалобы по 24,11% пациентов).

При сравнении с наиболее частыми клиническими симптомами ФЕО / ПГ, которые легли в основу предложенных иностранными исследователями [7, 18] критериев для проведения скрининга, в нашем исследовании мы не смогли подтвердить характерной для ФЕО / ПГ частой встречаемости таких симптомов, как бледность, тремор (17,56% пациентов), тошнота (10,42% пациентов) и повышение массы тела (4,76% пациентов).

При изучении групп пациентов с различными клиническими формами ФЕО / ПГ просматривается много общего. Так, половозрастной состав не отличался в этих группах сравнения. В каждой из них преобладали женщины после 40 лет. В каждой из групп преобладающим (у более 50% пациентов) направляющим диагнозом был диагноз МКБ E27.5 «Гиперфункция мозгового слоя надпочечников».

Интересным является тот факт, что даже те пациенты, которые были отнесены к бессимптомной клинической форме, имели этот направляющий диагноз. То есть несмотря на практически отсутствие жалоб и клинических симптомов, лабораторные и инструментальные методы исследования все-таки позволили заподозрить ФЕО / ПГ. Этот факт также поддерживает тезис исследователей о том, что даже клинически скрытое заболевание все же не является полностью «безмолвным» и оказывает свое воздействие на организм пациента.

При рассмотрении наиболее часто встречающихся клинических симптомов при различных клинических формах ФЕО / ПГ (*табл. 5–8*), АГ либо в виде только гипертонических кризов (при пароксизмальной клинической форме) (*табл. 5*), либо постоянного повышения уровня АД (постоянная форма) (*табл. 6*), либо их сочетания (смешанная форма) (*табл. 8*) является самым частым клиническим симптомом.

Еще одним частым (более 60% случаев при пароксизмальной и смешанной форме и более 20% случаев при постоянной форме) является ощущение учащенного сердцебиения. Этот же симптом выявляется в 7% случаев даже при бессимптомной форме заболевания.

Другим часто встречающимся симптомом, причем универсальным для всех клинических форм, является головная боль (от 12% пациентов при бессимптомной форме до 53% пациентов при пароксизмальной форме).

Наиболее частым симптомом для бессимптомной формы (*табл. 7*) стали боли в пояснице (14% пациентов). И это при том, что по нашим данным при пароксизмальной и смешанной форме этот симптом встречается реже (8 и 10% соответственно) и вообще не характерен для постоянной клинической формы заболевания.

Большое количество разнообразных симптомов наблюдалось при пароксизмальной и смешанной формах ФЕО / ПГ. Вероятно, это связано и с тем, что обе

● ***Таблица 5.*** Частота встречаемости клинических симптомов в подгруппе с пароксизмальной клинической формой
● ***Table 5.*** Frequency of occurrence of clinical symptoms in the paroxysmal clinical form subgroup

Симптом	Пароксизмальная (n = 163)	Доля пациентов с симптомом, %
Гипертонические кризы	**114**	**70**
Ощущение учащенного сердцебиения	**110**	**67**
Головная боль	**87**	**53**
Потливость	56	34
Прилив жара или озноб	50	31
Общая слабость, утомляемость	49	30
Страх, тревога	43	26
Умеренные эпизоды повышения АД	39	24
Тремор рук	39	24
Головокружение	29	18
Ощущение перебоев	28	17
Внутренняя дрожь	27	17
Одышка при физической нагрузке	25	15
Тошнота	21	13
Мышечная слабость	16	10
Панические атаки	17	10
Учащенное мочеиспускание	15	9
Боли в пояснице	13	8
Давящие боли за грудиной	13	8
Рвота	11	7
Снижение массы тела	10	6
Криз при смене положения тела	10	6
Боли в животе	10	6
Диарея	7	4
Запор	4	2
Снижение памяти	6	4
Снижение остроты зрения	5	3
Мелькание мушек	3	2
Бессонница	9	6
Сонливость	1	1
Другие нарушения сна	2	1
Жажда, сухость во рту	7	4
Онемение пальцев ног, мурашки	8	5
Повышение массы тела	7	4
Постоянное повышение АД	1	0,6
Одышка в покое	5	3
Повышение температуры тела	4	2

● ***Таблица 6.*** Частота встречаемости клинических симптомов в группе с постоянной клинической формой
● ***Table 6.*** Frequency of occurrence of clinical symptoms in the constant clinical form subgroup

Симптом	Постоянная (n = 14)	Доля пациентов с симптомом, %
Постоянное повышение АД	**14**	**100**
Ощущение учащенного сердцебиения	3	21
Одышка при физической нагрузке	3	21
Головная боль	2	14
Общая слабость, утомляемость	2	14
Потливость	2	14
Повышение массы тела	2	14
Умеренные эпизоды повышения АД	1	7
Мышечная слабость	1	7
Сонливость	1	7
Жажда, сухость во рту	1	7
Снижение массы тела	1	7

● ***Таблица 7.*** Частота встречаемости клинических симптомов в подгруппе с бессимптомной клинической формой
● ***Table 7.*** Frequency of occurrence of clinical symptoms in the asymptomatic clinical form subgroup

Симптом	Бессимптомная (n = 43)	Доля пациентов с симптомом, %
Боли в пояснице	**6**	**14**
Головная боль	5	12
Общая слабость, утомляемость	4	9
Прилив жара или озноб	4	9
Потливость	4	9
Ощущение учащенного сердцебиения	3	7
Одышка при физической нагрузке	2	5
Головокружение	2	5
Внутренняя дрожь	1	2
Страх, тревога	2	5
Бессонница	1	2
Жажда, сухость во рту	1	2
Повышение массы тела	1	2
Снижение массы тела	2	5

группы были самыми большими по количеству пациентов (49 и 35% пациентов соответственно). В обеих группах наблюдался практически одинаковый набор симптомов, частота встречаемости которых у пациентов была более 10%. К таким симптомам относились разные формы АГ: с гипертоническими кризами – больше 60% при обеих клинических формах, с постоянным повышенным уровнем АД (0,6% при пароксизмальной и 98% при смешанной соответственно), что объяснимо, т. к. это тот симптом,

● ***Таблица 8.*** Частота встречаемости клинических симптомов при смешанной клинической форме
● ***Table 8.*** Frequency of occurrence of clinical symptoms in epy mixed clinical form subgroup

Симптом	Смешанная (n = 116)	Доля пациентов с симптомом, %
Постоянное повышение АД	**114**	**98**
Гипертонические кризы	**73**	**63**
Ощущение учащенного сердцебиения	**72**	**62**
Головная боль	44	38
Потливость	41	35
Умеренные эпизоды повышения АД	41	35
Общая слабость, утомляемость	33	28
Страх, тревога	30	26
Головокружение	29	25
Одышка при физической нагрузке	27	23
Прилив жара или озноб	27	23
Ощущение перебоев	22	19
Тремор рук	20	17
Внутренняя дрожь	17	15
Тошнота	14	12
Мышечная слабость	13	11
Боли в пояснице	12	10
Жажда, сухость во рту	12	10
Снижение остроты зрения	11	9
Запор	10	9
Давящие боли за грудиной	9	8
Учащенное мочеиспускание	9	8
Онемение пальцев ног, мурашки	9	8
Снижение массы тела	9	8
Снижение памяти	8	7
Панические атаки	7	6
Боли в животе	7	6
Повышение массы тела	6	5
Диарея	6	5
Мелькание мушек	5	4
Бессонница	5	4
Рвота	5	4
Криз при смене положения тела	4	3
Двоение	2	2
Сонливость	1	1

по которому выделялась постоянная клиническая форма. Общими симптомами для обеих клинических форм были с частотой встречаемости у пациентов более 10% ощущение учащенного сердцебиения, головная боль, потливость, умеренные эпизоды повышения уровня АД, общая слабость, утомляемость, страх, тревога, головокружение, одышка при физической нагрузке, прилив жара или озноб, ощущение перебоев, тремор рук, внутренняя дрожь, тошнота, мышечная слабость. При этом панические атаки чаще встречались при пароксизмальной форме (10,4% по сравнению с 6%), а жажда и сухость во рту при смешанной форме (10% по сравнению с 4%).

Для постоянной клинической формы ФЕО / ПГ характерным было небольшое количество симптомов с преобладанием (встречаемость более 10% пациентов) следующих симптомов: постоянное повышение АД, ощущение учащенного сердцебиения, одышка при физической нагрузке, головная боль, общая слабость, утомляемость, потливость и повышение массы тела. Последний симптом встречался при этой форме в 14% случаев, что гораздо больше, чем при пароксизмальной форме (4%) и бессимптомной форме (2%). При смешанной форме этого симптома не было выявлено вовсе.

Учитывая все вышеизложенное, группу риска по ФЕО / ПГ для проведения скрининга можно определить как пациентов, у которых определяются следующие симптомы и состояния:

- АГ в виде гипертонических кризов, либо постоянного повышения уровня АД, либо с умеренными эпизодами повышения уровня АД,
- ощущение учащенного сердцебиения,
- головная боль,
- потливость,
- общая слабость и утомляемость,
- приливы жара или озноба,
- генетическая предрасположенность к наследственным формам ФЕО / ПГ.

Такие критерии группы риска полностью перекликаются с критериями для скрининга некоторых других исследователей [7].

Для предварительной верификации клинических форм заболевания необходимо учитывать характерные для каждой формы симптомы. Так, наличие панических атак в присутствии вышеописанных симптомов скорее говорит о пароксизмальной клинической форме. А боли в пояснице, жажда и сухость во рту – скорее о смешанной клинической форме заболевания. Крайне скудное количество симптомов с болями в пояснице больше характерно для бессимптомной клинической формы. А некоторые из перечисленных симптомов с постоянным повышением уровня АД скорее говорят в пользу постоянной клинической формы ФЕО / ПГ.

Преимуществом нашего исследования является четкая верификация диагноза и сбор клинических данных редко встречающейся патологии от довольно большого количества пациентов в специализированном медицинском учреждении. Последний факт можно расценивать и как недостаток, т. к. критерии для отбора пациентов в группу риска для обследования специалистом должны

использоваться врачами первичного звена, которые не принимали участия в исследовании. С другой стороны, исследование проводилось в условиях реальной клинической практики специализированного учреждения.

Клиническая значимость данного исследования заключается в понимании современных эпидемиологических показателей и данных о частоте встречаемости клинических симптомов редкой патологии в условиях реальной клинической практики последних лет в специализированном лечебном учреждении, а также в возможности использования докторами первичного лечебного звена критериев формирования группы риска для проведения скрининга ФЕО / ПГ.

Основными ограничениями исследования является обследование пациентов в специализированном медицинском учреждении с предварительно установленным диагнозом, что могло сузить спектр возможных для исследования наиболее характерных симптомов.

Неучастие в исследовании специалистов первичного звена также можно считать ограничением исследования, т. к. верифицировать группы риска для скрининга впоследствии будут осуществлять именно они.

Дальнейшие исследования необходимо провести с участием большего количества пациентов для более точных результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование 336 пациентов с подтвержденным гистологически диагнозом ФЕО / ПГ показало, что ФЕО / ПГ чаще встречается у женщин после 40 лет; наиболее часто выставляемый диагноз при направлении на оперативное лечение по поводу ФЕО / ПГ E27.5 «Гиперфункция мозгового слоя надпочечников» и D35.0 «Доброкачественное новообразование надпочечника».

Наиболее часто встречающимися симптомами при ФЕО / ПГ являются ощущение учащенного сердцебиения, головная боль, АГ в виде гипертонических кризов, постоянного повышения уровня АД или эпизодов умеренного повышения АД, потливость, общая слабость и утомляемость, приливы жара или озноба. Пациенты, у которых выявлены вышеперечисленные симптомы, входят в группу риска, которым рекомендован скрининг на ФЕО / ПГ.

При бессимптомной клинической форме чаще встречается боль в пояснице; при пароксизмальной – панические атаки; при смешанной – жажда и сухость во рту, а при постоянной – собственно постоянный характер АГ.

Поступила / Received 17.03.2024
Поступила после рецензирования / Revised 03.06.2024
Принята в печать / Accepted 15.06.2024

Список литературы / References

1. Мельниченко ГА, Трошина ЕА, Бельцевич ДГ, Кузнецов НС, Юкина МЮ. *Феохромоцитома/параганглиома: клинические рекомендации.* 2016. 34 с. Режим доступа: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/klinicheskie_rekomendacii._feohromocitoma-paraganglioma.pdf.
2. Бельцевич ДГ, Трошина ЕА, Юкина МЮ. Феохромоцитома. *Проблемы эндокринологии.* 2010;56(1):63–71. https://doi.org/10.14341/probl201056163-71. Bel'tsevich D, Troshina E, Iukina M. Pheochromocytoma. *Problemy Endokrinologii.* 2010;56(1):63–71. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/probl201056163-71.
3. Tevosian SG, Ghayee HK. Pheochromocytomas and Paragangliomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019;48(4):727–750. https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.08.006.
4. Реброва ДВ, Ворохобина НВ, Имянитов ЕН, Русаков ВФ, Краснов ЛМ, Слепцов ИВ и др. Клинико-лабораторные особенности наследственных феохромоцитом и параганглиом. *Проблемы эндокринологии.* 2022;68(1):8–17. https://doi.org/10.14341/probl12834. Rebrova DV, Vorokhobina NV, Imyanitov EN, Rusakov VF, Krasnov LM, Sleptsov IV et al. Clinical and laboratory features of hereditary pheochromocytoma and paraganglioma. *Problemy Endokrinologii.* 2022;68(1):8–17. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/probl12834.
5. Eid M, Foukal J, Sochorová D, Tuček Š, Starý K, Kala Z et al. Management of pheochromocytomas and paragangliomas: Review of current diagnosis and treatment options. *Cancer Med.* 2023;12(13):13942–13957. https://doi.org/10.1002/cam4.6010.
6. Ku EJ, Kim KJ, Kim JH, Kim MK, Ahn CH, Lee KA et al. Diagnosis for Pheochromocytoma and Paraganglioma: A Joint Position Statement of the Korean Pheochromocytoma and Paraganglioma Task Force. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2021;36(2):322–338. https://doi.org/10.3803/EnM.2020.908.
7. Garcia-Carbonero R, Matute Teresa F, Mercader-Cidoncha E, Mitjavila-Casanovas M, Robledo M, Tena I et al. Multidisciplinary practice guidelines for the diagnosis, genetic counseling and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Clin Transl Oncol.* 2021;23(10):1995–2019. https://doi.org/10.1007/s12094-021-02622-9.
8. Kiriakopoulos A, Giannakis P, Menenakos E. Pheochromocytoma: a changing perspective and current concepts. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2023;14:20420188231207544. https://doi.org/10.1177/20420188231207544.
9. Farrugia FA, Charalampopoulos A. Pheochromocytoma. *Endocr Regul.* 2019;53(3):191–212. https://doi.org/10.2478/enr-2019-0020.
10. Patel D, Phay JE, Yen TWF, Dickson PV, Wang TS, Garcia R et al. Update on Pheochromocytoma and Paraganglioma from the SSO Endocrine/Head and Neck Disease-Site Work Group. Part 1 of 2: Advances in Pathogenesis and Diagnosis of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(5):1329–1337. https://doi.org/10.1245/s10434-020-08220-3.
11. Бокерия ЛА, Абдулгасанов РА, Шогенов МА, Абдулгасанова МР. Современные методы диагностики и лечения параганглиом (феохромоцитом). *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2019;61(6):475–84. https://doi.org/10.24022/0236-2791-2019-61-6-475-484. Bockeria LA, Abdulgasanov RA, Shogenov MA, Abdulgasanova MR. Modern methods of diagnosis and treatment of paraganglioma (pheochromocytoma). *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2019;61(6):475–84. (In Russ.) https://doi.org/10.24022/0236-2791-2019-61-6-475-484.
12. Дедов ИИ, Кузнецов НС, Бельцевич ДГ, Куратев ЛВ. 40-летний опыт диагностики и лечения опухолей хромаффинной ткани. *Проблемы эндокринологии.* 2003;49(1):44–50. https://doi.org/10.14341/probl11442. Dedov II, Kuznetsov NS, Beltsevich DG, Kuratev LV. Forty-year experience in diagnosing and treating chromaffine tissue tumors. *Problemy Endokrinologii.* 2003;49(1):44–50. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/probl11442.
13. Geroula A, Deutschbein T, Langton K, Masjkur J, Pamporaki C, Peitzsch C et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: clinical feature-based disease probability in relation to catecholamine biochemistry and reason for disease suspicion. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(4):409–420. https://doi.org/10.1530/EJE-19-0159.
14. Aygun N, Uludag M. Pheochromocytoma and Paraganglioma: From Epidemiology to Clinical Findings. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2020;54(2):159–168. https://doi.org/10.14744/SEMB.2020.18794.
15. Amar L, Pacak K, Steichen O, Akker S, Aylwin SJB, Baudin E et al. International consensus on initial screening and follow-up of asymptomatic SDHx mutation carriers. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(7):435–444. https://doi.org/10.1038/s41574-021-00492-3.
16. Spiro A, Usman A, Ajmal A, Hoang ND, Shakir MKM. Asymptomatic and Biochemically Silent Pheochromocytoma with Characteristic Findings on Imaging. *Case Rep Endocrinol.* 2020;2020:8847261. https://doi.org/10.1155/2020/8847261.
17. Shah SK, Tiwari M, Acharya S, Shah A. Asymptomatic pheochromocytoma associated with MEN syndrome and subclinical Cushing's syndrome. *Int J Surg Case Rep.* 2023;108:108408. https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2023.108408.
18. Nölting S, Bechmann N, Taieb D, Beuschlein F, Fassnacht M, Kroiss M et al. Personalized Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endocr Rev.* 2022;43(2):199–239. https://doi.org/10.1210/endrev/bnab019.
19. Реброва ДВ, Русаков ВФ, Федоров ЕА, Краснов ЛМ, Ворохобина НВ, Шихмагомедов ШШ и др. Редкий случай феохромоцитомы с гиперсекрецией кальцитонина. *Фарматека.* 2021;(4):90–98. https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.4.90-98. Rebrova DV, Rusakov VF, Fedorov EA, Krasnov LM, Vorokhobina NV, Shikhmagomedov ShSh et al. Rare case of pheochromocytoma with calcitonin hypersecretion. *Farmateka.* 2021;(4):90–98. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.4.90-98.

20. Шафигуллина ЗР, Петрова ММ, Шустов СБ, Ворохобина НВ, Протащик ДВ, Лисицын АА, Великанова ЛИ. Случай сочетания АКТГ-эктопического синдрома Иценко-Кушинга и феохромоцитомы. *Российский семейный врач*. 2013;17(4):43–46. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/sluchay-sochetaniya-aktg-ektopicheskogo-sindroma-itsenko-kushinga-i-feohromotsitomy.
Shafigullina ZR, Petrova MM, Shustov SB, Vorokhobina NV, Protashchik DV, Lisitsin AA, Velikanova LI. A case of combination ACTH-ectopic Cushings syndrome and pheochromocytoma. *Russian Family Doctor*. 2013;17(4):43–46. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/sluchay-sochetaniya-aktg-ektopicheskogo-sindroma-itsenko-kushinga-i-feohromotsitomy.
21. Реброва ДВ, Григорова СИ, Ворохобина НВ, Згода ЕА, Новокшонов АЮ, Феофанова СГ и др. Редкий случай кортикотропин-продуцирующей феохромоцитомы в составе синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа. *Проблемы эндокринологии*. 2023;69(5):55–64. https://doi.org/10.14341/probl13260.
Rebrova DV, Grigorova SI, Vorokhobina NV, Zgoda EA, Novokshonov KYu, Feofanova SG et al. Corticotropin-producing pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 1. *Problemy Endokrinologii*. 2023;69(5):55–64. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/probl13260.
22. Mete O, Asa SL, Gill AJ, Kimura N, Krijger R, Tischler A. Overview of the 2022 WHO Classification of Paragangliomas and Pheochromocytomas. *Endocr Pathol*. 2022;33(1):90–114. https://doi.org/10.1007/s12022-022-09704-6.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Д.В. Реброва, Н.В. Ворохобина**
Концепция и дизайн исследования – **Д.В. Реброва**
Написание текста – **Д.В. Реброва**
Сбор и обработка материала – **Д.В. Реброва**
Обзор литературы – **Д.В. Реброва**
Анализ материала – **Д.В. Реброва**
Статистическая обработка – **Д.В. Реброва**
Редактирование – **Д.В. Реброва, Н.В. Ворохобина**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Н.В. Ворохобина**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Dina V. Rebrova, Natalia V. Vorokhobina**
Study concept and design – **Dina V. Rebrova**
Text development – **Dina V. Rebrova**
Collection and processing of material – **Dina V. Rebrova**
Literature review – **Dina V. Rebrova**
Material analysis – **Dina V. Rebrova**
Statistical processing – **Dina V. Rebrova**
Editing – **Dina V. Rebrova, Natalia V. Vorokhobina**
Approval of the final version of the article – **Natalia V. Vorokhobina**

Информация об авторах:

Реброва Дина Владимировна, к.м.н., врач-эндокринолог отделения эндокринной хирургии Клиники высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова, Санкт-Петербургский государственный университет; 190103, Россия, Санкт-Петербург, набережная реки Фонтанки, д. 154; endocrinology@list.ru
Ворохобина Наталья Владимировна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии имени акад. В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47, павильон № 10; natvorokh@mail.ru

Information about the authors:

Dina V. Rebrova, Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist at the Endocrine Surgery Department, Saint Petersburg State University; 154, Fontanka River Emb., St Petersburg, 190103, Russia; endocrinology@list.ru
Natalia V. Vorokhobina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, North-Western State Medical University; 47, Piskarovskiy Ave., St Petersburg, 195067, Russia; natvorokh@mail.ru

https://doi.org/10.21518/ms2024-346

Оригинальная статья / Original article

Препарат семаглутида для лечения ожирения: результаты двух открытых рандомизированных исследований фармакокинетики

С.М. Носков[1], А.Н. Арефьева[2], В.В. Банко[2]✉, Veniamin.Banko@geropharm.com, **К.С. Радаева[2], М.Л. Гефен[2], О.А. Арчакова[3], П.К. Карнакова[3], Е.С. Ветрова[3], П.А. Карпова[3], Т.Н. Комаров[3,4], И.Е. Шохин[3]**

[1] Клиническая больница №3; 150007, Россия, Ярославль, ул. Маяковского, д. 61

[2] Фарм-Холдинг; 198515, Россия, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34А

[3] Центр фармацевтической аналитики; 117149, Россия, Москва, Симферопольский бульвар, д. 8

[4] Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Введение. Ожирение является серьезной проблемой здравоохранения в России, где его распространенность растет. Для борьбы с ожирением используют различные методы, включая изменение образа жизни и медикаментозную терапию. Одним из препаратов, применяемых для лечения ожирения, является семаглутид, который стимулирует выработку инсулина и снижает аппетит. 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 содержащих семаглутид препаратов GP40331 и Вегови в концентрации 0,68 и 3,2 мг/мл у здоровых добровольцев натощак.

Материалы и методы. Исследования проводили в параллельных группах здоровых добровольцев мужского пола с однократным введением исследуемых препаратов в дозе 0,25 мг (для концентрации 0,68 мг/мл) и 0,5 мг (для концентрации 3,2 мг/мл). Определение концентраций семаглутида в биообразцах сыворотки крови человека осуществляли с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием.

Результаты. Было показано, что значения 90%-х доверительных интервалов для отношений геометрических средних основных параметров фармакокинетики семаглутида составляют 90,22–110,29 и 86,48–108,98% для AUC_{0-t} и C_{max} семаглутида в концентрации 0,68 мг/мл и 90,62–115,71 и 92,86–113,51% для AUC_{0-t} и C_{max} семаглутида в концентрации 3,2 мг/мл. Была доказана сопоставимая безопасность исследуемых препаратов семаглутида.

Заключение. Таким образом, по результатам настоящих клинических исследований препараты GP40331 и Вегови в концентрациях 0,68 и 3,2 мг/мл могут быть признаны биоэквивалентными и одинаково безопасными.

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

Благодарности. Исследование спонсировано ООО «ГЕРОФАРМ».

Для цитирования: Носков СМ, Арефьева АН, Банко ВВ, Радаева КС, Гефен МЛ, Арчакова ОА, Карнакова ПК, Ветрова ЕС, Карпова ПА, Комаров ТН, Шохин ИЕ. Препарат семаглутида для лечения ожирения: результаты двух открытых рандомизированных исследований фармакокинетики. *Медицинский совет*. 2024;18(16):216–222. https://doi.org/10.21518/ms2024-346.

Конфликт интересов. А.Н. Арефьева, В.В. Банко и К.С. Радаева являются сотрудниками ЗАО «Фарм-Холдинг» (подразделение ООО «Герофарм»). С.М. Носков – сотрудник учреждения, выполнявшего данное контрактное исследование для ООО «ГЕРОФАРМ». Это никак не повлияло на результаты исследования.

Semaglutide for the treatment of obesity: Results of two open randomized pharmacokinetic studies

Sergey M. Noskov[1], Anna N. Arefeva[2], Veniamin V. Banko[2]✉, Veniamin.Banko@geropharm.com, **Kseniia S. Radaeva[2], Maria L. Gefen[2], Olga A. Archakova[3], Polina K. Karnakova[3], Evgeniya S. Vetrova[3], Polina A. Karpova[3], Timofey N. Komarov[3,4], Igor E. Shohin[3]**

[1] Clinical Hospital No. 3; 61, Mayakovsky St., Yaroslavl, 150007, Russia

[2] Pharm-Holding; 34A, Svyazi St., Settlement Strelna, St Petersburg, 198515, Russia

[3] Center for Pharmaceutical Analytics; 8, Simferopolsky Boulevard, Moscow, 117149, Russia

[4] Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Introduction. Obesity is a growing public health issue in Russia, increasing the risk of cardiovascular diseases, type 2 diabetes, and hypertension. Controlling obesity involves lifestyle changes and pharmacotherapy. Semaglutide, an effective obesity treatment, stimulates insulin production and reduces appetite. Developing a generic semaglutide preparation will improve its availability in Russia.

Aim. To study the comparative pharmacokinetics, bioequivalence, safety and tolerability of semaglutide products GP40331 and Wegovy using concentrations of 0.68 and 3.2 mg/ml in healthy volunteers under fasting conditions.
Materials and methods. Bioequivalence studies, conducted per Good Clinical Practice, were open-label, randomized, and involved healthy male volunteers. Subjects received semaglutide at single doses of 0.25 mg (0.68 mg/ml) and 0.5 mg (3.2 mg/ml) under fasting. Bioequivalence was determined by the 90% CI of the ratios of geometric mean values of the primary pharmacokinetic parameters (AUC_{0-t}, C_{max}). Semaglutide concentrations were measured using high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry.
Results. The 90% CI values for the ratios of geometric means of the primary PK parameters of semaglutide were 90.22–110.29 and 86.48–108.98% (0.68 mg/ml) and 90.62–115.71 and 92.86–113.51% (3.2 mg/ml). Comparable safety was proven for both concentrations.
Conclusion. GP40331 and Wegovy at 0.68 and 3.2 mg/mL are bioequivalent and equally safe.

Keywords: bioequivalence, diabetes, cardiovascular risk, obesity, glucagon-like peptide-1

Acknowledgments. The study was funded by GEROPHARM LLC.

For citation: Noskov SM, Arefeva AN, Banko VV, Radaeva KS, Gefen ML, Archakova OA, Karnakova PK, Vetrova ES, Karpova PA, Komarov TN, Shohin IE. Semaglutide for the treatment of obesity: Results of two open randomized pharmacokinetic studies. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(16):216–222. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-346.

Conflict of interests. Anna N. Arefeva, Veniamin V. Banko, Kseniia S. Radaeva is an employee of Pharm-Holding CJSC (a spin-off of Geropharm LLC). Sergey M. Noskov is an employee of the health-care facility that performed this study under contract with GEROPHARM LLC. That did not affect the results of the study in any way.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение является мультифакториальным заболеванием и выступает в качестве ведущей причины увеличения сердечно-сосудистого риска как напрямую, так и опосредованно через увеличение риска возникновения дислипидемии, сахарного диабета 2-го типа (СД2), артериальной гипертензии и расстройств сна. При этом чем больше индекс массы тела (ИМТ), тем выше риск заболеваемости и смертности как от сердечно-сосудистых заболеваний, так и от других причин. Снижение ИМТ уменьшает риск развития СД2, артериальной гипертензии, черного акантоза, депрессии и др. [1].

Некоторые исследователи считают ожирение глобальной эпидемией, учитывая, что мировая распространенность по данным Всемирной организации здравоохранения на 2016 г. составила 29% взрослого населения. По данным российских исследователей, среди мужчин распространенность ожирения возросла с 10,8 в 1993 г. до 27,9% в 2017 г., среди женщин – с 26,4 до 31,8% соответственно, что отражает общемировой тренд [2].

Секретируемый L-клетками тонкой кишки глюкагоноподобный пептид (ГПП-1) является инкретиновым гормоном и снижает уровень глюкозы в крови, стимулируя дозозависимую секрецию инсулина. Дополнительными эффектами являются замедление опорожнения желудка, снижение аппетита и тяги к жирной высококалорийной пище, а также улучшение контроля над порцией принятой пищи [1].

В связи с этим в клинической практике стали применять воспроизведенные агонисты рецепторов ГПП-1 (аГПП-1), к которым относится семаглутид. Его особенностями стали длительный период полувыведения и высокая устойчивость к действию дипептидилпептидазы-4. Изначально семаглутид был зарегистрирован в качестве гипогликемического средства для лечения СД2, однако уже на этапе дорегистрационных клинических исследований были обнаружены его преимущества в отношении снижения массы тела. В связи с этим после проведения дополнительных клинических исследований семаглутид был зарегистрирован в широком диапазоне концентраций, что позволило вводить более высокую дозу с целью достижения оптимального терапевтического эффекта в отношении снижения массы тела. Применение семаглутида в дозе 2,4 мг (Вегови) на фоне увеличения физической активности и низкокалорийной диеты было связано с клинически значимой и устойчивой потерей массы тела в среднем на 14,9%, при этом более 75% участников достигли потери массы тела не менее 5% [3]. Применение семаглутида в дозе 0,25 мг является необходимой частью периода титрации до терапевтических доз, так как позволяет снизить вероятность развития и тяжесть нежелательных явлений, в частности, со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

В России лираглутид – единственный одобренный препарат из группы аГПП-1 для терапии ожирения. Семаглутид впервые сравнили с лираглутидом в исследовании STEP 8, проведенном с 2019 по 2021 г. Результаты показали, что у пациентов с избыточной массой тела или ожирением без СД терапия семаглутидом привела к большей потере массы тела через 68 нед. по сравнению с терапией лираглутидом в сочетании с рекомендациями по питанию и физической активности [4]. Дополнительно семаглутид показал большую эффективность в отношении снижения массы тела по сравнению с другими представителями группы аГПП-1 (эксенатид, дулаглутид) [5], причем эффект не зависел от выраженности нежелательных явлений со стороны ЖКТ, что позже подтвердилось в результате исследований в условиях реальной клинической практики [6–8].

Разработка воспроизведенного препарата, содержащего семаглутид в широкой линейке концентраций,

является актуальной задачей, решение которой позволит увеличить доступность препаратов семаглутида в РФ, а также значительно эффективнее контролировать массу тела у пациентов с ожирением и избыточной массой тела.

Целью данных исследований являлось изучение сравнительной фармакокинетики (ФК) и биоэквивалентности содержащих семаглутид препаратов GP40331 и Вегови в концентрациях 0,68 и 3,2 мг/мл у здоровых добровольцев. Дополнительно в рамках настоящего исследования оценивали безопасность и переносимость исследуемых препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемая популяция

В каждое из исследований включали здоровых добровольцев – мужчин европеоидной расы в возрасте от 18 до 45 лет включительно, ИМТ которых находился в пределах 18,5–29,9 кг/м^2. 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 анализ крови, общий анализ мочи, электрокардиограмма (ЭКГ) и др.). Важными критериями исключения были: медуллярный рак щитовидной железы, множественная эндокринная неоплазия 2-го типа в анамнезе (включая семейный), а также хронический или острый панкреатит в анамнезе.

Исследуемые препараты

Тестируемый препарат 1 (T_1, GP40331-0.68) – GP40331, раствор для подкожного введения, 0,68 мг/мл (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия); препарат сравнения 1 (R_1, Вегови-0.68) – Вегови, раствор для подкожного введения, 0,68 мг/мл («Ново Нордиск А/С», Дания). Тестируемый препарат 2 (T_2, GP40331-3.2) – GP40331, раствор для подкожного введения, 3,2 мг/мл (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия); препарат сравнения 2 (R_2, Вегови-3.2) – Вегови, раствор для подкожного введения, 3,2 мг/мл («Ново Нордиск А/С», Дания).

Добровольцы каждого исследования были случайно распределены в одну из двух групп в соотношении 1 : 1. В зависимости от группы для исследуемых препаратов в концентрации 0,68 мг/мл было назначено однократное введение T_1 или R_1 в одинаковой дозе 0,25 мг в область подкожной жировой клетчатки передней брюшной стенки. Для исследуемых препаратов в концентрации 3,2 мг/мл было назначено однократное введение T_2 или R_2 в одинаковой дозе 0,5 мг в область подкожной жировой клетчатки передней брюшной стенки. Дозы для каждого из исследований были выбраны в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата[1], а также опубликованными данными по ФК и безопасности семаглутида [9].

Дизайн исследования

Исследования для каждой концентрации (0,68 и 3,2 мг/мл) проводили в соответствии с протоколом, принципами Хельсинкской декларации, стандартами по Надлежащей клинической практике (ICH GCP), а также другим законодательством, принятым в РФ и Евразийским экономическим союзом (ЕАЭС). Условием для проведения данных исследований являлись разрешение Минздрава России №117 от 27.03.2024 г. и одобрение исследования Советом по этике (выписка из протокола заседания Совета по этике №355 от 12.03.2024 г.) – для концентрации семаглутида 0,68 мг/мл, а также разрешение Минздрава России №118 от 27.03.2024 г. и одобрение исследования Советом по этике (выписка из протокола заседания Совета по этике №355 от 12.03.2024 г.) – для концентрации семаглутида 3,2 мг/мл. Все добровольцы подписали форму информированного согласия до проведения каких-либо процедур.

Оба исследования планировались как открытые, рандомизированные и были проведены в параллельных группах здоровых добровольцев с однократным введением исследуемых препаратов в концентрациях 0,68 и 3,2 мг/мл.

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

Конечные точки исследования

В соответствии с целью исследований осуществляли оценку ФК-параметров исследуемых препаратов семаглутида в концентрациях 0,68 и 3,2 мг/мл. К первичным конечным точкам исследований относились:

- C_{max} – максимальная концентрация действующего вещества в крови добровольцев за период наблюдения;
- AUC_{0-t} – площадь под кривой, концентрация действующего вещества, время в интервале от 0 до момента t отбора последней определяемой пробы биоматериала.

Полученные данные использовали для оценки биоэквивалентности.

Оценка фармакокинетических параметров

В ходе исследования был произведен забор 23 проб крови по 6 мл для определения показателей ФК (приблизительно 138 мл). Кроме того, дополнительный забор крови был произведен при скрининге и на заключительном визите – приблизительно 48 мл. Забор биообразцов производили в течение 20 суток после введения исследуемых препаратов.

Определение концентраций семаглутида в биообразцах сыворотки крови человека осуществляли с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС). Аналитический диапазон разработанной методики в случае дозы 0,25 мг (для концентрации семаглутида 0,68 мг/мл) составил 0,50–200,00 нг/мл, для дозы 0,5 мг (для концентрации семаглутида 3,2 мг/мл) – 1,00–800,00 нг/мл. Пробоподготовка биообразцов основывалась на способе осаждения белков сыворотки крови смесью ацетонитрила и метанола (70 : 30). В качестве элюентов подвижной фазы были выбраны растворы 0,3% (об.) муравьиной кислоты в воде и ацетонитриле. Неподвижная фаза была представлена хроматографической колонкой Phenomenex Kinetex C_{18}, 100 × 3,0 мм, 5 мкм (Phenomenex, США). Разделение проб и детектирование анализируемого вещества

[1] Wegovy Product Information. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_en.pdf.

и внутреннего стандарта (лираглутида) проводили в системе ВЭЖХ-МС/МС Nexera XR с тройным квадруполем LCMS-8040 (Shimadzu, Япония).

Разработанная методика ВЭЖХ-МС/МС количественного определения семаглутида в сыворотке крови человека была заранее валидирована в соответствии с требованиями действующих на территории ЕАЭС правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов (утверждены решением №85 Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г.)[2], а также руководств по валидации биоаналитических методик FDA[3] и EMA[4]. Валидация разработанной методики включала оценку следующих параметров: калибровочная кривая, нижний предел количественного определения, правильность, прецизионность, селективность, пригодность стандартного образца, эффект матрицы, степень извлечения, перенос пробы, стабильность.

Оценка безопасности

Начиная с момента введения исследуемых препаратов и на протяжении всего исследования оценивали безопасность (в том числе местную переносимость) сравниваемых препаратов семаглутида в концентрациях 0,68 и 3,2 мг/мл. Жалобы добровольцев, отклонения данных физикального осмотра, результатов оценки жизненно важных показателей (значения артериального давления, частоты дыхательных движений, частоты сердечных сокращений, аксиллярной температуры тела), а также лабораторных и инструментальных исследований и оценки места инъекции служили основанием для регистрации нежелательных явлений. Перечень лабораторных исследований включал клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи. Инструментальные исследования представляли собой оценку уровня гликемии с помощью глюкометра, а также ЭКГ.

Статистический анализ

Вывод о биоэквивалентности сравниваемых препаратов был сделан с использованием классического подхода, основанного на оценке 90%-х доверительных интервалов (ДИ) для отношений средних геометрических значений ФК-параметров (AUC_{0-t}, C_{max}) для действующего вещества исследуемых препаратов в концентрациях 0,68 и 3,2 мг/мл. Препараты считали биоэквивалентными, если границы каждого из оцененных ДИ находились в пределах 80,00–125,00%.

Анализ данных был произведен при помощи языка статистического программирования R (версия не ниже 4.2.2). Дисперсионный анализ (ANOVA) был проведен для логарифмически преобразованных AUC_{0-t} и C_{max} каждой из исследуемых концентраций (0,68 и 3,2 мг/мл). Для первичных и вторичных конечных точек ФК, а также параметров безопасности были рассчитаны показатели описательной статистики.

[2] Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза (утверждены решением №85 Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г.). Режим доступа: https://docs.cntd.ru/document/456026107/.

[3] Bioanalytical Method Validation. Guidance for Industry. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evolution and Research (CDER). Available at: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/bioanalytical-method-validation-guidance-industry/.

[4] Guideline on bioanalytical method validation. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/bioanalytical-method-validation/.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Демографические данные

В каждое исследование были скринированы и рандомизированы по 74 здоровых добровольца мужского пола. Все рандомизированные участники завершили исследования согласно процедурам протокола и составили популяцию для анализа биоэквивалентности (PP-популяция). Ни один из добровольцев не выбыл в ходе проведения процедур скрининга, а также в течение исследований по причине критических нарушений протокола и вследствие развития нежелательных явлений (*рис. 1*).

Фармакокинетика

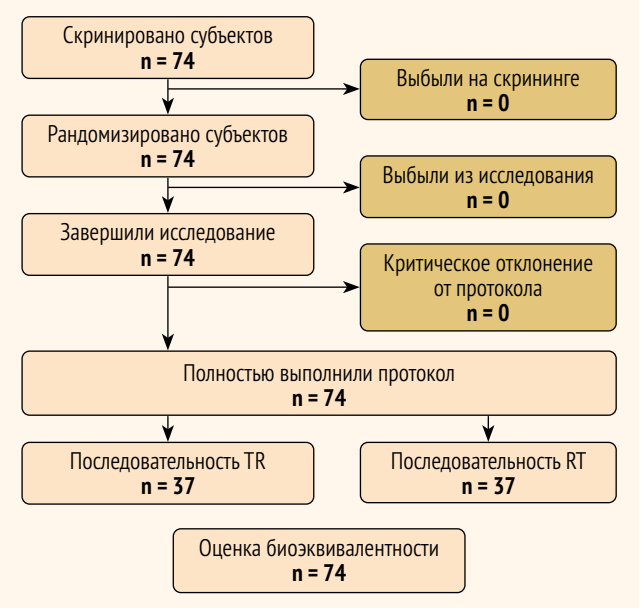
Анализ данных ФК и тестирование гипотезы биоэквивалентности были проведены на PP-популяции для каждого из исследований отдельно. Результаты оценки отношения геометрических средних параметров ФК (AUC_{0-t}, C_{max}) для каждой из концентраций семаглутида исследуемых препаратов, а также 90%-е ДИ для этих отношений представлены в *таблице*. Было показано, что значения 90%-х ДИ для отношений геометрических средних основных ФК-параметров семаглутида в концентрациях 0,68 и 3,2 мг/мл укладываются в допустимые пределы 80,00–125,00% (*рис. 2*). Усредненные ФК-профили семаглутида в линейных и полулогарифмических координатах для концентрации 0,68 и 3,2 мг/мл представлены на *рис. 3* и *4* соответственно.

Безопасность

Безопасность оценивали на SAF-популяции (Safety Analysis Set). Согласно протоколу, к SAF-популяции относили добровольцев каждого из проведенных исследований, получивших хотя бы одну дозу исследуемых препаратов ($T_{1,2}$ или $R_{1,2}$). SAF- и PP-популяции были равны для каждого из исследований и составили 74 рандомизированных добровольца. В ходе проведенных исследований не было зафиксировано нежелательных явлений, клинически

Рисунок 1. Блок-схема распределения субъектов в клиническом исследовании

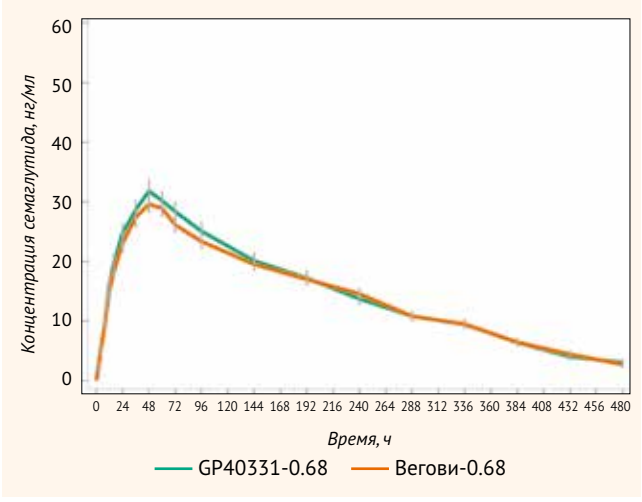
Figure 1. Flow diagram of subjects in clinical trial



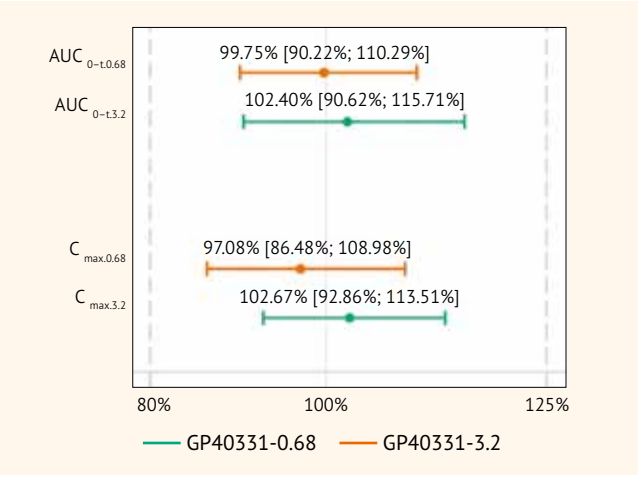
● ***Таблица.*** Значения рассчитанных доверительных интервалов для первичных конечных точек фармакокинетики семаглутида в концентрациях 0,68 и 3,2 мг/мл
● ***Table.*** Calculated Confidence Intervals for pharmacokinetic primary endpoints of semaglutide at concentrations of 0.68 and 3.2 mg/ml

Параметр	Отношение геометрических средних T/R	90%-е доверительные интервалы		Допустимые значения, %
		Нижняя граница, %	Верхняя граница, %	
$AUC_{0\text{-}t\ 0,68}$	1,00	90,22	110,29	80,00–125,00
$C_{max\ 0,68}$	0,97	86,48	108,98	80,00–125,00
$AUC_{0\text{-}t\ 3,2}$	1,02	90,62	115,71	80,00–125,00
$C_{max\ 3,2}$	1,03	92,86	113,51	80,00–125,00

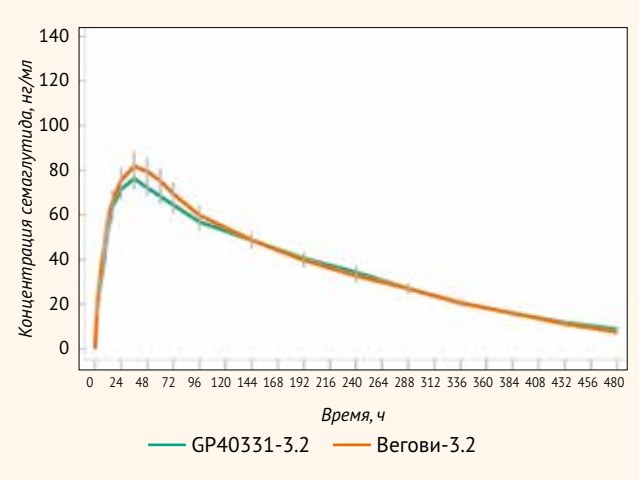
● ***Рисунок 3.*** Усредненные фармакокинетические профили семаглутида (0,68 мг/мл) в линейных координатах
● ***Figure 3.*** Arithmetic mean pharmacokinetic profile on linear scale of semaglutide (GP40331 and Wegovy®) in concentration of 0,68 mg/ml



● ***Рисунок 2.*** 90%-е доверительные интервалы для первичных конечных точек фармакокинетики семаглутида в концентрациях 0,68 и 3,2 мг/мл
● ***Figure 2.*** 90% Confidence Intervals for pharmacokinetic primary endpoints of semaglutide at concentrations of 0.68 and 3.2 mg/ml



● ***Рисунок 4.*** Усредненные фармакокинетические профили семаглутида (3,2 мг/мл) в линейных координатах
● ***Figure 4.*** Arithmetic mean pharmacokinetic profile on linear scale of semaglutide (GP40331 and Wegovy®) in concentration of 3.2 mg/ml



значимых отклонений в анализах крови и мочи, а также нарушений уровня гликемии. Результаты оценки жизненно важных показателей, ЭКГ и физикального осмотра оставались в пределах физиологической нормы. Ни у одного из добровольцев не было зафиксировано случаев местной реакции на введение исследуемых препаратов.

ОБСУЖДЕНИЕ

GP40331 – воспроизведенный препарат агониста ГПП-1 Вегови, содержащий в качестве активной фармацевтической субстанции семаглутид. Высокая степень сопоставимости GP40331 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 данных исследований был выбран в связи с длительным периодом полувыведения семаглутида (около 1 нед.) [10]. Так, в случае выбора перекрестного дизайна было бы необходимо обеспечить период отмывки в течение 5 и более периодов полувыведения[5], 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 исследований для добровольцев и врача-исследователя был выбран исходя из того, что первичные ФК-точки являются достаточно стабильными

[5] Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. №85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза». Режим доступа: https://www.alta.ru/tamdoc/16sr0085/.

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 межиндивидуальную вариабельность до оптимальной для исследований биоэквивалентности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по результатам настоящего клинического исследования препараты GP40331 (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия) и Вегови («Ново Нордиск А/С», Дания) в концентрациях 0,68 и 3,2 мг/мл могут быть признаны биоэквивалентными и одинаково безопасными. Результаты данных исследований позволяют рекомендовать представление тестируемого препарата GP40331 в Министерство здравоохранения РФ для получения регистрационного удостоверения.

Поступила / Received 03.07.2024
Поступила после рецензирования / Revised 09.08.2024
Принята в печать / Accepted 11.08.2024

Список литературы / References

1. Anam M, Maharjan S, Amjad Z, Abaza A, Vasavada AM, Sadhu A et al. Efficacy of Semaglutide in Treating Obesity: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials (RCTs). *Cureus.* 2022;14(12):e32610. https://doi.org/10.7759/cureus.32610.
2. Алферова ВИ, Мустафина СВ. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы). *Ожирение и метаболизм.* 2022;19(1):96–105. https://doi.org/10.14341/omet12809. Alferova VI, Mustafina SV. The prevalence of obesity in the adult population of the Russian Federation (literature review). *Obesity and metabolism.* 2022;19(1):96–105. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/omet12809.
3. Amaro A, Sugimoto D, Wharton S. Efficacy and safety of semaglutide for weight management: evidence from the STEP program. *Postgrad Med.* 2022;134(1 Suppl.):5–17. https://doi.org/10.1080/00325481.2022.2147326.
4. 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.
5. Lingvay I, Hansen T, Macura S, Marre M, Nauck MA, de la Rosa R et al. Superior weight loss with once-weekly semaglutide versus other glucagon-like peptide-1 receptor agonists is independent of gastrointestinal adverse events. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(2):e001706. https://doi.org/10.1136/bmjdrc-2020-001706.
6. Wharton S, Calanna S, Davies M, Dicker D, Goldman B, Lingvay I et al. Gastrointestinal tolerability of once-weekly semaglutide 2.4 mg in adults with overweight or obesity, and the relationship between gastrointestinal adverse events and weight loss. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(1):94–105. https://doi.org/10.1111/dom.14551.
7. Ghusn W, De la Rosa A, Sacoto D, Cifuentes L, Campos A, Feris F et al. Weight Loss Outcomes Associated With Semaglutide Treatment for Patients With Overweight or Obesity. *JAMA Netw Open.* 2022;5(9):e2231982. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.31982.
8. Singh G, Krauthamer M, Bjalme-Evans M. Wegovy (semaglutide): a new weight loss drug for chronic weight management. *J Investig Med.* 2022;70(1):5–13. https://doi.org/10.1136/jim-2021-001952.
9. 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.
10. 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**
Валидационная и аналитическая часть исследования – **Т.Н. Комаров, О.А. Арчакова, П.К. Карнакова, П.А. Карпова, Е.С. Ветрова**
Организационная часть биоаналитического исследования – **И.Е. Шохин, Т.Н. Комаров, О.А. Арчакова**
Клиническая часть исследования – **С.М. Носков**
Написание текста – **А.Н. Арефьева, В.В. Банко, К.С. Радаева, Е.С. Ветрова**
Сбор и обработка материала – **С.М. Носков, А.Н. Арефьева**
Обзор литературы – **С.М. Носков, К.С. Радаева, В.В. Банко**
Анализ материала – **А.Н. Арефьева**
Статистическая обработка – **М.Л. Гефен**
Редактирование – **А.Н. Арефьева, В.В. Банко, С.М. Носков**
Утверждение окончательного варианта статьи – **А.Н. Арефьева, В.В. Банко, К.С. Радаева, М.Л. Гефен, С.М. Носков, И.Е. Шохин, Т.Н. Комаров, О.А. Арчакова, П.К. Карнакова, Е.С. Ветрова, П.А. Карпова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Anna N. Arefeva, Veniamin V. Banko**
Study concept and design – **Anna N. Arefeva, Veniamin V. Banko**
Validation and analytical part of the study – **Timofey N. Komarov, Olga A. Archakova, Polina K. Karnakova, Polina A. Karpova, Evgeniya S. Vetrova**
Organizational part of the bioanalytical study – **Igor E. Shohin, Timofey N. Komarov, Olga A. Archakova**
Clinical part of the study – **Sergey M. Noskov**
Text development – **Anna N. Arefeva, Veniamin V. Banko, Kseniia S. Radaeva, Evgeniya S. Vetrova**
Collection and processing of material – **Sergey M. Noskov, Anna N. Arefeva**
Literature review – **Sergey M. Noskov, Kseniia S. Radaeva, Veniamin V. Banko**
Material analysis – **Anna N. Arefeva**
Statistical processing – **Maria L. Gefen**
Editing – **Anna N. Arefeva, Veniamin V. Banko, Sergey M. Noskov**
Approval of the final version of the article – **Anna N. Arefeva, Veniamin V. Banko, Kseniia S. Radaeva, Maria L. Gefen, Sergey M. Noskov, Igor E. Shohin, Timofey N. Komarov, Olga A. Archakova, Polina K. Karnakova, Evgeniya S. Vetrova, Polina A. Karpova**

Информация об авторах:

Носков Сергей Михайлович, д.м.н., профессор, научный консультант, Клиническая больница №3; 150007, Россия, Ярославль, ул. Маяковского, д. 61; https://orcid.org/0000-0003-3456-9409; noskov03@gmail.com

Арефьева Анна Николаевна, медицинский научный советник, Фарм-Холдинг; 198515, Россия, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34А; https://orcid.org/0000-0003-3178-3581; Anna.Arefeva@geropharm.com

Банко Вениамин Валерьевич, младший медицинский научный советник, Фарм-Холдинг; 198515, Россия, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34А; https://orcid.org/0000-0002-4738-1969; Veniamin.Banko@geropharm.com

Радаева Ксения Сергеевна, младший медицинский научный советник, Фарм-Холдинг; 198515, Россия, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34А; https://orcid.org/0000-0003-2121-094X; Kseniia.Radaeva@geropharm.com

Гефен Мария Леонидовна, старший специалист по биомедицинской статистике, Фарм-Холдинг; 198515, Россия, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34А; https://orcid.org/0009-0000-5882-0114; Mariia.Gefen@geropharm.com

Арчакова Ольга Александровна, заведующая лабораторией биоаналитических исследований, Центр фармацевтической аналитики; 117149, Россия, Москва, Симферопольский бульвар, д. 8; https://orcid.org/0000-0001-6621-1060; o.archakova@cpha.ru

Карнакова Полина Константиновна, и. о. старшего химика-аналитика, Центр фармацевтической аналитики; 117149, Россия, Москва, Симферопольский бульвар, д. 8; https://orcid.org/0000-0002-7518-0777; p.karnakova@cpha.ru

Ветрова Евгения Сергеевна, химик-аналитик, Центр фармацевтической аналитики; 117149, Россия, Москва, Симферопольский бульвар, д. 8; https://orcid.org/0000-0003-2219-5964; e.vetrova@cpha.ru

Карпова Полина Андреевна, химик-аналитик, Центр фармацевтической аналитики; 117149, Россия, Москва, Симферопольский бульвар, д. 8; https://orcid.org/0000-0001-6777-5976; p.karpova@cpha.ru

Комаров Тимофей Николаевич, к.фарм.н., директор исследовательского центра, Центр фармацевтической аналитики; 117149, Россия, Москва, Симферопольский бульвар, д. 8; https://orcid.org/0000-0001-8354-7877; t.komarov@cpha.ru

Шохин Игорь Евгеньевич, д.фарм.н., генеральный директор, Центр фармацевтической аналитики; 117149, Россия, Москва, Симферопольский бульвар, д. 8; https://orcid.org/0000-0002-1185-8630; i.shohin@cpha.ru

Information about the authors:

Sergey M. Noskov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Advisor, Clinical Hospital No. 3; 61, Mayakovsky St., Yaroslavl, 150007, Russia; https://orcid.org/0000-0003-3456-9409; noskov03@gmail.com

Anna N. Arefeva, Medical Scientific Advisor, Pharm-Holding; 34A, Svyazi St., Settlement Strelna, St Petersburg, 198515, Russia; https://orcid.org/0000-0003-3178-3581; Anna.Arefeva@geropharm.com

Veniamin V. Banko, Junior Medical Scientific Advisor, Pharm-Holding; 34A, Svyazi St., Settlement Strelna, St Petersburg, 198515, Russia; https://orcid.org/0000-0002-4738-1969; Veniamin.Banko@geropharm.com

Kseniia S. Radaeva, Junior Medical Scientific Advisor, Pharm-Holding; 34A, Svyazi St., Settlement Strelna, St Petersburg, 198515, Russia; https://orcid.org/0000-0003-2121-094X; Kseniia.Radaeva@geropharm.com

Maria L. Gefen, Senior Specialist in Biomedical Statistics, Pharm-Holding; 34A, Svyazi St., Settlement Strelna, St Petersburg, 198515, Russia; https://orcid.org/0009-0000-5882-0114; Mariia.Gefen@geropharm.com

Olga A. Archakova, Head of the Laboratory of Bioanalytical Research, Center for Pharmaceutical Analytics; 8, Simferopolsky Boulevard, Moscow, 117149, Russia; https://orcid.org/0000-0001-6621-1060; o.archakova@cpha.ru

Polina K. Karnakova, Acting Senior Analytical Chemist, Center for Pharmaceutical Analytics; 8, Simferopolsky Boulevard, Moscow, 117149, Russia; https://orcid.org/0000-0002-7518-0777; p.karnakova@cpha.ru

Evgeniya S. Vetrova, Analytical Chemist, Center for Pharmaceutical Analytics; 8, Simferopolsky Boulevard, Moscow, 117149, Russia; https://orcid.org/0000-0003-2219-5964; e.vetrova@cpha.ru

Polina A. Karpova, Analytical Chemist, Center for Pharmaceutical Analytics; 8, Simferopolsky Boulevard, Moscow, 117149, Russia; https://orcid.org/0000-0001-6777-5976; p.karpova@cpha.ru

Timofey N. Komarov, Cand. Sci. (Pharm.), Director of the Research Center, Center for Pharmaceutical Analytics; 8, Simferopolsky Boulevard, Moscow, 117149, Russia; https://orcid.org/0000-0001-8354-7877; t.komarov@cpha.ru

Igor E. Shohin, Dr. Sci. (Pharm.), Chief Executive Officer, Center for Pharmaceutical Analytics; 8, Simferopolsky Boulevard, Moscow, 117149, Russia; https://orcid.org/0000-0002-1185-8630

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-449

Обзорная статья / Review article

Роль и место метформина в репродуктивном здоровье женщин: от прегравидарной подготовки до грудного вскармливания

Т.Ю. Демидова, https://orcid.org/0000-0001-6385-540X, t.y.demidova@gmail.com
А.С. Теплова✉**,** https://orcid.org/0000-0002-6826-5924, anna_kochina_@mail.ru
Е.В. Степанова, https://orcid.org/0009-0009-8544-2767, ekaterina_stepanova_2001@list.ru
Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме
Нарушения углеводного обмена не только снижают качество жизни пациенток репродуктивного возраста за счет изменения регулярности менструации, ановуляции и других клинических проявлений, но еще и затрагивают этапы планирования беременности, влияют на течение беременности и играют важную роль в метаболических нарушениях в послеродовом периоде. Для женщин с избыточной массой тела, наличием инсулинорезистентности (ИР), а также имеющимися нарушениями углеводного обмена чрезвычайно важен осознанный подход к планированию беременности с поддержанием целевых показателей до наступления и на всем протяжении беременности. Особая важность ответственного подхода связана с тем, что нарушения гликемии как в сторону гипер-, так и гипогликемии ассоциированы с рисками со стороны самой пациентки и будущего ребенка. Инфертильность, невынашивание беременности, риск преэклампсии и эклампсии, а также высокий риск родового травматизма (в отношении как матери, так и ребенка) вследствие особенностей родов крупным плодом распространены среди пациенток с нарушениями углеводного обмена. Среди всех нарушений углеводного обмена у пациенток репродуктивного возраста наиболее часто встречаются такие, как преддиабет, гестационный сахарный диабет, сахарный диабет 2 типа, и все они ассоциированы с ИР. Отдельно можно выделить синдром поликистозных яичников, одним из основных патогенетических звеньев которого также является ИР. Использование метформина как препарата, направленного на снижение ИР, патогенетически обосновано в подобных ситуациях, однако, несмотря на представленные большим количеством исследований доказательства безопасности применения метформина, унифицированные рекомендации по дозировке, срокам и длительности приема метформина отсутствуют.

Ключевые слова: метформин, синдром поликистозных яичников, беременность, гестационный сахарный диабет, ожирение, грудное вскармливание

Для цитирования: Демидова ТЮ, Теплова АС, Степанова ЕВ. Роль и место метформина в репродуктивном здоровье женщин: от прегравидарной подготовки до грудного вскармливания. *Медицинский совет*. 2024;18(16):223–229. https://doi.org/10.21518/ms2024-449.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role and function of metformin in women's reproductive health: From pre-pregnancy preparation to breastfeeding

Tatiana Yu. Demidova, https://orcid.org/0000-0001-6385-540X, t.y.demidova@gmail.com
Anna S. Teplova✉**,** https://orcid.org/0000-0002-6826-5924, anna_kochina_@mail.ru
Ekaterina V. Stepanova, https://orcid.org/0009-0009-8544-2767, ekaterina_stepanova_2001@list.ru
Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract
Disorders of carbohydrate metabolism not only reduce the quality of life of patients of reproductive age due to violations of the regularity of menstruation, anovulation and other clinical manifestations, but also affect the stages of pregnancy planning, affect the course of pregnancy and play an important role in the postpartum period. In overweight women, the presence of insulin resistance (IR), as well as existing disorders of carbohydrate metabolism, a conscious approach to pregnancy planning with maintaining targets before and throughout pregnancy is extremely important. The particular importance of a responsible approach is necessary due to the fact that glycemic disorders in both hyper- and hypoglycemia are associated with risks on the part of the patient and the unborn child. Infertility, miscarriage, the risk of preeclampsia and eclampsia, as well as a high risk of birth injury (in relation to both mother and child) due to the peculiarities of childbirth with a large fetus are common among patients with impaired carbohydrate metabolism. Among all disorders of carbohydrate metabolism in patients of reproductive age, the most common are such as prediabetes, gestational diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, all of which are associ-

© Демидова ТЮ, Теплова АС, Степанова ЕВ, 2024

ated with IR. Polycystic ovary syndrome, one of the main pathogenetic links of which is also IR, can be outlined separately. The use of metformin as a drug aimed at reducing IR is pathogenetically justified in such situations, however, despite the evidence of the safety of metformin presented by a large number of studies, there are no unified recommendations on dosage, timing and duration of metformin administration.

Keywords: metformin, polycystic ovary syndrome, pregnancy, gestational diabetes mellitus, obesity, breast feeding

For citation: Demidova TYu, Teplova AS, Stepanova EV. The role and function of metformin in women's reproductive health: From pre-pregnancy preparation to breastfeeding. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(16):223–229. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-449.

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

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения углеводного обмена у пациенток репродуктивного возраста вызывают особые опасения в связи с риском прогрессирования и развития осложнений не только у самой пациентки, но и у будущего ребенка. Из-за широкой распространенности ожирения, популяризации потребления продуктов быстрого питания, вынужденности малоподвижного образа жизни в современных реалиях количество молодых пациенток с преддиабетом и СД2 неуклонно возрастает. Также с метаболическими нарушениями, и в частности нарушениями углеводного обмена, в молодом возрасте у женщин связан синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Основным звеном данных патологических состояний является инсулинорезистентность (ИР), также ассоциированная с гиперинсулинемией и дисфункцией β-клеток поджелудочной железы. Среди сахароснижающих препаратов патогенетическую направленность на снижение инсулинорезистентности в инсулинзависимых тканях имеют лишь бигуаниды и тиазолидиндионы. В то время как последние представлены на рынке РФ только в виде фиксированной комбинации и могут быть назначены лишь пациентам с СД2, метформин, помимо лечения СД2, назначается как пациентам с преддиабетом, так и пациенткам с СПКЯ (в последнем случае имеет место назначение off-label, однако имеется большое количество исследований, доказавших эффективность и безопасность применения метформина в данных ситуациях [1]). Необходимость прегравидарной подготовки для пациенток с нарушениями углеводного обмена не вызывает сомнений. Наступление беременности на фоне нарушений углеводного обмена может быть ассоциировано с рядом осложнений, касающихся как протекания самой беременности и родов, так и развития плода. Помимо этого, нарушения углеводного обмена могут быть сопряжены с инфертильностью.

Особая опасность связана с развитием или декомпенсацией нарушений углеводного обмена во время беременности, что может быть ассоциировано с макросомией и, как следствие, риском родового травматизма со стороны плода (дистоция плечиков, переломы ключиц, травмы плечевого сплетения) и со стороны матери (глубокие разрывы промежности, кровотечение, необходимость кесарева сечения), а также вероятностью развития неонатальной гипогликемии у новорожденного [2].

Использование метформина в качестве прегравидарной подготовки закреплено клиническими рекомендациями и алгоритмами лечения, однако его применение во время беременности до сих пор вызывает неоднозначную реакцию в медицинском сообществе. В ряде стран метформин активно используется на протяжении всей беременности. В частности, специалисты Американской диабетической ассоциации предлагают использовать метформин как препарат второй линии, в то время как преферентное значение отдается инсулину [3]. Подход Канадской диабетической ассоциации аналогичен и заключается в использовании метформина как альтернативы инсулину, но только у пациенток с ГСД [4]. Научные общества медицинских специалистов Италии подчеркивают возможность применения метформина во время беременности в дополнение к инсулинотерапии с целью уменьшения дозировки инсулина и коррекции массы тела у пациенток с ожирением [5]. В «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» отсутствует упоминание о допустимости применения метформина во время беременности [6]. Причиной ограниченного использования метформина, предположительно, является представление об ограниченном количестве исследований его применения на популяции беременных пациенток. Однако в настоящее время количество данных, доказывающих безопасность и эффективность применения метформина в качестве компонента прегравидарной подготовки, а также во время беременности, активно возрастает, что требует своевременной реакции медицинского сообщества и работы над активным внедрением метформина в клиническую практику в отношении репродуктивного здоровья пациенток.

МЕТФОРМИН КАК КОМПОНЕНТ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ

Прегравидарная подготовка является неотъемлемой частью осознанного родительства. Наряду с классическими рекомендациями по модификации образа жизни, включающими соблюдение принципов здорового питания и повышение физической активности, все большее внимание уделяется медикаментозной коррекции факторов риска и имеющихся заболеваний. В прегравидарной подготовке метформин назначается женщинам по поводу имеющихся нарушений углеводного обмена с целью поддержания нормогликемии, снижения массы тела, повышения чувствительности к инсулину, снижения гиперинсулинемии и реализации большого количества других плейотропных эффектов. Несмотря на то, что назначение

метформина при СПКЯ без имеющихся нарушений углеводного обмена с целью снижения инсулинорезистентности, массы тела и улучшения метаболических показателей – это off-label, существует потенциальный механизм восстановления овуляции и повышения шансов наступления беременности на фоне его приема.

СПКЯ охватывает от 9% до 18% женской популяции, причем показатели распространенности могут зависеть от популяционных особенностей выборки [7]. В соответствии с Роттердамскими критериями диагностики СПКЯ, диагноз может быть установлен на основании сочетания по меньшей мере двух из трех признаков: олигоовуляция или ановуляция, клинические и/или биохимические проявления гиперандрогении и ультразвуковые признаки поликистоза яичников (*рисунок*). В числе основных клинических проявлений СПКЯ следует отметить нарушения цикличности менструаций, что является следствием нарушений овуляции, а также прочие симптомы, такие как гирсутизм, акне, ожирение, осложненное течение беременности, сердечно-сосудистые заболевания и метаболические изменения, включая инсулинорезистентность с сопутствующей гиперинсулинемией [8].

Считается, что 50–70% пациенток с СПКЯ имеют инсулинорезистентность, играющую ключевую роль в патогенезе заболевания [9, 10]. Было неоднократно доказано, что снижение инсулинорезистентности способствует восстановлению овуляции и повышению фертильности у женщин с СПКЯ. Данное наблюдение привело к проведению многочисленных исследований, посвященных потенциальной роли инсулиносенсибилизирующих препаратов, особенно метформина, в лечении СПКЯ [11]. Результатами данных исследований стали заключения о том, что метформин может улучшить функцию яичников и восстановить регулярность менструального цикла, способствуя повышению шансов наступления беременности у женщин с СПКЯ [12]. Помимо этого, метформин способствует снижению гиперинсулинемии и подавлению избыточного синтеза андрогенов в яичниках [13]. Предполагается, что в результате метформин может улучшить эффективность вспомогательных репродуктивных технологий, а также повысить вероятность наступления и успешного течения беременности. Кроме того, по теме прегравидарной подготовки и СПКЯ был проведен метаанализ, оценивающий эффективность метформина у женщин с СПКЯ и бесплодием, показавший, что метформин может улучшить клиническое течение беременности, однако при этом не было получено положительных результатов в отношении повышения частоты живорождаемости [9]. Тем не менее, учитывая все вышеперечисленное, использование метформина в качестве прегравидарной подготовки безопасно и характеризуется большим количеством положительных эффектов как на метаболическое здоровье, так и на репродуктивную функцию.

● ***Рисунок.*** Роль инсулинорезистентности в патогенезе синдрома поликистозных яичников [9]
● ***Figure.*** The role of insulin resistance in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome [9]



ПРИМЕНЕНИЕ МЕТФОРМИНА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Нарушения углеводного обмена

Применение метформина у беременных женщин с нарушениями углеводного обмена все еще является предметом дискуссий для научного сообщества. Предполагается, что СД встречается у 6–9% беременных женщин, причем около 90% случаев ассоциированы с ГСД [14].

Основной целью терапии пациенток с нарушениями углеводного обмена является достижение сопоставимых результатов беременности у женщин с имеющимися нарушениями и без них. Однако по различным причинам многим женщинам не удается планировать беременность с оптимальным уровнем метаболического контроля до зачатия. Также стоит отметить, что распространенность и повышение численности пациенток с ожирением по всему миру вносят определенный вклад в увеличение численности нарушений углеводного обмена в репродуктивном возрасте и ухудшение исходов беременности [15]. Неубедительными оказались данные о том, что коррекция образа жизни в рамках модификации питания и поддержания рекомендованной длительности и интенсивности физической активности обеспечивает оптимальную пользу. В настоящее время присутствует понимание того, что неотъемлемой частью коррекции нарушений углеводного обмена в ряде случаев является медикаментозная терапия. Наряду с инсулином терапевтической опцией является метформин, поскольку появляется больше данных, указывающих на его долгосрочную безопасность для плода и новорожденного [16].

Первые упоминания о применении метформина во время беременности приходятся на конец 1970-х гг., когда E.J. Coetzee et al. сообщили о его успешном использовании в лечении беременных женщин с диабетом [17]. В последующие годы взгляды на лечение метформином гипергликемии во время беременности радикально менялись. Основная причина неоднозначности

взглядов – это понимание того, что метформин способен проникать через плацентарный барьер и аккумулироваться в организме развивающегося плода. Актуальные исследования позволяют утверждать, что концентрация метформина в пуповинной крови граничит с половинной и даже достигает сопоставимости с уровнями в материнской плазме. Более того, в свете его антипролиферативных и антиапоптотических свойств возникают опасения относительно его применения на ранних этапах беременности. Однако следует отметить, что нынешние клинические исследования ограничены объемом выборки, отсутствием контроля или недостаточно длительным периодом наблюдения [18].

На текущий момент, в соответствии с мнением экспертов Американской диабетической ассоциации, единственными приемлемыми альтернативами инсулину являются пероральные препараты метформин и глибурид (международное непатентованное наименование глибенкламида в США), так как для других препаратов отсутствуют убедительные данные об их безопасности. Имеющиеся исследования показывают, что пациентки предпочитают пероральное применение метформина из-за его удобства и отсутствия необходимости в инъекциях, что, в свою очередь, способствует большей приверженности лечению и повышению качества жизни пациенток [3].

Дальнейшие подтверждения безопасности и эффективности применения метформина для лечения ГСД у беременных женщин были получены в результате систематического обзора и метаанализа 24 исследований, опубликованных в 2021 г. [19]. В ходе исследования были рассмотрены как материнские, так и неонатальные исходы, включая такие параметры, как вес при рождении, неонатальная гипогликемия, макросомия, необходимость в интенсивной терапии, показатель шкалы Апгар через 5 минут после рождения, гипербилирубинемия, респираторный дистресс-синдром, врожденные аномалии развития и значения кислотности пуповинной крови. Материнские исходы включали срок гестации при родах, преждевременные роды, преэклампсию, гипертонию, ассоциированную с беременностью, необходимость кесарева сечения, увеличение массы тела матери и контроль гликемии у матери. Результаты метаанализа показали, что метформин был связан с достоверно более низким риском развития гипертонии, вызванной беременностью ($p = 0,03$), увеличением риска осложнений, связанных с массой новорожденного ($p = 0,04$), макросомии ($p = 0,01$), неонатальной гипогликемии ($p = 0,001$) и госпитализации в отделение интенсивной терапии ($p = 0,01$).

По прошествии нескольких лет наблюдается изменение точки зрения в отношении данной проблематики. В 2017 г. S. Butalia et al. провели обзор литературы в базах данных MEDLINE, EMBASE, BIOSIS с целью выявления рандомизированных клинических исследований, в которых сравнивались метформин и инсулин в лечении беременных женщин с ГСД или СД2, а также сообщались исходы для матери и плода при применении этих препаратов. В обзор были включены 16 исследований с участием 2165 пациенток. Анализ результатов показал, что метформин снижал риск неонатальной гипогликемии, численность плодов с макросомией, а также риск гипертензии, обусловленной беременностью, и общий прирост массы тела при беременности. Однако применение метформина не приводило к повышению процента преждевременных родов, числа недоношенных младенцев, перинатальной смертности или частоты кесарева сечения [20].

Синдром поликистозных яичников во время беременности

Особый интерес представляет применение метформина во время беременности у пациенток с СПКЯ. Влияние метформина на развитие плода происходит благодаря его длительному действию в организме после успешной овуляции у женщин с СПКЯ, поддержанию метаболического контроля у женщин с предшествующим беременности СД или при лечении ГСД. Ряд исследований продемонстрировали, что у беременных с СПКЯ лечение метформином с конца первого триместра до родов может снизить риск позднего самопроизвольного прерывания беременности и преждевременных родов, но не предотвращает развития ГСД. Авторы делают выводы об отсутствии необходимости продолжать лечение метформином после наступления беременности у женщин с СПКЯ [21]. Однако применение метформина для лечения ГСД по-прежнему рекомендуется [22, 23]. У женщин с СПКЯ имеется повышенный риск осложнений во время беременности. Анализ двух рандомизированных контролируемых исследований, в которых сравнивался метформин с плацебо во время беременности у женщин с СПКЯ, показал существенное снижение частоты позднего самопроизвольного прерывания беременности и преждевременных родов в группе пациенток, получавших метформин. Данный анализ проводился с 2012 по 2017 г. в 14 стационарах Норвегии, Швеции и Исландии. Поздние самопроизвольные прерывания беременности и преждевременные роды произошли у 12 (5%) из 238 женщин в группе пациенток, получавших метформин, и у 23 (10%) из 240 женщин в группе пациенток, получавших плацебо. Существенных различий во вторичных конечных точках, включая частоту ГСД, не обнаружено: 60 (25%) из 238 женщин в группе, получавшей метформин, и 57 (24%) из 240 женщин в группе пациенток, получавших плацебо. Серьезные побочные эффекты у матерей и их детей не отличались в значительной степени между группами [21]. Результаты еще одного большого исследования с участием 126 детей, рожденных от матерей с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), которые принимали метформин с ранних сроков беременности, показали отсутствие негативного влияния на антропометрические данные, двигательную активность и поведенческие реакции у детей в возрасте 18 месяцев [23]. В настоящий момент в Российской Федерации отсутствует показание СПКЯ для метформина, это применение off-label.

Ожирение

В 2015 г. было опубликовано рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование EMPOWaR, в котором приняли участие

449 беременных женщин с ИМТ 30 кг/м^2 и более и отсутствием нарушений углеводного обмена (применение off-label). Женщины были случайным образом разделены на две группы, в одной из которых пациентки получали метформин (максимум 2500 мг/сут), а в другой – плацебо. Различий в отношении массы тела ребенка при рождении, показателей инсулинорезистентности и маркеров воспаления у матери на 36 неделе гестации не было выявлено [24]. Одним из наиболее важных исследований по изучению роли метформина у беременных с ожирением было исследование GRoW, которое также не выявило различий в частоте ГСД или других материнских осложнений, таких как артериальная гипертензия или преэклампсия, за исключением более низкой прибавки в массе тела за неделю в группе метформина (p = 0,006). В 2020 г. было опубликовано рандомизированное клиническое исследование с участием 357 беременных женщин с ожирением (ИМТ > 30 кг/м^2) без диабета; 186 женщинам был рекомендован прием плацебо, а 171 – метформин. Частота необходимости кесарева сечения в группе метформина составила 39,8% против 62,9% в контрольной группе (p < 0,01) [25]. В 2020 г. было опубликовано еще одно исследование, посвященное метформину, в котором анализировалось его влияние на показатели липидного профиля, ИМТ и увеличение веса беременных женщин с ожирением. 436 беременных женщин разделили на две группы, в одной из которых пациентки получали метформин (n = 206), вторая группа была контрольной (n = 218). Не было выявлено различий в липидном профиле, ИМТ и показателях прибавки в массе тела между группами [26]. Таким образом, данные об использовании метформина с целью коррекции рисков у пациенток с ожирением в настоящее время не подтверждают преимуществ метформина в улучшении прогнозов беременности. Требуется дальнейшее изучение данной области применения метформина, особенно с учетом отсутствия показания «ожирение» для метформина.

МЕТФОРМИН И ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Особый интерес представляет изучение безопасности и эффективности применения метформина во время грудного вскармливания. В настоящее время, согласно инструкции по медицинскому применению метформина, грудное вскармливание является противопоказанием к его назначению и применению. Однако в литературе приводятся данные о том, что, помимо компенсации углеводного обмена, использование метформина может улучшать лактогенез. Материнское ожирение нередко сопровождается задержкой лактогенеза, что было подтверждено исследованиями [27]. Недавние научные исследования указывают на наличие разнообразных механизмов, связанных с чувствительностью молочной железы к инсулину в период беременности и лактации. В целях проверки гипотезы о возможности улучшения выработки молока путем оптимизации действия инсулина L. Nommsen-Rivers et al. провели рандомизированное клиническое исследование с участием 15 женщин, у которых наблюдалась инсулинорезистентность и недостаточное образование молока, несмотря на регулярную стимуляцию молочных желез [28]. В рамках исследования женщинам был назначен метформин, который считается безопасным во время лактации, так как его концентрация в грудном молоке составляла 0,1–0,4 мг/л, а в крови грудных детей его концентрация не обнаруживалась либо была незначительной (<0,08 мг/л). Препарат принимался в течение 28 дней с постепенным увеличением дозировки: от 750 мг в день в первую неделю до 1500 мг в день второй неделе и, наконец, до 2000 мг в день с 14-го по 28-й день. Для оценки объема вырабатываемого молока младенцы взвешивались до и после каждого кормления грудью в течение 24 часов на протяжении 14-28 дней. Результаты исследования показали, что у 60% женщин, принимавших метформин, лактогенез увеличился по сравнению с 20% женщин из плацебо-группы. Среднее изменение объема молока в пользу метформина составило 68 мл, хотя эта разница не имела статистической значимости. В целом исследование подтвердило, что оптимизация чувствительности к инсулину способствует повышению производства молока (среднее пиковое изменение лактации в группе метформина составило +22 мл, в то время как в плацебо-группе наблюдалось снижение объема молока на 58 мл/24 ч).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возможности применения метформина в вопросах репродуктивного здоровья сегодня ограничены ввиду недостаточного распространения имеющихся данных, свидетельствующих о безопасности метформина. В настоящее время все активнее появляются данные исследований о применении метформина в контексте оценки репродуктивного здоровья не только на животных, но и в рамках клинических исследований в том числе на популяции беременных пациенток. В большинстве из них применение метформина ассоциировано с положительными результатами в отношении беременности, родов, метаболического здоровья пациенток и потомства. Основные опасения, касающиеся вопросов назначения метформина в качестве элемента прегравидарной подготовки и лечения нарушений углеводного обмена во время беременности, ассоциированы с данными о проникновении препарата через гематоплацентарный барьер, однако широко представлены исследования, доказывающие его безопасность для потомства, в том числе в отдаленном периоде. Помимо этого, недостаточное внимание уделяется положительным эффектам метформина, в значимой степени способствующим улучшению качества жизни пациенток, повышению шансов наступления беременности и ее успешного течения, снижению рисков осложнений беременности для матери и будущего ребенка, а также вкладу метформина в улучшение лактации. Еще одним препятствием к назначению метформина как

элемента терапии репродуктивных нарушений и коррекции углеводного обмена во время беременности является отсутствие унифицированных рекомендаций по дозировке и оптимальным срокам назначения метформина. Дальнейшее проведение клинических исследований и распространение данных исследований о безопасности метформина, а также закрепление применения метформина во время беременности в клинических рекомендациях и алгоритмах лечения пациенток могут способствовать улучшению показателей репродуктивного и метаболического здоровья пациенток.

Поступила / Received 13.03.2024
Поступила после рецензирования / Revised 15.05.2024
Принята в печать / Accepted 20.05.2024

Список литературы / References

1. Адамян ЛВ, Андреева ЕН, Абсатарова ЮС, Григорян ОР, Дедов ИИ, Мельниченко ГА и др. Клинические рекомендации «Синдром поликистозных яичников». *Проблемы эндокринологии*. 2022;68(2):112–127. https://doi.org/10.14341/probl12874.
Adamyan LV, Andreeva EN, Absatarova YuS, Grigoryan OR, Dedov II, Melnichenko GA et al. Clinical guidelines "Polycystic Ovary Syndrome". *Problemy Endokrinologii*. 2022;68(2):112–127. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/probl12874.
2. Григорян ОР, Михеев РК, Куринова АН, Чернова МО, Сазонова ДВ, Ахматова РР и др. Сравнительный анализ влияния факторов риска на течение и исходы беременности при гестационном сахарном диабете. *Проблемы эндокринологии*. 2021;67(3):78–86. https://doi.org/10.14341/probl12756.
Grigoryan OR, Mikheev RK, Kurinova AN, Chernova MO, Sazonova DV, Akhmatova RR et al. Comparative impact analysis of risk factors on the course and outcomes of pregnancy with gestational diabetes mellitus. *Problemy Endokrinologii*. 2021;67(3):78–86. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/probl12756.
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 15. Management of diabetes in pregnancy: Standards of medical care in diabetes – 2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl. 1):S232–S243. https://doi.org/10.2337/dc22-S015.
4. Feig DS, Berger H, Donovan L, Godbout A, Kader T et al. Diabetes and pregnancy. *Can J Diabetes*. 2018;42(1 Suppl.):S255–S282. https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.038.
5. Sciacca L, Bianchi C, Burlina S, Formoso G, Manicardi E, Sculli MA et al. Position paper of the Italian Association of Medical Diabetologists (AMD), Italian Society of Diabetology (SID), and the Italian Study Group of Diabetes in pregnancy: metformin use in pregnancy. *Acta Diabetol*. 2023;60(10):1421–1437. https://doi.org/10.1007/s00592-023-02137-5.
6. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Мокрышева НГ, Андреева ЕН, Безлепкина ОБ и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией ИИ Дедова, МВ Шестаковой, АЮ Майорова. 11-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2023;26(2S):1–157. https://doi.org/10.14341/DM13042.
Dedov I, Shestakova M, Mayorov A, Mokrysheva N, Andreeva E, Bezlepkina O, et al. Standards of Specialized Diabetes Care / Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYu. 11th Edition. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2S):1–157. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/DM13042.
7. Espnes KA, Hønnås A, Løvvik TS, Gundersen POM, Naavik A, Skogvoll E et al. Metformin serum concentrations during pregnancy and post partum – a clinical study in patients with polycystic ovary syndrome. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2022;130(3):415–422. https://doi.org/10.1111/bcpt.13703.
8. Wu Y, Tu M, Huang Y, Liu Y, Zhang D. Association of Metformin With Pregnancy Outcomes in Women With Polycystic Ovarian Syndrome Undergoing In Vitro Fertilization: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(8):e2011995. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.11995.
9. Abu Hashim H. Twenty years of ovulation induction with metformin for PCOS; what is the best available evidence? *Reprod Biomed Online*. 2016;32(1):44–53. https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.09.015.
10. Attia GM, Almouteri MM, Alnakhli FT. Role of Metformin in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)-Related Infertility. *Cureus*. 2023;15(8):e44493. https://doi.org/10.7759/cureus.44493.
11. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a guideline. *Fertil Steril*. 2017;108(3):426–441. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.026.
12. Notaro ALG, Neto FTL. The use of metformin in women with polycystic ovary syndrome: an updated review. *J Assist Reprod Genet*. 2022;39(3):573–579. https://doi.org/10.1007/s10815-022-02429-9.
13. Tso LO, Costello MF, Albuquerque LET, Andriolo RB, Macedo CR. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12(12):CD006105. https://doi.org/10.1002/14651858.CD006105.pub4.
14. Моргунов ЛЮ. Применение метформина у беременных с сахарным диабетом. *Лечение и профилактика*. 2019;9(4):63–71. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/iticmn.
Morgunov LYu. The use of metformin in pregnant women with diabetes. *Disease Treatment and Prevention*. 2019;9(4):63–71. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/iticmn.
15. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Winhofer-Stöckl Y, Weitgasser R, Lechleitner M. Clinical practice recommendations for diabetes in pregnancy (Update 2019). *Wien Klin Wochenschr*. 2019;131(Suppl. 1):103–109. (In German) https://doi.org/10.1007/s00508-019-1456-y.
16. Mitric C, Desilets J, Brown RN. Recent advances in the antepartum management of diabetes. *F1000Res*. 2019;8(F1000 Faculty Rev):622. https://doi.org/10.12688/f1000research.15795.1.
17. Coetzee EJ, Jackson WP. Pregnancy in established non-insulin-dependent diabetics. A five-and-a-half year study at Groote Schuur Hospital. *S Afr Med J*. 1980;58(20):795–802. Available at: https://www.researchgate.net/publication/16420890_Pregnancy_in_established_non-insulin-dependent_diabetics_A_five-and-a-half_year_study_at_Groote_Schuur_Hospital.
18. Nguyen L, Chan SY, Teo AKK. Metformin from mother to unborn child – Are there unwarranted effects? *EBioMedicine*. 2018;35:394–404. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.08.047.
19. Bao LX, Shi WT, Han YX. Metformin versus insulin for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(16):2741–2753. https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1670804.
20. Butalia S, Gutierrez L, Lodha A, Aitken E, Zakariasen A, Donovan L. Short- and long-term outcomes of metformin compared with insulin alone in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2017;34(1):27–36. https://doi.org/10.1111/dme.13150.
21. Løvvik TS, Carlsen SM, Salvesen Ø, Steffensen B, Bixo M, Gómez-Real F et al. Use of metformin to treat pregnant women with polycystic ovary syndrome (PregMet2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(4):256–266. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30002-6.
22. Gonzalez CD, Alvariñas J, Bagnes MFG, Di Girolamo G. Metformin and Pregnancy Outcomes: Evidence Gaps and Unanswered Questions. *Curr Clin Pharmacol*. 2019;14(1):54–60. https://doi.org/10.2174/1574884714666181224151116.
23. Glueck CJ, Wang P. Metformin before and during pregnancy and lactation in polycystic ovary syndrome. *Expert Opin Drug Saf*. 2007;6(2):191–198. https://doi.org/10.1517/14740338.6.2.191.
24. Chiswick C, Reynolds RM, Denison F, Drake AJ, Forbes S, Newby DE et al. Effect of metformin on maternal and fetal outcomes in obese pregnant women (EMPOWaR): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(10):778–786. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00219-3.
25. do Nascimento IB, Sales WB, Dienstmann G, de Souza MLR, Fleig R, Silva JC. Metformin for prevention of cesarean delivery and large-for-gestational-age newborns in non-diabetic obese pregnant women: a randomized clinical trial. *Arch Endocrinol Metab*. 2020;64(3):290–297. https://doi.org/10.20945/2359-3997000000251.
26. Dienstmann G, Nascimento IBD, Sales WB, Leite Ramos de Souza M, Silva GDD, de Oliveira LC, Silva JC. No effect of a low dose of metformin on the lipid profile, body mass index and weight gain in pregnant women with obesity: A randomized trial. *Obes Res Clin Pract*. 2020;14(6):561–565. https://doi.org/10.1016/j.orcp.2020.09.005.
27. Nommsen-Rivers LA, Chantry CJ, Peerson JM, Cohen RJ, Dewey KG. Delayed onset of lactogenesis among first-time mothers is related to maternal obesity and factors associated with ineffective breastfeeding. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(3):574–584. https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29192.
28. Nommsen-Rivers L, Thompson A, Riddle S, Ward L, Wagner E, King E. Feasibility and acceptability of metformin to augment low milk supply: a pilot randomized controlled trial. *J Hum Lact*. 2019;35(2):261–271. https://doi.org/10.1177/0890334418819465.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Т.Ю. Демидова**
Написание текста – **А.С. Теплова, Е.В. Степанова**
Обзор литературы – **А.С. Теплова, Е.В. Степанова**
Анализ материала – **А.С. Теплова, Е.В. Степанова**
Редактирование – **Т.Ю. Демидова, А.С. Теплова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Т.Ю. Демидова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Tatiana Yu. Demidova**
Text development – **Anna S. Teplova, Ekaterina V. Stepanova**
Literature review – **Anna S. Teplova, Ekaterina V. Stepanova**
Material analysis – **Anna S. Teplova, Ekaterina V. Stepanova**
Editing – **Tatiana Yu. Demidova, Anna S. Teplova**
Approval of the final version of the article – **Tatiana Yu. Demidova**

Информация об авторах:

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; t.y.demidova@gmail.com
Теплова Анна Сергеевна, ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; anna_kochina_@mail.ru
Степанова Екатерина Вадимовна, студент международного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ekaterina_stepanova_2001@list.ru

Information about the authors:

Tatiana Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; t.y.demidova@gmail.com
Anna S. Teplova, Assistant of the Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; anna_kochina_@mail.ru
Ekaterina V. Stepanova, Student of the International Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; ekaterina_stepanova_2001@list.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-459

Клинический случай / Clinical case

Первичный гиперпаратиреоз с интратиреоидным расположением аденомы околощитовидной железы

М.И. Фадеева✉, Fadeeva.Mariya@endocrincentr.ru, **Л.З. Васифова, Е.А. Савельева, Л.С. Урусова, А.К. Еремкина, Н.Г. Мокрышева**
Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Резюме
Первичный гиперпаратиреоз – распространенное эндокринное заболевание с высокой заболеваемостью и смертностью от всех причин. Заболевание может протекать бессимптомно и на протяжении длительного времени оставаться недиагностированным, что приводит к несвоевременному хирургическому лечению, повышает риски развития и прогрессирования тяжелых инвалидизирующих осложнений и ухудшает прогноз пациентов. В клинической практике имеются определенные сложности диагностики данной патологии. Одной из актуальных проблем является поиск источника гиперпродукции паратиреоидного гормона, особенно при нетипичном расположении парааденомы. Наиболее распространенными атипичными местами нахождения измененных околощитовидных желез являются тимус, ретро- или параэзофагеальное пространство, ретрофарингеальное пространство, средостение и щитовидная железа. Частота интратиреоидных образований околощитовидных желез, в паренхиме щитовидной железы или под ее капсулой, в среднем составляет от 2 до 3%, однако, по данным ряда авторов, может достигать 18–22%. При такой локализации парааденом возникает необходимость в дифференциальной диагностике прежде всего с узловыми образованиями щитовидной железы. Кроме того, отсутствие дополнительных лабораторных исследований уровней паратгормона и кальция крови не позволяет своевременно заподозрить заболевание, а цитологическое исследование материала, полученного при тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии щитовидной железы, не позволяет достоверно отдифференцировать измененную околощитовидную железу. В данной статье представлен клинический случай пациентки с первичным гиперпаратиреозом и интратиреоидным расположением образования околощитовидной железы, которое длительное время идентифицировалось как узловой зоб, и приведен краткий обзор методов, позволяющих идентифицировать интратиреоидно расположенную паратирому. Несмотря на обилие диагностических методов в визуализации интратиреоидных образований околощитовидных желез, на сегодняшний день наиболее целесообразным представляется проведение экспертного ультразвукового исследования с оценкой уровня паратиреоидного гормона в смывах пункционной иглы, дополненных при необходимости сцинтиграфией с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией, совмещенной с компьютерной томографией, или мультиспиральной компьютерной томографией.

Ключевые слова: гиперпаратиреоз, парааденома, атипичное расположение, паратиреоидный гормон, узловой зоб

Для цитирования: Фадеева МИ, Васифова ЛЗ, Савельева ЕА, Урусова ЛС, Еремкина АК, Мокрышева НГ. Первичный гиперпаратиреоз с интратиреоидным расположением аденомы околощитовидной железы. *Медицинский совет*. 2024;18(16):230–237. https://doi.org/10.21518/ms2024-459.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Primary hyperparathyroidism with intrathyroidal location of parathyroid adenoma

Mariya I. Fadeeva✉, Fadeeva.Mariya@endocrincentr.ru, **Leyla Z. Vasifova, Elena A. Savelyeva, Liliya S. Urusova, Anna K. Eremkina, Natalia G. Mokrysheva**
Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

Abstract
Primary hyperparathyroidism is a common endocrine disease with high morbidity and mortality from all causes. The disease can be asymptomatic and for a long time remain undiagnosed, which leads to untimely surgical treatment, increases the risks of development and progression of severe disabling complications and worsens patients prognosis. In clinical practice there are certain difficulties in diagnosing this pathology. One of the urgent problems is the search for the source of parathyroid hormone hyperproduction, especially in case of atypical location of paraadenoma. The most common atypical locations of altered parathyroid glands are thymus, retro- or paraesophageal space, retropharyngeal space, mediastinum and thyroid gland. The frequency of intrathyroidal masses of parathyroid glands, in the thyroid parenchyma or under its capsule, ranges on average from 2 to 3%, but according to some authors can reach 18–22%. With such localization of paraadenomas there is a need for their differential diagnosis, first of all, with nodular formations of the thyroid gland. In addition, the absence of additional laboratory studies parathormone and calcium blood levels does not allow timely suspicion of the disease, and cytologic examination of the material obtained by fine-needle aspiration puncture biopsy does not allow reliable differentiation of the altered parathyroid gland. This article presents a clinical case of a patient with primary hyperparathyroidism with intrathyroidally located parathyroid adenoma, for a long time long identified as a "nodular goiter," and provides a brief review of the methods that identify an intrathyroidally located parathyroma. Despite the abundance of diagnostic methods in visualization of intrathyroidal parathyroid

© Фадеева МИ, Васифова ЛЗ, Савельева ЕА, Урусова ЛС, Еремкина АК, Мокрышева НГ, 2024

glands, today the most appropriate seems to be expert ultrasound examination with assessment of the parathyroid hormone level in a washout after fine-needle aspiration, supplemented, if necessary, by scintigraphy and single-photon emission computed tomography combined with computed tomography or multispiral computed tomography.

Keywords: hyperparathyroidism, paraadenoma, atypical location, parathyroid hormone, nodular goiter

For citation: Fadeeva MI, Vasifova LZ, Savelyeva EA, Urusova LS, Eremkina AK, Mokrysheva NG. Primary hyperparathyroidism with intrathyroidal location of parathyroid adenoma. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(16):230–237. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-459.

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

ВВЕДЕНИЕ

Патология околощитовидных желез (ОЩЖ) до сих пор остается недооцененной. Вместе с тем высокая заболеваемость и смертность от всех причин пациентов с первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ) диктуют необходимость его своевременного выявления и улучшения качества его диагностики.

ПГПТ – эндокринное заболевание, обусловленное первичной патологией ОЩЖ и характеризующееся избыточной гиперпродукцией и секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) с нарушением гомеостаза кальция. Распространенность ПГПТ в общей популяции составляет около 1%, увеличивается с возрастом и достигает 2% и более у лиц старше 55 лет, преимущественно женщин [1]. Заболевание может протекать бессимптомно и на протяжении длительного времени оставаться недиагностированным [2], что приводит к несвоевременному хирургическому лечению, повышает риски развития и прогрессирования тяжелых инвалидизирующих осложнений и ухудшает прогноз пациентов.

Одной из актуальных проблем в диагностике ПГПТ остается поиск источника гиперпродукции ПТГ. Сложности топической локализации измененных ОЩЖ определяются значительной вариабельностью и высокой частотой нетипичного их расположения (до 15–20%) [3–5]. Частота интратиреоидных образований ОЩЖ, в паренхиме щитовидной железы (ЩЖ) или под ее капсулой, в среднем составляет от 2 до 3% [5–8], однако, по данным ряда авторов, может достигать 18–22% [9, 10]. При такой локализации измененных ОЩЖ возникает необходимость в дифференциальной диагностике с узловыми образованиями ЩЖ. Однако при интратиреоидном расположении образования, как правило, рутинные лабораторные исследования с целью исключения ПГПТ (исследование ПТГ и кальция крови) не проводятся. И, более того, цитологическое исследование материала, полученного при тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) ЩЖ, не позволяет дифференцировать измененную ОЩЖ от опухолей ЩЖ, особенно фолликулярных [11].

В качестве иллюстрации обозначенной проблемы представляем клинический случай пациентки с ПГПТ и интратиреоидным расположением образования ОЩЖ, которое длительное время идентифицировалось как узловой зоб. Случай представляет интерес для врачей-эндокринологов и смежных специалистов с точки зрения настороженности в отношении ПГПТ вследствие интратиреоидной парааденомы и призван внести коррективы в алгоритмы обследования пациентов с образованиями в ЩЖ в части дополнительного исследования на кальций и ПТГ в сыворотке крови, особенно при планировании хирургического лечения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка В. 55 лет госпитализирована в отделение патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (НМИЦ эндокринологии) в октябре 2023 г. с подозрением на ПГПТ с неопределенной топической локализацией образования ОЩЖ.

Из анамнеза известно, что около 15 лет назад был диагностирован правосторонний узловой зоб. В 2010–2011 гг. перенесла приступ почечной колики с последующей госпитализацией в нефрологический стационар (медицинская документация утеряна). С 2019 г. отметила появление жалоб на боли в костях. В ходе обследования ревматологом по данным рентгенденситометрии (DXA) был диагностирован остеопороз в поясничном отделе позвоночника со снижением минеральной плотности костной ткани (МПК) в L1–L4 до -2,8 SD по Т-критерию, в шейке бедренной кости – остеопения (снижение МПК до -2,4 SD по Т-критерию). Со слов, по результатам лабораторных исследований уже тогда было выявлено повышение уровней ПТГ, кальция в крови и суточной моче при снижении витамина D. В доступных анализах на фоне терапии колекальциферолом от 03.11.2021 отмечалось повышение ПТГ до 126,5 пг/мл при нормокальциемии (кальций, скорректированный на альбумин – 2,42 ммоль/л), нормофосфатемии (фосфор – 1,06 ммоль/л) и нормальном уровне 25(OH) витамина D – 39,6 нг/мл, в суточной моче – гиперкальциурия до 12,86 ммоль/сут (2,5–7,5).

При обследовании в мае 2022 г. по результатам DXA выявлено ухудшение – снижение МПК в поясничном отделе позвоночника (L1–L4) до -3,0 SD, в проксимальном отделе бедренной кости -1,9 SD, в шейке -2,6 SD, в лучевой кости в целом -3,5 SD, в 1/3 -3,2 SD по Т-критерию. При рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника данных за компрессионные переломы тел позвонков получено не было. На МСКТ почек от июня 2022 г.: нефролитиаз правой почки.

По месту жительства неоднократно проводились различные топические исследования (ультразвуковое

исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ)). Тем не менее, патологически измененных ОЩЖ не определялось. По результатам УЗИ 2013 г. в правой доле ЩЖ определялся гипоэхогенный участок (образование) размером 5 × 5 × 3 мм. На *рис. 1* представлены данные УЗИ ЩЖ от 2021 г. В правой доле ЩЖ по задней поверхности определяется гипоэхогенное образование размером 6 × 4 × 6 мм. При УЗИ от 22.04.2023 впервые было описано 2 узловых образования правой доли ЩЖ размерами 7 × 3 × 5 мм и 3 × 2 × 3 мм (TIRADS 4). За все время наблюдения амбулаторно сохранялся эутиреоз, кальцитонин от 29.03.2023 – 0,73 пг/мл (в пределах референсных и гендерных значений). ТАБ не проводилась. Пациентка продолжала принимать колекальциферол в поддерживающей дозе, антиостеопоротическая терапия не проводилась.

В связи с нетипичным течением гиперпаратиреоза пациентка была направлена в НМИЦ эндокринологии.

При поступлении в НМИЦ эндокринологии предъявляла жалобы на боли в костях и пояснице при наклонах, по данным объективного осмотра, общее состояние удовлетворительное, рост – 152 см, масса тела – 51 кг, индекс массы тела – 22 кг/м^2, костная система без видимой патологии.

В ходе госпитализации подтвержден ПГПТ: выявлено повышение ПТГ до 81,03 пг/мл (15–65) при гиперкальциемии по альбумин-скорректированному кальцию до 2,562 ммоль/л (2,15–2,55) и суточной гиперкальциурии до 10,143 ммоль/сут (2,5–8), креатинин сыворотки – 63,9 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации по CKD-EPI – 94 мл/мин/1,73 м^2. При исследовании маркеров костного метаболизма выявлены признаки активной костной резорбции: повышение остеокальцина до 52,31 нг/мл (15–46) и С-концевого телопептида коллагена 1-го типа до 1,49 нг/мл (0,3–1,1); общая щелочная фосфатаза – 97 Ед/л (40–150). По данным DXA определялась отрицательная динамика по МПК во всех 3 исследуемых отделах скелета: в L1–L4 -3,4 SD, максимально в L2 -3,9 SD, в шейке бедренной кости -2,6 SD, в лучевой кости в целом -4,0 SD, в 1/3 -3,7 SD по Т-критерию. При рентгенографии были исключены компрессионные деформации позвонков. По результатам УЗИ отмечались гиперэхогенные включения в правой почке диаметром до 0,2 см без четкой акустической тени.

В качестве первого этапа топической диагностики ПГПТ выполнено УЗИ шеи. В местах типичного расположения ОЩЖ патологических изменений не обнаружено. При обследовании ЩЖ ткань однородная, средней эхогенности, в средней трети правой доли по задней поверхности визуализировано васкуляризированное образование размером 7 × 6 × 3 мм, овальной формы, пониженной эхогенности, с четкими контурами – заподозрено образование правой верхней интратиреоидно расположенной ОЩЖ (*рис. 2*). При последующей мультиспиральной КТ по задней поверхности правой доли ЩЖ на границе средней и нижней третей визуализирована гипоинтенсивная, гиперваскулярная структура с четким и ровным контуром, размером 6,5 × 6 × 6 мм (*рис. 3*). Принадлежность выявленного в толще паренхимы ЩЖ образования к паратиреоидной ткани подтверждена последующим исследованием ПТГ в аспирате с пункционной иглы, который составил более 5000 пг/мл.

29.02.2024 в отделе хирургии НМИЦ эндокринологии пациентке выполнено хирургическое вмешательство в объеме правосторонней гемитиреоидэктомии с невролизом возвратного гортанного нерва. В раннем послеоперационном периоде достигнуто снижение ПТГ с 80,92 до 11,01 пг/мл (15–65). В связи с развитием гипокальциемии на следующие сутки после операции (кальций, скорректированный на альбумин, – 1,99 ммоль/л (2,15–2,55), кальций ионизированный – 1,03 ммоль/л (1,03–1,29)) назначена терапия 1 мкг альфакальцидола

Рисунок 1. Ультразвуковое исследование щитовидной железы пациентки В. от 15.11.2021, выполненное по месту проживания (предоставлено пациенткой)

Figure 1. Results of thyroid ultrasound of patient V. performed at the place of residence (15 November 2021, provided by the patient)

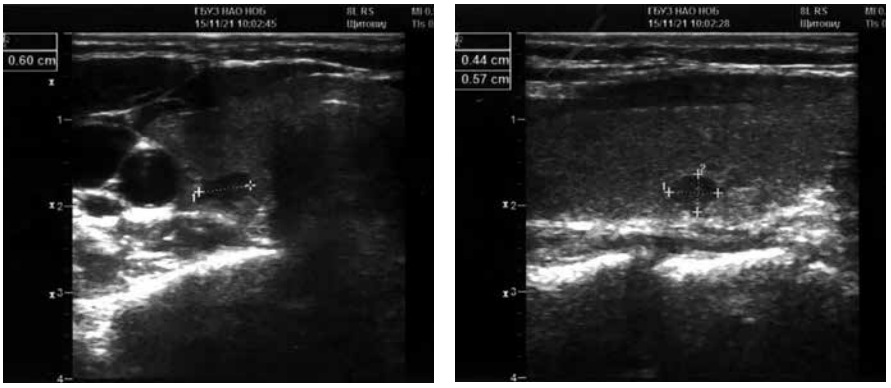
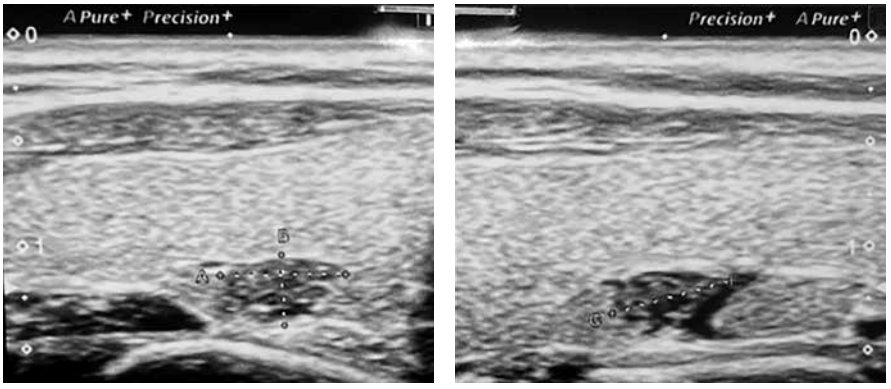


Рисунок 2. Ультразвуковое исследование щитовидной железы пациентки В. в НМИЦ эндокринологии

Figure 2. Results of thyroid ultrasound of patient V. performed at the National Medical Research Center for Endocrinology



● ***Рисунок 3.*** Изображения мультиспиральной КТ шеи и верхнего средостения с контрастным усилением пациентки В. в НМИЦ эндокринологии
● ***Figure 3.*** Contrast-enhanced neck and upper mediastinum CT scan of patient V. at the National Medical Research Center for Endocrinology



и 2000 мг карбоната кальция в сут. По данным морфологического исследования верифицирована аденома интратиреоидно расположенной ОЩЖ. На разрезе правой доли ЩЖ в средней трети определяется серо-желтый узелок размерами 6×5×6 мм, расположенный вблизи капсулы, микроскопически материал представлен долей ЩЖ микро- и нормофолликулярного строения, наличием интратиреоидной ОЩЖ с разрастанием опухоли с четкими границами, из главных клеток, фолликулярного и трабекулярного строения, без признаков инвазивного роста (*рис. 4, 5*).

После выписки из НМИЦ эндокринологии пациентка продолжает наблюдение и лечение у эндокринолога по месту жительства.

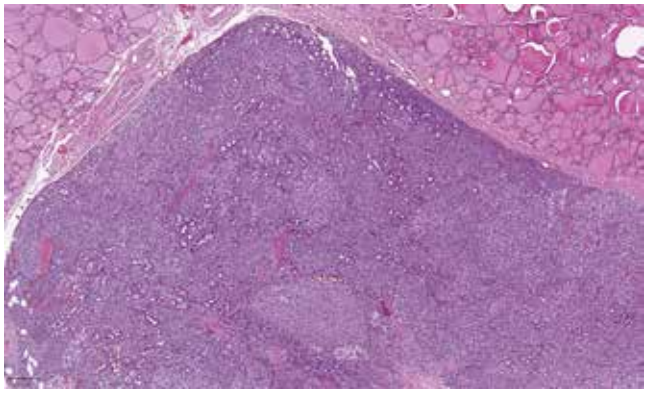
ОБСУЖДЕНИЕ

ОЩЖ – парные эндокринные железы, которые располагаются позади ЩЖ с обеих сторон: верхние – на уровне средней трети, нижние – на уровне передней или заднебоковой области нижнего полюса ЩЖ. Нередко встречаются врожденные аномалии расположения ОЩЖ вследствие нарушения процессов эмбриональной миграции.

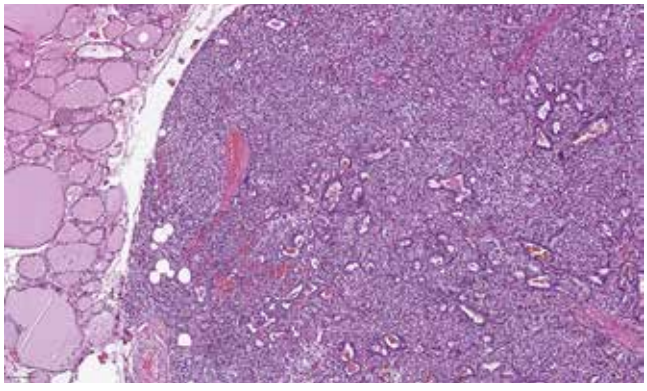
Наиболее распространенными атипичными местами нахождения измененных ОЩЖ являются тимус, ретро/параэзофагеальное пространство, ретрофарингеальное пространство, средостение и ЩЖ.

Короткий путь миграции верхних ОЩЖ на шее в одном направлении обусловливает их относительно постоянное расположение в ортотопическом положении и объясняет более редкие эктопии – в 38% случаев всех эктопий (в трахеопищеводной борозде в 43%, ретрофарингеально в 22%, в задневерхнем средостении в 14%, интратиреоидно в 7%, параэзофагеально в 7%, в оболочке сонной артерии в 7%). В противоположность этому зона анатомического расположения нижних ОЩЖ более вариабельна вследствие более длинного миграционного пути, в связи с чем их высокие или низкие эктопии встречаются чаще – в 62–73% всех случаев (в тимусе – в 30%, в передневерхнем средостении – в 22%, интратиреоидно – в 22%, в тиро-тимической связке в 17%, в поднижнечелюстной области в 9%) [3, 4, 6].

● ***Рисунок 4.*** Гистологическое исследование операционного материала пациентки В. в НМИЦ эндокринологии. Интратиреоидно расположенная аденома околощитовидных желез. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×30
● ***Figure 4.*** Histological examination of surgical specimens of patient V. at the National Medical Research Center of Endocrinology. Intrathyroidal parathyroid adenoma. Hematoxylin and eosin staining. Magnification: 30 times



● ***Рисунок 5.*** Гистологическое исследование операционного материала пациентки В. в НМИЦ эндокринологии. Интратиреоидно расположенная аденома околощитовидных желез микрофолликулярного и трабекулярного строения из главных клеток. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×100
● ***Figure 5.*** Histological examination of surgical specimens of patient V. at the National Medical Research Center of Endocrinology. Intrathyroidal parathyroid adenoma: microfollicular and trabecular pattern of clear cells. Hematoxylin and eosin staining. Magnification: 100 times



В ретроспективном исследовании A. Goodman et al. при исследовании гистологических данных 163 пациентов, перенесших операцию на ОЩЖ по поводу ПГПТ, все выявленные интратиреоидные аденомы были разделены на 3 типа: при типе I аденома располагалась под капсулой ЩЖ, но не непосредственно в ее паренхиме (не истинная интратиреоидная паратирома), при типе II аденома частично находилась в ткани ЩЖ, при типе III аденома ОЩЖ полностью располагалась интратиреоидно, в толще ЩЖ. При этом тип I интратиреоидных аденом ОЩЖ имел самую высокую частоту встречаемости (2,4%), тип II и тип III встречались в 1,2 и 0,7% соответственно [12]. Кроме того, по некоторым данным интратиреоидные образования чаще встречались в правой доле ЩЖ [8].

По нашим данным, у 64 пациентов (1,5%) с ПГПТ, обратившихся в НМИЦ эндокринологии за период с 2021 по 2023 г., выявлено интратиреоидное образование ОЩЖ: у 0,6% – в толще ЩЖ (тип III), что в целом согласуется с данными литературы.

Отсутствие клинических проявлений ПГПТ при интратиреоидном расположении паратиром определяет сложность их выявления: нередко патология диагностируется лишь после операции на ЩЖ по данным гистологического заключения [10] или же в случае неустановленной локализации образования ОЩЖ при лабораторно верифицированном диагнозе ПГПТ в ходе прицельного расширенного обследования [13, 14], как это было продемонстрировано в представленном клиническом случае.

Размеры интратиреоидных аденом ОЩЖ обычно много меньше аденом ОЩЖ с типичным расположением, что затрудняет их выявление классически применяемыми в практике визуализирующими методами [15]. Так, по данным литературы, в ходе предоперационной диагностики интратиреоидные аденомы выявляются только в 40% случаев [7].

На сегодняшний день УЗИ в совокупности с радиоизотопными методами исследования признаны ведущими в диагностике патологически измененных ОЩЖ [1, 16]. Однако в случаях затруднительной визуализации может быть полезен мультипараметрический подход, включающий наряду с традиционными и другие методы исследования [17].

Среди методов дооперационной топической диагностики ПГПТ в настоящее время **УЗИ** рассматривается в качестве основного [1]. Эхографическая картина интратиреоидных образований ОЩЖ не отличается от картины типично расположенных измененных ОЩЖ: образования чаще гомогенной структуры, гипоэхогенны вследствие увеличения в них количества и объема продуцирующих ПТГ главных клеток и оксифильных клеток на фоне относительного уменьшения доли адипоцитов. Однако при больших размерах образований в них могут визуализироваться жидкостные включения и/или кальцинаты, что более типично для узлов ЩЖ. В режиме цветового и энергетического допплеровского картирования в образованиях ОЩЖ практически всегда визуализируется пульсирующая афферентная артерия, являющаяся как бы проводником и указывающая на измененную ОЩЖ даже при ее малом размере и атипичной локализации. Чувствительность УЗИ в диагностике интратиреоидных образований ОЩЖ варьирует от 29 до 76% [7, 9, 18, 19] и, вероятно, в большей степени зависит от опыта и умения специалиста и класса аппарата.

В последнее время появились сведения об использовании мультимодального УЗИ для идентификации новообразований ОЩЖ: контрастного УЗИ и эластографии сдвиговой волны. УЗИ с контрастированием основано на количественной и качественной оценке васкуляризации микрососудистого русла ОЩЖ и имеет преимущества при наличии сопутствующего зоба, шейной лимфаденопатии или полигландулярном поражении ОЩЖ. Предположительная его чувствительность может быть высока [20]. Однако в литературе имеются ограниченные сведения о применении данного метода в диагностике интратиреоидных паратиром [21] и в настоящее время исследование малодоступно.

Дополнение УЗИ проведением ТАБ с цитологическим исследованием не позволяет улучшить дифференциальную диагностику интратиреоидных образований ОЩЖ с патологией ЩЖ: коллоид, фолликулы и паравакуолярные гранулы обнаруживаются в большинстве образцов паратиреоидной ткани [21], а ряд образований ОЩЖ, ввиду высокой клеточности и отсутствия коллоида, могут иметь даже сходные цитологические характеристики с фолликулярным, папиллярным и медуллярным раком ЩЖ [22–25].

Иммуноцитохимическое (ИЦХ) исследование клеточных образцов может явиться дополнительным инструментом, который позволит различить опухоли ОЩЖ и ЩЖ: положительная экспрессия хромогранина А и синаптофизина характерна для поражения паратиреоидной ткани [26], однако для проведения исследования необходимо достаточное количество клеточного материала. Отсутствие в образцах экспрессии кальцитонина даже при положительном ответе на хромогранин А (который присутствует и в других клетках, имеющих нейроэктодермальное происхождение) позволит исключить медуллярный рак ЩЖ, а отсутствие тиреоглобулина исключит фолликулярное поражение ЩЖ [27]. Поскольку в отдельных главных клетках ОЩЖ хранится лишь небольшое количество ПТГ, иммуноокрашивание на ПТГ нецелесообразно, определение ПТГ возможно в смыве с пункционной иглы [28]: чувствительность данного метода в верификации поражения паратиреоидной ткани составляет, по данным разных авторов, от 82 до 94%, специфичность – 100% [29–31].

Радиоизотопная диагностика патологии ОЩЖ – сцинтиграфия с 99mTc-технетрилом (планарная, с использованием однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и ОФЭКТ/КТ) – позволяет выявить патологически измененную паратиреоидную ткань с большим количеством митохондрий (содержатся в оксифильных клетках). Чувствительность метода в выявлении интратиреоидных образований ОЩЖ по разным данным варьирует от 60 до 84,6% [9, 32–34]. Ложноотрицательные результаты вероятны при небольших размерах

измененной ОЩЖ, особенностях ее строения (при малом числе в ней оксифильных клеток), множественном поражении ОЩЖ, нормокальциемическом варианте ПГПТ и наличии сопутствующей патологии ЩЖ (узлового зоба, аутоиммунных заболеваний) [35].

В нескольких исследованиях продемонстрированы возможности КТ в диагностике интратиреоидной паратиромы: около 65% аденом с подобной локализацией могут быть выявлены у пациентов с ПГПТ [36, 37]. В то же время нативные изображения (без контрастного усиления) аденом ОЩЖ и узловых образований ЩЖ схожи: однородные образования правильной формы с низкой плотностью. Кроме того, разрешающая способность метода позволяет выявлять образования размерами не менее 3–4 мм. Стоит отметить, что некоторые заболевания ЩЖ могут искажать результаты исследования: так, например, при аутоиммунном тиреоидите более низкие уровни йода в ЩЖ могут уменьшить ее плотность в нативную фазу и затруднить визуализацию аденом ОЩЖ, расположенных в ЩЖ. Наилучшая результативность КТ достигается при внутривенном контрастировании с получением изображений в артериальную, отсроченную и венозную фазы сканирования (характерна высокая плотность в артериальную фазу, в отсроченную фазу отмечается вымывание контрастного вещества). Недостатками метода являются высокая лучевая нагрузка, потенциальная нефротоксичность контрастного вещества и, соответственно, ограниченное применение у пациентов с хронической болезнью почек. 4D-КТ с толщиной срезов менее 1 мм и контрастной визуализацией с оценкой перфузии в ОЩЖ за единицу времени демонстрирует многообещающие результаты в визуализации ОЩЖ, позволяя выявить поражения ОЩЖ, пропущенные при УЗИ и сцинтиграфии [38, 39]: как и в случае с УЗИ при 4D-КТ в 60% эутопических аденом ОЩЖ обнаруживается афферентный питающий сосуд. Однако в настоящее время исследование малодоступно и сопряжено с высокой стоимостью и гораздо большей лучевой нагрузкой. Кроме того, данных об использовании 4D-КТ для выявления интратиреоидных аденом ОЩЖ в литературе не найдено.

Для визуализации ОЩЖ при ПГПТ возможно применение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с туморотропным радиофармацевтическим диагностическим средством: ^{11}C-метионином (применение для визуализации интратиреоидных образований ОЩЖ в литературе не найдено) или ^{18}F-холином (позволяет обнаружить образования ОЩЖ меньшего размера, в том числе интратиреоидные) [40, 41]. ^{11}C-метионин является важной аминокислотой в составе пре-про-ПТГ, предшественника ПТГ; преимущество ^{18}F-холина заключается в более длительном периоде полураспада и более высоком пространственном разрешении. Чувствительность данного метода в целом в топической диагностике парааденом по разным данным может достигать 77–96% [42], чувствительность его при выявлении интратиреоидной патологии ОЩЖ неизвестна. Методы диагностики ядерной медицины возможно использовать непосредственно и во время проведения операции: интраоперационное использование гамма-зонда для сканирования ЩЖ после предварительной инъекции изотопа технеция (99mTc) позволяет выявить области повышенного поглощения РФП [43].

МРТ не обладает какими-либо преимуществами перед КТ в выявлении патологически измененной ОЩЖ, кроме отсутствия лучевой нагрузки. По имеющимся данным, чувствительность МРТ в диагностике интратиреоидных аденом ОЩЖ составляет от 20 до 80% [32, 44], что обусловлено в том числе отсутствием специфических МР-признаков аденом ОЩЖ: на Т1-взвешенных изображениях эутопические образования ОЩЖ могут быть от изо- до гипоинтенсивных, после введения контраста гиперинтенсивные, на Т2-взвешенных изображениях – от изо- до чаще гиперинтенсивных по сравнению с ЩЖ [45].

Селективный забор крови (СЗК) – сложный инвазивный метод топической диагностики ПГПТ, при котором выполняется катетеризация вен шеи, дренирующих ОЩЖ: внутренних яремных, брахиоцефальных и/или верхней, средней и нижней вен ЩЖ. Повышенные значения ПТГ в определенных образцах крови позволяют установить локализацию измененной ОЩЖ без дифференцирования гиперплазии / аденомы [46]. Однако из-за своей инвазивности, сопряженной с технической сложностью проведения и риском осложнений, продолжительности и дороговизны процедуры СЗК на сегодняшний день в широкой практике не проводятся. По мнению ряда авторов, его проведение может рассматриваться только при безрезультативности использования всех возможных ранее примененных визуализирующих диагностических методов. В крайне малом числе исследований и на крайне малых выборках (менее 3 человек) была продемонстрирована 33–100% чувствительность метода в диагностике интратиреоидных паратиром [44, 46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интратиреоидно расположенные образования ОЩЖ представляют собой сложную диагностическую проблему. Бессимптомное течение ПГПТ с интратиреоидным расположением патологически измененной ОЩЖ, как правило, не сопровождается проведением дополнительных исследований на уровень кальция и ПТГ сыворотки крови, что приводит к несвоевременной диагностике ПГПТ и нередко некорректной лечебной тактике. Необходимо проявить настороженность в отношении интратиреоидного расположения измененной ОЩЖ при неустановленной топической локализации ПГПТ и наличии образований в ЩЖ. Несмотря на обилие диагностических методов в визуализации интратиреоидных образований ОЩЖ, на сегодняшний день наиболее целесообразным представляется проведение экспертного УЗИ с оценкой уровня ПТГ в смывах пункционной иглы, дополненных сцинтиграфией с ОФЭКТ/КТ или мультиспиральной КТ при необходимости.

Поступила / Received 28.08.2024
Поступила после рецензирования / Revised 14.09.2024
Принята в печать / Accepted 17.09.2024

Список литературы / References

1. Мокрышева НГ, Еремкина АК, Мирная СС, Крупинова ЮА, Воронкова ИА, Ким ИВ и др. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия. *Проблемы эндокринологии*. 2021;67(4):94–124. https://doi.org/10.14341/probl12801.
   Mokrysheva NG, Eremkina AK, Mirnaya SS, Krupinova JA, Voronkova IA, Kim IV et al. The clinical practice guidelines for primary hyperparathyroidism, short version. *Problems of Endocrinology.* 2021;67(4):94–124. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/probl12801.
2. Clarke BL. Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *Front Horm Res*. 2019:51:13–22. https://doi.org/10.1159/000491035.
3. Maceri DR, Tai T. Parathyroid disease: a paradigm for disease management. *Clin Surg*. 2019;4:2385. Available at: https://www.clinicsinsurgery.com/open-access/parathyroid-disease-a-paradigm-for-disease-management-3798.pdf.
4. Phitayakorn R, McHenry CR. Incidence and location of ectopic abnormal parathyroid glands. *Am J Surn*. 2006;191(3):418–423. https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2005.10.049.
5. Mariani G, Gulec SA, Rubello D, Boni G, Puccini M, Pelizzo MR et al. Preoperative localization and radioguided parathyroid surgery. *J Nucl Med*. 2003;44(9):1443–1458. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12960191/.
6. Knepprath JK, McHenry CR. How often are intrathyroidal parathyroid glands a cause of primary hyperparathyroidism, and how should they be managed? *Surgery.* 2024;175(3):794–792. https://doi.org/10.1016/j.surg.2023.06.061.
7. Chandramohan J, Sigamani E, Abraham DT, Jacob PM, Cherian AJ, Chandramohan A et al. Intrathyroid parathyroid adenomas – uncommon tumours at unusual sites: a cross-sectional study. *J Clin Diag Res*. 2020;14(8):12–17. https://doi.org/10.7860/JCDR/2020/23238.13922.
8. Satoh S, Mori Y, Tachibana T, Yokoi T, Yamashita H. Ten cases of intrathyroid parathyroid adenoma. *J Jpn Soc Head Neck Surg*. 2014;24(2):207–216. https://doi.org/10.5106/jjshns.24.207.
9. Roy M, Mazeh H, Chen H, Sippel RS. Incidence and localization of ectopic parathyroid adenomas in previously unexplored patients. *World J Surg*. 2013;37(1):102–106. https://doi.org/10.1007/s00268-012-1773-z.
10. Романчишен АФ, Матвеева ЗС. Интратиреоидные паратиреоаденомы. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2007:4(166):40–42. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/intratireoidnye-paratireoadenomy.
    Romanchishen AF, Matveeva ZA. Intrathyroid parathyroid adenomas. *Vestnik Khirurgii Imeni I.I. Grekova*. 2007:4(166):40–42. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/intratireoidnye-paratireoadenomy.
11. Абдулхабирова ФМ, Бондаренко ЕВ, Фадеева МИ, Гадзыра АН. Сложности клинической и цитологической диагностики карциномы околощитовидной железы на дооперационном этапе. Клинический случай. *Новости клинической цитологии России*. 2023;27(2):30–34. https://doi.org/10.24412/1562-4943-2023-2-0005.
    Abdulkhabirova FM, Bondarenko EV, Fadeeva MI, Gadzira AN. Difficulties of clinical and cytological diagnosis of parathyroid carcinoma at the pre-operative stage. Case report. *Russian News of Clinical Cytology*. 2023;27(2):30–34. (In Russ.) https://doi.org/10.24412/1562-4943-2023-2-0005.
12. Goodman A, Politz D, Lopez J, Norman J. Intrathyroid parathyroid adenoma: incidence and location--the case against thyroid lobectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;144(6):867–871. https://doi.org/10.1177/0194599811400366.
13. Scheidt M, Hubbs D, Kabaker A, De Jong S. Completely intrathyroidal parathyroid adenoma in a patient with a previously failed cervical exploration. *World J Endoc Surg*. 2020;12(3):136–139. https://doi.org/10.5005/jp-journals-10002-1307.
14. Cho KJ, Park S-W, Won S, Kim JP, Park JJ. A case of hyperparathyroidism caused by intrathyroidal parathyroid adenoma. *Int J Thyroidol*. 2021;14(1):42–45. https://doi.org/10.11106/ijt.2021.14.1.42.
15. Mazeh H, Kouniavsky G, Schneider DF, Makris KI, Sippel R, Dackiw APB et al. Intrathyroidal parathyroid glands: small, but mighty (a napoleon phenomenon). *Surgery*. 2012;152(6):1193–1200. https://doi.org/10.1016/j.surg.2012.08.026.
16. Ovčaríček PP, Giovanella L, Gasset IC, Hindié E, Huellner MW, Luster M et al. The EANM practice guidelines for parathyroid imaging. *Eur J Nucl Med Mol. Imaging.* 2021;48(9):2801–2822. https://doi.org/10.1007/s00259-021-05334-y.
17. Gowrishankar SV, Bidaye R, Das T, Majcher, Fish B, Casey R, Masterson L. Intrathyroidal parathyroid adenomas: Scoping review on clinical presentation, preoperative localization, and surgical treatment. *Head Neck*. 2023;45(3):706–720. https://doi.org/10.1002/hed.27287.
18. Abboud B, Sleilaty G, Ayoub S, Hachem K, Smayra T, Ghorra C, Abadjian G. Intrathyroid parathyroid adenoma in primary hyperparathyroidism: Can it be predicted preoperatively? *World J Surg.* 2007;31(4):817–823. https://doi.org/10.1007/s00268-006-0767-0.
19. Heller MT, Yip L, Tublin ME. Sonography of intrathyroid parathyroid adenomas: Are there distinctive features that allow for preoperative identification? *Eur J Radiol*. 2013;82(1):22–27. https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.08.001.
20. Centello R, Sesti F, Feola T, Sada V, Pandozzi C, Di Serafino M et al. The dark side of ultrasound imaging in parathyroid disease. *J Clin Med*. 2023;12(7):2487. https://doi.org/10.3390/jcm12072487.
21. Tsai K, Liang TZ, Grant EG, Swanson MS, Barnett B. Optimal imaging modality for diagnosis of parathyroid adenoma: Case report and review of the literature. *J Clin Translat Endocrinol Case Rep.* 2020;17:100065. https://doi.org/10.1016/j.jecr.2020.100065.
22. Heo I, Park S, Jung CW, Koh JS, Lee S-S, Seol H et al. Fine needle aspiration cytology of parathyroid lesions. *Korean J Pathol*. 2013;47(5):466–471. https://doi.org/10.4132/KoreanJPathol.2013.47.5.466.
23. Tseleni-Balafouta S, Gakiopoulou H, Kavantzas N, Agrogiannis G, Givalos N, Patsouris E. Parathyroid proliferations: a source of diagnostic pitfalls in FNA of thyroid. *Cancer*. 2007;111(2):130–136. https://doi.org/10.1002/cncr.22576.
24. Owens CL, Rekhtman N, Sokoll L, Ali SZ. Parathyroid hormone assay in fine-needle aspirate is useful in differentiating inadvertently sampled parathyroid tissue from thyroid lesions. *Diagn Cytopathol.* 2008;36(4):227–231. https://doi.org/10.1002/dc.20783.
25. Kim E, Bondarenko E, Eremkina A, Nikiforovich P, Mokrysheva N. Silent intrathyroid parathyroid carcinoma. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2023;2023(2):23–27. https://doi.org/10.1530/EDM-23-0027.
26. Abati A, Skarulis MC, Shawker T, Solomon D. Ultrasound-guided fine-needle aspiration of parathyroid lesions: a morphological and immunocytochemical approach. *Hum Pathol*. 1995;26(3):338–343. https://doi.org/10.1016/0046-8177(95)90068-3.
27. Blind E, Schmidt-Gayk H, Sinn HP, O'Connor DT, Raue F. Chromogranin A as tumor marker in medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 1992;2(1):5–10. https://doi.org/10.1089/thy.1992.2.5.
28. Triggiani V, Resta F, Giagulli VA, Iovino M, Licchelli B, De Pergola G et al. Parathyroid hormone determination in ultrasound-guided fine needle aspirates allows the differentiation between thyroid and parathyroid lesions: our experience and review of the literature. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2013;13(4):351–358. https://doi.org/10.2174/18715303136661401081256 45.
29. Carral F, Jiménez AI, Tomé M, Alvarez J, Diez A, Garcia C et al. Safety and diagnostic performance of parathyroid hormone assay in fine-needle aspirate in suspicious parathyroid adenomas. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2021;68(7):481–488. https://doi.org/10.1016/j.endien.2020.07.004.
30. Ketha H, Lasho MA, Algeciras-Schimnich A. Analytical and clinical validation of parathyroid hormone (PTH) measurement in fine-needle aspiration biopsy (FNAB) washings. *Clin Biochem*. 2016;49(1):16–21. https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.09.006.
31. Bancos I, Grant CS, Nadeem S, Stan MN, Reading CC, Sebo TJ et al. Risks and benefits of parathyroid fine-needle aspiration with parathyroid hormone washout. *Endocr Pract*. 2012;18(4):441–449. https://doi.org/10.4158/EP11148.OR.
32. Mazeh H, Kouniavsky G, Schneider DF, Makris KI, Sippel RS, Dackiw APB et al. Intrathyroidal parathyroid glands: small, but mighty (a napoleon phenomenon). *Surgery.* 2012;152(6):1193–1200. https://doi.org/10.1016/j.surg.2012.08.026.
33. Ye T, Huang X, Xia Y, Ma L, Wang L, Lai X et al. Usefulness of preoperative ultrasonographic localization for diagnosis of a rare disease: Intrathyroid parathyroid lesions. *Medicine*. 2018;97(23):1–5. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000010999.
34. Zhao W, Lu R, Yin L, Wei B, Jin M, Zhang C et al. The value of preoperative and intraoperative ultrasound in the localization of intrathyroidal parathyroid adenomas. *J Invest Surg*. 2022;35(4):752–757. https://doi.org/10.1080/08941939.2021.1933273.
35. Merlino JI, Ko K, Minotti A, McHenry CR. The false negative technetium-99m-sestamibi scan in patients with primary hyperparathyroidism: correlation with clinical factors and operative findings. *Am Surg*. 2003;69(3):225–229. https://doi.org/10.1007/s12149-020-01520-4.
36. Dream S, Lindeman B, Chen H. Preventing blind thyroid lobectomy in patients with intrathyroidal hyperfunctioning parathyroid glands with radioguided enucleation. *Int J Endocr Oncol*. 2020;7(1):IJE28. https://doi.org/10.2217/ije-2019-0013.
37. Yabuta T, Tsushima Y, Masuoka H, Tomoda C, Fukushima M, Kihara M et al. Ultrasonographic features of intrathyroidal parathyroid adenoma causing primary hyperparathyroidism. *Endocr J*. 2011;58(11):989–994. https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ11-0069.
38. Galvin L, Oldan JD, Bahl M, Eastwood JD, Sosa JA, Hoang JK. Parathyroid 4D CT and scintigraphy: what factors contribute to missed parathyroid lesions? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;154(5):847–853. https://doi.org/10.1177/0194599816630711.
39. Tian Y, Tanny ST, Einsiedel P, Lichtenstein M, Stella DL, Phal PM, Miller JA. Four-dimensional computed tomography: clinical impact for patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(1):117–121. https://doi.org/10.1245/s10434-017-6115-9.
40. Traub-Weidinger T, Mayerhoefer ME, Koperek O, Mitterhauser M, Duan H, Karanikas G et al. 11C-methionine PET/CT imaging of 99mTc-MIBI-SPECT/CT-negative patients with primary hyperparathyroidism and previous neck surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014:99(11):4199–4205. https://doi.org/10.1210/jc.2014-1267.

41. Seniaray N, Sharma H, Arbind A, Jaimini A, D'souza M, Saw S et al. 11C-Methionine positron emission tomography-computed tomography in localization of methoxyisobutyl isonitrile negative ectopic parathyroid adenoma. *Indian J Nucl Med.* 2016;31(1):49–51. https://doi.org/10.4103/0972-3919.172362.
42. Слащук КЮ, Дегтярев МВ, Румянцев ПО, Трошина ЕА, Мельниченко ГА. Методы визуализации околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе. Обзор литературы. *Эндокринная хирургия.* 2019;13(4):153–174. http://doi.org/10.14341/serg12241.
Slashchuk KY, Degtyarev MV, Rumyantsev PO, Troshina EA, Melnichenko GA. Imaging methods of the parathyroid glands in primary hyperparathyroidism. Literature review. *Endocrine Surgery.* 2019;13(4):153–174. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/serg12241.
43. Dream S, Lindeman B, Chen H. Preventing blind thyroid lobectomy in patients with intrathyroidal hyperfunctioning parathyroid glands with radioguided enucleation. *Int J Endocr Oncol.* 2020;7(1):IJE28. https://doi.org/10.2217/ije-2019-0013.
44. Shen W, Düren M, Morita E, Higgins C, Duh Q-Y, Siperstein AE, Clark OH. Reoperation for persistent or recurrent primary hyperparathyroidism. *Arch Surg.* 1996;131(8):861–867. https://doi.org/10.1001/archsurg.1996.01430200071013.
45. Kluijfhout WP, Venkatesh S, Beninato T, Vriens MR, Duh Q-Y, Wilson DM et al. Performance of magnetic resonance imaging in the evaluation of first-time and reoperative primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2016;160(3):747–754. https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.05.003.
46. Lebastchi AH, Aruny JE, Donovan PI, Quinn CE, Callender GG, Carling T, Udelsman R. Real-time super selective venous sampling in remedial parathyroid surgery. *J Am Coll Surg.* 2015;220(6):994–1000. https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.01.004.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **М.И. Фадеева**
Концепция и дизайн исследования – **М.И. Фадеева**
Написание текста – **М.И. Фадеева, Л.З. Васифова**
Сбор и обработка материала – **М.И. Фадеева**, **Л.З. Васифова, Е.А. Савельева**, **Л.С. Урусова**
Обзор литературы – **М.И. Фадеева**, **Л.З. Васифова**
Анализ материала – **М.И. Фадеева**, **Л.З. Васифова**
Редактирование – **А.К. Еремкина**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Н.Г. Мокрышева**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Mariya I. Fadeeva**
Study concept and design – **Mariya I. Fadeeva**
Text development – **Mariya I. Fadeeva, Leyla Z. Vasifova**
Collection and processing of material – **Mariya I. Fadeeva**, **Leyla Z. Vasifova, Elena A. Savelyeva, Liliya S. Urusova**
Literature review – **Mariya I. Fadeeva**, **Leyla Z. Vasifova**
Material analysis – **Mariya I. Fadeeva, Leyla Z. Vasifova**
Editing – **Anna K. Eremkina**
Approval of the final version of the article – **Natalia G. Mokrysheva**

Согласие пациентов на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Фадеева Мария Игоревна, врач-эндокринолог отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; Fadeeva.Mariya@endocrincentr.ru
Васифова Лейла Забулла-кызы, клинический ординатор, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11
Савельева Елена Анатольевна, врач ультразвуковой диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; https://orcid.org/0009-0001-1124-2713; Saveleva.Elena@endocrincentr.ru
Урусова Лилия Сергеевна, д.м.н., заведующая отделом фундаментальной патоморфологии, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; https://orcid.org/0000-0001-6891-0009; urusova.liliya@endocrincentr.ru
Еремкина Анна Константиновна, к.м.н., заведующая отделением патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; https://orcid.org/0000-0001-6667-062X; eremkina.anna@endocrincentr.ru
Мокрышева Наталья Георгиевна, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, директор, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; https://orcid.org/0000-0003-2604-8347; mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

Information about the authors:

Mariya I. Fadeeva, Endocrinologist, Department of Pathology of Parathyroid Glands and Mineral Metabolism Disorders, Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; Fadeeva.Mariya@endocrincentr.ru
Leyla Z. Vasifova, Clinical Resident, Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia
Elena A. Savelyeva, Ultrasonic Diagnostics Doctor of the State Scientific Center, Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; https://orcid.org/0009-0001-1124-2713; Saveleva.Elena@endocrincentr.ru
Liliya S. Urusova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Fundamental Pathomorphology, Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; https://orcid.org/0000-0001-6891-0009; urusova.liliya@endocrincentr.ru
Anna K. Eremkina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Pathology of Parathyroid Glands and Mineral Metabolism Disorders, Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; https://orcid.org/0000-0001-6667-062X; eremkina.anna@endocrincentr.ru
Natalia G. Mokrysheva, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; https://orcid.org/0000-0003-2604-8347; mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-425

Оригинальная статья / Original article

Региональные и этнические факторы ожирения и сахарного диабета у женщин репродуктивного возраста в Прибайкалье

Т.В. Егорова[1]✉, https://orcid.org/0009-0007-2788-3148, dr.egorova@mail.ru
В.В. Киреева[1,2], https://orcid.org/0000-0003-3696-9799, ms.kireevav@mail.ru
Л.Ю. Хамнуева[3], https://orcid.org/0000-0001-6296-898X, hamnueval@mail.ru

[1] Клиническая больница Иркутского научного центра Сибирского отделения Российской академии наук; 664033, Россия, Иркутск, ул. Лермонтова, д. 283 В

[2] Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук; 664033, Россия, Иркутск, ул. Фаворского, д. 1

[3] Иркутский государственный медицинский университет; 664003, Россия, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1

Резюме

Введение. В настоящее время избыточный вес является одной из ведущих глобальных медицинских проблем. Лишний вес и ожирение вносят весомый вклад в развитие таких заболеваний, как сердечно-сосудистая патология, сахарный диабет, а также могут привести к преждевременной смерти. Ожирение негативно сказывается на репродуктивной функции; почти четвертая часть женщин детородного возраста имеют избыток массы тела и приблизительно треть из них страдает ожирением.

Цель. Изучить особенности углеводного обмена, гормональных показателей и клинико-метаболических характеристик, а также оценку потенциального риска возникновения сахарного диабета у женщин фертильного возраста с избыточным весом и ожирением, проживающих в Прибайкалье.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 60 женщин Прибайкалья в репродуктивном возрасте с лишним весом и ожирением, из них 33 женщины русской национальности (1-я группа), 27 женщин бурятской национальности (2-я группа). Проведен анализ антропометрических, социально-демографических и поведенческих критериев, анкетирование с использованием Шкалы FINDRISC. Исследования включали выполнение общеклинических анализов крови и мочи, а также были изучены параметры липидного профиля, уровни глюкозы, инсулина, креатинина, трансаминаз, эстрадиола, тиреотропного гормона, лептина. Помимо этого выполнен пероральный глюкозо-толерантный тест и рассчитан индекс резистентности к инсулину (HOMA-IR).

Результаты. В группе женщин бурятской национальности при меньшей массе тела, по сравнению с русскими, наблюдаются более высокие уровни лептина, индекса HOMA-IR, а также больший объем талии. У женщин бурятской этнической принадлежности существенный вклад в развитие избыточного веса и ожирения вносит низкая физическая активность, а для русских женщин большее значение имеет избыточная калорийность питания. По результатам опроса, проведенного с помощью шкалы FINDRISC, наиболее значимый вклад в потенциальное развитие сахарного диабета в русской группе вносит индекс массы тела (вес), а в бурятской группе, помимо этих показателей, еще и обхват талии, и сниженная физическая активность.

Выводы. Результаты исследования окажут значительную помощь в разработке программ для профилактики ожирения и сахарного диабета с учетом региональных и этнических различий среди населения.

Ключевые слова: избыточный вес, национальность, физическая активность, лептин, обхват талии

Для цитирования: Егорова ТВ, Киреева ВВ, Хамнуева ЛЮ. Региональные и этнические факторы ожирения и сахарного диабета у женщин репродуктивного возраста в Прибайкалье. *Медицинский совет.* 2024;18(16):238–245. https://doi.org/10.21518/ms2024-425.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Regional and ethnic factors of obesity and diabetes mellitus in women of re-productive age in the Pribaikal region

Tatyana V. Egorova[1]✉, https://orcid.org/0009-0007-2788-3148, dr.egorova@mail.ru
Victoria V. Kireeva[1,2], https://orcid.org/0000-0003-3696-9799, ms.kireevav@mail.ru
Larisa Yu. Khamnueva[3], https://orcid.org/0000-0001-6296-898X, hamnueval@mail.ru

[1] Clinical Hospital of the Irkutsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 283 B, Lermontov St., Irkutsk, 664033, Russia

[2] Irkutsk Institute of Chemistry named after A.E. Favorsky, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 1, Favorsky St., Irkutsk, 664033, Russia

[3] Irkutsk State Medical University; 1, Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, 664003, Russia

Abstract

Introduction. Overweight is currently one of the leading global medical problems. Overweight and obesity contribute significantly to the development of diseases such as diabetes, cardiovascular disorder and can also cause premature death. Obesity has a negative impact on reproductive function; almost a quarter of women of childbearing age are overweight and about a third of them are obese.

© Егорова ТВ, Киреева ВВ, Хамнуева ЛЮ, 2024

Aim. To study the characteristics of carbohydrate metabolism, hormonal indicators, and clinical-metabolic profiles, as well as to assess the potential risk of developing diabetes mellitus in women of fertile age with overweight and obesity residing in the Baikal region.
Materials and methods. The study involved 60 overweight and obese women of reproductive age in the Pribaikalye region, including 33 women of Russian nationality (group 1) and 27 women of Buryat nationality (group 2). Anthropo-metric, socio-demographic and behavioural criteria were analysed, as well as questionnaires using the FINDRISC Scale. General clinical analyses of blood and urine were performed, lipid profile parameters, glucose, insulin, creatinine, transaminases, estradiol, thyroid hormone, leptin levels in blood plasma were studied. In addition, an oral glucose tolerance test was performed and the insulin resistance index (HOMA-IR) was calculated.
Results. In the group of Buryat women with lower body weight as compared to Russians, higher levels of leptin, HOMA- IR index, and larger waist circumference are observed. In Buryat women, low physical activity makes a significant contribution to the development of overweight and obesity, while for Russian women, excessive caloric intake is more important. In accordance with the results of the FINDRISC scale survey, the greatest contribution to the potential development of diabetes mellitus in the Russian group is body mass index (weight), and in the Buryat group, in addition to these indicators, waist circumference and reduced physical activity.
Conclusions. The results of the study will be of great help in the development of pro-grammes for the prevention of diabetes and obesity, taking into account regional and ethnic differences among the population.

Keywords: overweight, ethnicity, physical activity, leptin, waist circumference

For citation: Egorova TV, Kireeva VV, Khamnueva LYu. Regional and ethnic factors of obesity and diabetes mellitus in women of re-productive age in the Pribaikal region. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(16):238–245. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-425.

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

ВВЕДЕНИЕ

Избыточный вес и ожирение являются ключевыми факторами, способствующими росту числа хронических неинфекционных заболеваний во всем мире. Лишний вес определяется как накопление избыточного количества жира в организме, тогда как ожирение представляет собой хроническое заболевание. Ожирение характеризуется повышенным образованием жировой ткани и является причиной высокого кардиометаболического риска, множества осложнений и сопутствующих патологий [1].

Согласно информации ВОЗ, в 2022 г. в мире насчитывалось 2,5 млрд взрослых старше 18 лет с избыточным весом, что составляло 43% (43% мужчин и 44% женщин); для примера, в 1990 г. избыточную массу тела имели только 25% взрослых. В 2022 г. более 890 млн взрослых во всем мире страдали ожирением, что составило примерно 16%, за период с 1990 по 2022 г. распространенность ожирения в мире увеличилась более чем вдвое[1]. Можно считать, что проблема ожирения приняла масштабы эпидемии.

В России так же наблюдается значительное увеличение числа лиц с ожирением. Согласно крупному исследованию NATION, проведенному в период с 2013 по 2015 г., среди 26 620 участников 31% страдали ожирением и 35% имели избыточный вес. Похожие итоги показало исследование ЭССЕ-РФ, где из 20 190 респондентов ожирение наблюдалось у 30,3%, а лишний вес – у 34,3%[2].

Количество женщин с ожирением на 8–9% превышает количество мужчин[3], причем 30–60% женщин имеют избыточную массу тела, 25–27% женщин страдают ожирением [2, 3]. По прогнозам ВОЗ к 2025 г. 50% женщин будут иметь ожирение.

Многочисленные эпидемиологические исследования неоднократно подтверждали, что люди с избыточным весом и ожирением подвержены повышенному риску возникновения различных заболеваний. В частности, лица с подобным состоянием чаще страдают дислипидемией, сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом (СД) 2-го типа, онкологическими болезнями, неалкогольным стеатогепатитом. Более того, у них наблюдается более высокая вероятность преждевременной смертности [4, 5].

Согласно информации ВОЗ, избыточный вес способствует развитию СД 2-го типа в 58% случаев, гипертонической болезни в 39% случаев, ишемического инсульта в 23% случаев и ишемической болезни сердца в 21% случаев [6].

Исследование NATION выявило, что один из ключевых факторов, способствующих нарушениям углеводного обмена – это ожирение. По мере увеличения индекса массы тела (ИМТ) повышается вероятность развития предиабета и СД 2-го типа, достигая наибольших значений у людей с ожирением 3-й степени. В этой группе 59,8% пациентов имели нарушения углеводного обмена. Распространенность СД 2-го типа по данным NATION увеличивалась с 1,1% у людей с ИМТ менее 25 кг/м^2 до 12% у пациентов с ИМТ 30 кг/м^2 и выше. Аналогичная тенденция отмечалась и для предиабетических состояний – от 7,4 до 33,1% соответственно[4].

Влияние избыточного веса на репродуктивную функцию женщин

Установлено, что избыточный вес оказывает отрицательное влияние. Он дестабилизирует функцию гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, приводит к сбоям в ритме и балансе гонадотропных гормонов, понижает активность процесса фолликулогенеза и снижает концентрацию прогестерона [7–9].

[1] Всемирная организация здравоохранения. Ожирение и избыточная масса тела. 2024. Режим доступа: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight.
[2] Там же.
[3] World Health Organisation Global Health Observatory data repository. Prevalence of obesity among adults, BMI ⩾ 30, age-standardized. Estimates by country. Available at: https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-obesity-among-adults-bmi-=-30-(age-standardized-estimate)-(-).
[4] Всемирная организация здравоохранения. Ожирение и избыточная масса тела. 2024. Режим доступа: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight.

Согласно литературным источникам, лишний вес у женщин в репродуктивном возрасте часто является ключевым фактором, приводящим к ановуляторному бесплодию и преждевременному прерыванию беременности. Ожирение у женщин часто сопровождается нарушениями менструального цикла, причем с увеличением ИМТ эти нарушения могут прогрессировать до аменореи [10]. У женщин с избыточным весом, которые имеют регулярные овуляторные циклы, наблюдается снижение фертильности по мере увеличения их массы тела. На вероятность менструальных дисфункций оказывает влияние не только ИМТ, но и окружность талии. Так, женщины в репродуктивном возрасте, у которых объем талии превышает 80 см, чаще сталкиваются с хронической ановуляцией, чем те, у кого объем талии менее 80 см, даже при идентичных показателях ИМТ [11, 12].

Избыточный вес во время беременности увеличивает вероятность осложнений, представляющих опасность как для матери, так и для ребенка [13]. Исследования показывают, что у беременных с ожирением чаще рождаются дети с макросомией или врожденными дефектами. Лишний вес влияет на изменения в генах, ответственных за метаболизм в жировых клетках, что способствует формированию так называемой «защищенной жировой ткани» у потомства [14]. Во время внутриутробного развития количество жировых клеток значительно возрастает. Такие генетически обусловленные нарушения могут привести в будущем к трудноизлечимому ожирению [15].

Исследования последних десятилетий продемонстрировали, что жировая ткань – это гормонально активный орган, оказывающий существенное влияние на регуляцию множества функций организма. Жировые клетки, известные как адипоциты, производят лептин, который действует как регулятор нейроэндокринной активности. Лептин, взаимодействуя с рецепторами гипоталамуса и лимбической системы, уменьшает чувство голода и снижает потребление пищи. Также лептин играет ключевую роль в энергетическом обмене. У людей с ожирением уровень лептина в крови значительно выше, и его концентрация положительно коррелирует с массой жировой ткани [16]. Однако при ожирении часто наблюдается резистентность к лептину, что может быть обусловлено дефектами рецепторов лептина или нарушением его транспорта через гематоэнцефалический барьер [17]. Лептинорезистентность вызывает гиперинсулинемию и резистентность к инсулину, что снижает толерантность к глюкозе, способствуя увеличению массы тела и развитию СД 2-го типа [18, 19]. Также доказано, что лептин участвует в регуляции репродуктивной системы. Гиперлептинемия рассматривается как фактор риска, способствующий развитию хронической олиго- или ановуляции [20].

Роль ожирения в развитии онкологических и кардиометаболических заболеваний

Ожирение существенно повышает вероятность развития не только кардиометаболических нарушений, но и онкологических заболеваний. У женщин репродуктивного возраста избыточный вес повышает вероятность возникновения рака молочных желез и эндометрия, а также снижает выживаемость при раке яичников [21, 22]. Научные исследования показывают, что длительное повышение уровня лептина в крови и тканях может активировать сигнальные пути, которые стимулируют процессы клеточной пролиферации, миграции и ангиогенеза. Эти механизмы могут способствовать развитию опухолей репродуктивной системы [20]. Согласно результатам научных работ, более 40% случаев рака эндометрия диагностируются у женщин с избыточной массой тела. Кроме того, рост ИМТ на каждые 5 кг/м^2 увеличивает риск возникновения рака молочной железы на 12% [23–25].

Россия – одна из стран мира с наибольшим этническим разнообразием. Почти 9% ее жителей представляют монголоидную расу или являются смешанными представителями европеоидной и монголоидной рас.

У представителей монголоидной расы ожирение имеет определенную специфику. Для них характерен фенотип с меньшей мышечной массой, высоким уровнем жировых отложений и нормальным ИМТ. У людей монголоидной популяции наблюдается склонность к накоплению жира в брюшной полости и печени. Этот фенотип ассоциируется с повышенным кардиометаболическим риском, что приводит к увеличению заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2-го типа [26, 27]. Высокий риск кардиометаболических осложнений у лиц монголоидной популяции привел к необходимости пересмотра критериев диагностики избыточного веса и ожирения в отличие от европеоидного населения. При оценке ИМТ у людей монголоидной расы нормальными считаются значения от 18,5 до 22,9 кг/м^2. Если ИМТ составляет ⩾23,0 кг/м^2, устанавливается избыточный вес, а при показателе ⩾27,5 кг/м^2 диагностируется ожирение. У представительниц монголоидной расы абдоминальное ожирение и связанные с ним кардиометаболические риски начинают проявляться при окружности талии 80 см и выше, у мужчин – при окружности талии 90 см и выше [28].

В Прибайкальском регионе проживает более 100 различных народностей, среди которых численно доминируют русские и буряты.

Анализ литературных данных показывает, что расовые и этнические факторы влияют на патогенез СД обоих типов. В Прибайкалье было выполнено исследование особенностей генетики, метаболизма и клинических проявлений СД 1-го типа. У пациентов бурятской национальности выявлено снижение активности процессов перекисного окисления липидов и усиление антиоксидантной системы. В бурятской этнической группе предрасполагающие гаплотипы встречаются в 2,5 раза реже, а защитные гаплотипы значительно чаще по сравнению с европейскими популяциями [29]. У коренного населения Азии СД 2-го типа возникает в более молодом возрасте и значительно чаще при той же степени увеличения массы тела, чем у представителей европейских народов [30].

Выявление факторов риска нарушений углеводного метаболизма и СД 2-го типа в зависимости от этнического происхождения представляет собой актуальную медицинскую проблему, особенно для женщин репродуктивного возраста с избыточным весом и ожирением. Обозначенная тема легла в основу разработки нашего научного протокола:

«Изучение особенностей углеводного обмена у женщин репродуктивного возраста с избыточной массой тела и ожирением с акцентом на наиболее информативные показатели риска развития сахарного диабета». Полученные результаты позволят выделить специфические факторы, влияющие на риск развития СД 2-го типа у женщин фертильного возраста в зависимости от этнического происхождения, и создать эффективные, персонализированные стратегии для профилактики и своевременного лечения заболеваний.

Исследование ставит своей **целью** изучение углеводного обмена, гормональных показателей и клинико-метаболических характеристик, а также оценку потенциального риска возникновения сахарного диабета у женщин фертильного возраста с избыточным весом и ожирением, проживающих в Прибайкалье.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводится в соответствии с государственным заданием FUEZ-2023-0001 на период с 2023 по 2025 г. в Клинической больнице Иркутского научного центра СО РАН. Протокол этого исследования был утвержден комитетом по биомедицинской этике Иркутского научного центра СО РАН (выписка из протокола от 27.02.2023 № 75).

Участниками исследования являются женщины репродуктивного возраста (18–49 лет по классификации ВОЗ) с излишним весом и ожирением. Для бурятской национальности ИМТ составляет ⩾23 кг/м^2, для русской – ⩾25 кг/м^2. Все испытуемые проживают в регионе Прибайкалья.

К условиям исключения из исследования относятся хроническая сердечная недостаточность, злокачественные новообразования любой локализации, хроническая почечная и печеночная недостаточность, инфекционные заболевания, системные заболевания соединительной ткани, патология крови, заболевания щитовидной железы, беременность и ранний послеродовый период.

На этапе включения всем участницам исследования проведена оценка физических характеристик с учетом социально-демографических и поведенческих особенностей, анкетирование на наличие перенесенной новой коронавирусной инфекции. Были проведены лабораторные исследования крови, включающие гематологические и биохимические анализы: общий анализ, измерение уровня глюкозы, креатинина, холестерина, липидного спектра, трансаминаз. Кроме того, осуществлен пероральный глюкозотолерантный тест (ГТТ) и анализ крови на уровень лептина, эстрадиола, тиреотропного гормона. Основываясь на данных биохимических исследований, был вычислен индекс инсулинорезистентности HOMA-IR по следующей формуле: HOMA-IR = (уровень инсулина натощак, мкЕд/мл) × (уровень глюкозы натощак, ммоль/л)/22,5. Значение до 2,7 считается нормой. В ходе исследования применялись инструментальные методы диагностики: ЭКГ, УЗИ брахиоцефальных артерий, рентгенография органов грудной клетки.

Для выявления женщин, подверженных высокому риску возникновения СД 2-го типа, был осуществлен опрос с применением Шкалы FINDRISC (The FINnishDiabetesRIskSCore). Анкета включает 8 вопросов и помогает прогнозировать вероятность развития СД 2-го типа в течение ближайшего десятилетия (низкая, немного повышенная, умеренная, высокая, очень высокая).

Исследование включало период скрининга с оценкой соответствия состояния необходимым требованиям и назначениям обследования; период оценки исходного уровня с проведением профилактического консультирования по снижению массы тела; промежуточный период с физикальным осмотром и рекомендациями по дальнейшему снижению веса; заключительный период с обследованием и оценкой эффективности индивидуальной программы профилактики.

Для проведения статистического анализа данных использовались программные инструменты statsmodels, scipy и bioinfokit. Значимость различий качественных данных оценивали с использованием точного одно/двустороннего теста Фишера. Значимость различий количественных признаков 2 групп оценивали по Т-критерию Стьюдента (одно/двусторонний) и U-критерию Манна – Уитни. Оценку статистической значимости различий при сравнении нескольких групп проводили с помощью критерия Краскела – Уоллиса, для попарных различий использовался тест Данна с поправкой Холма. Для оценки значимости различий до и после терапии использовались W-критерий Уилкоксона и точный критерий Мак Немара. Для оценки значимости связи 2 количественных признаков использовался корреляционный анализ (коэффициент корреляции Пирсона). Значимыми считали различия при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

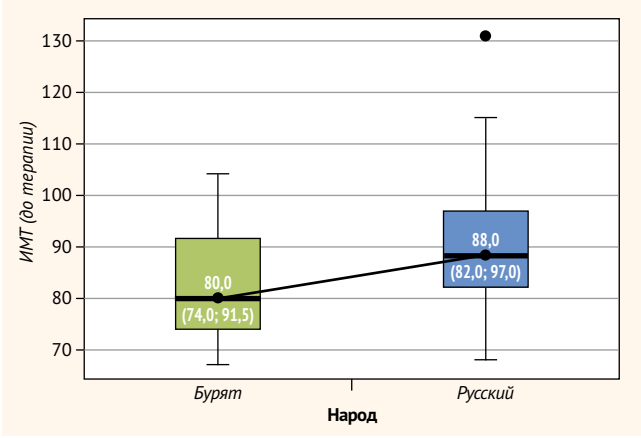
В 2023 г. обследовано 60 женщин в репродуктивном возрасте с избыточным весом и ожирением, проживающих в Прибайкалье, среди них 33 женщины русской национальности (группа 1) и 27 бурятской (группа 2). Национальность устанавливалась путем прямого опроса. Средний возраст в группе 1 составил 38,82 ± 5,62 года, в группе 2 – 38,74 ± 5,79 года, без статистической разницы между группами.

В результате проведенного исследования в общей группе выявлен повышенный уровень лептина со средним значением 38,1 нг/мл, что значительно превышает референсные значения (нормальные показатели находятся в диапазоне 3,7–11,1 нг/мл). Многочисленные исследования показывают, что гиперлептинемия является индикатором избыточного накопления жировой массы [18]. Существенной разницы в уровнях лептина среди разных этнических групп не обнаружено (средний уровень лептина в группе 1 составляет 42,2 нг/мл, в группе 2 – 37,6 нг/мл).

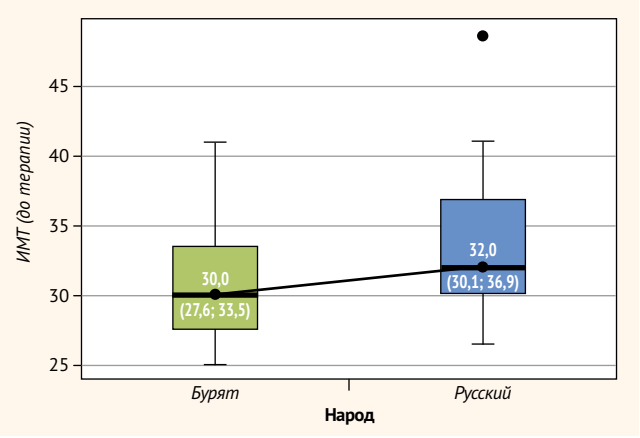
На старте исследования средний вес и ИМТ в группе женщин бурятской национальности (80,0 кг и 30 кг/м^2 соответственно) были значимо меньше, чем в группе русских женщин (88,0 кг и 32 кг/м^2 соответственно), $p < 0,05$ (*рис. 1, 2*).

Полученные данные не противоречат результатам национального эпидемиологического исследования NATION, согласно которым среди группы «Монголоидное население» лица с нарушениями обмена углеводов имели

● ***Рисунок 1.*** Вес в разных этнических группах в начале исследования
● ***Figure 1.*** Weight in different ethnic groups at the beginning of the study



● ***Рисунок 2.*** Значение индекса массы тела в разных этнических группах в начале исследования
● ***Figure 2.*** Body mass index values in different ethnic groups at the beginning of the study



статистически значимо меньшую массу тела и рост по сравнению с «Русскими» [31]. Азиаты более подвержены связанным с ожирением сопутствующим заболеваниям, чем представители европеоидной расы, даже при меньших значениях ИМТ и ОТ.

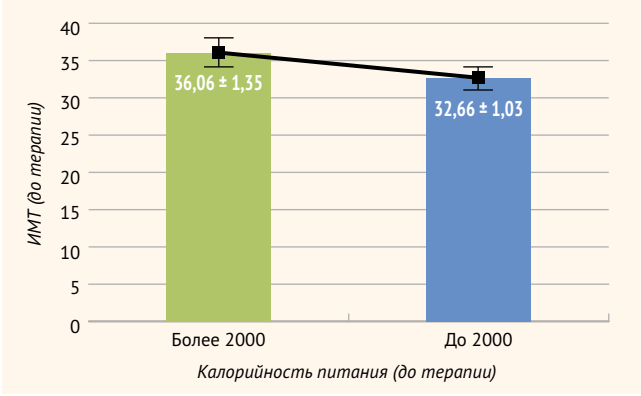
При сравнительном анализе количества курящих в группах (применение точного критерия Фишера) выявлено, что в группе 1 количество курящих и бросивших курить (13 человек) значимо больше по сравнению с группой 2 (1 человек), $p < 0,05$. Согласно литературным источникам, установлена тесная связь между курением и нарушениями липидного обмена. У курящих женщин вероятность развития ожирения в 1,8 раза выше, чем у некурящих. У женщин, которые курят, гораздо чаще наблюдается абдоминальное ожирение по сравнению с некурящими, но имеющими лишний вес [32]. Исследования показывают, что существует положительная связь между числом выкуриваемых сигарет и увеличением количества жира в области живота [33]. Никотин индуцирует развитие атерогенной дислипидемии, инсулинорезистентности и диабета 2-го типа. Люди, которые курят, обычно имеют больше подкожного и висцерального жира, что увеличивает риск заболеваний сердечно-сосудистой системы [34].

В группе 1 доказано повышение ИМТ у женщин, имеющих суточную калорийность питания более 2000 кКал (результаты применения Т-критерия Стьюдента), $p < 0,05$ (*рис. 3*). В группе 2 таких различий не найдено, но достоверно зарегистрировано, что у них ИМТ более высокий при низкой физической нагрузке (результаты применения Т-критерия Стьюдента), $p < 0,05$ (*рис. 4*).

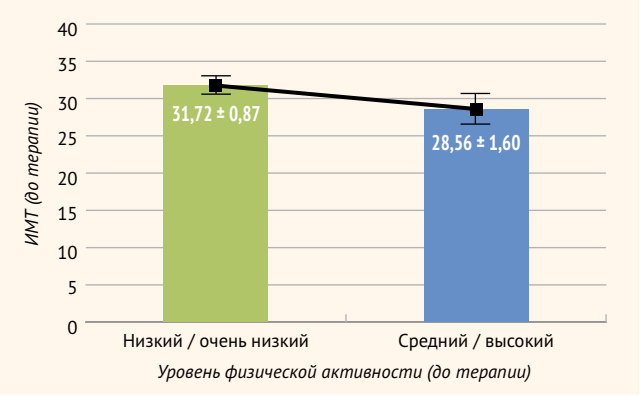
В нашем исследовании в обеих этнических группах отмечена статистически значимая корреляция между уровнем лептина и обхватом талии (группа 1: $r = 0,52$, $p < 0,005$; группа 2: $r = 0,54$, $p < 0,005$), уровнем лептина и ИМТ (группа 1: $r = 0,56$, $p < 0,001$; группа 2: $r = 0,54$, $p < 0,005$).

В обеих группах показатель лептина выше у женщин с более высоким индексом HOMA-IR ($p < 0,005$). В группе 1 отмечается следующее распределение: у лиц с нормальным индексом HOMA-IR (n = 10) средний уровень лептина 31,31 ± 3,95, у лиц с высоким индексом HOMA-IR (n = 23) средний уровень лептина 49,38 ± 3,6. В группе 2: у женщин с нормальным индексом HOMA-IR (n = 9) средний уровень лептина 28,4 (23,0; 35,5), у лиц с высоким индексом HOMA-IR (n = 18) средний уровень лептина 41,5 (36,6; 54,1). Полученные результаты подтверждают литературные данные о значении лептина

● ***Рисунок 3.*** Взаимосвязь индекса массы тела и калорийности питания в группе женщин русской национальности
● ***Figure 3.*** Relationship between body mass index and caloric intake in a group of women of Russian nationality



● ***Рисунок 4.*** Взаимосвязь индекса массы тела и уровня физической активности в группе женщин бурятской национальности
● ***Figure 4.*** Relationship between body mass index and physical activity level in a group of Buryat women



в формировании инсулинорезистентности при избыточном весе [20, 21].

По результатам анкетирования, проведенного с помощью опросника FINDRISC, наибольший вклад в развитие СД 2-го типа в русской популяции вносит ИМТ (вес) ($p < 0,05$) (*табл. 1*), в бурятской – помимо этих показателей еще обхват талии и сниженная физическая активность ($p < 0,05$) (*табл. 2, рис. 5*).

Таблица 1. Риск развития сахарного диабета 2-го типа в зависимости от индекса массы тела, веса в русской этнической группе

Table 1. Risk of developing type 2 diabetes mellitus depending on body mass index, weight in the Russian ethnic group

Показатель	Шкала FINDRISC			
	Низкий (<7)	Слегка повышен (7–11)	Умеренный (12–14)	Высокий (15–20)
ИМТ	28,0 (27,0; 28,0)	33,5 (31,4; 36,9)	32,0 (30,1; 39,0)	34,5 (34,2; 37,8)
Вес	75,0 (73,0; 78,0)	88,5 (85,0; 97,5)	90,0 (87,0; 110,0)	95,0 (91,5; 104,0)

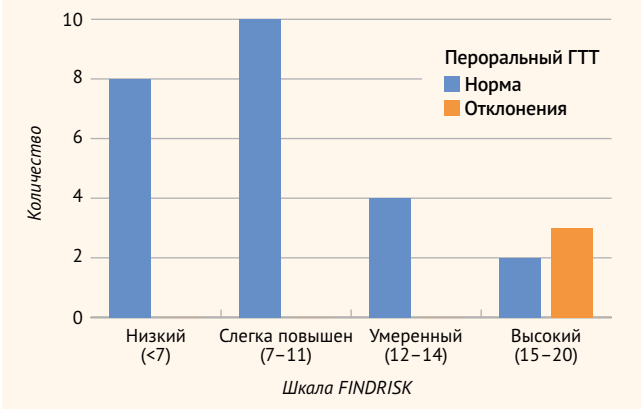
Таблица 2. Риск развития сахарного диабета 2-го типа в зависимости от индекса массы тела, веса, обхвата талии в бурятской этнической группе

Table 2. Risk of developing type 2 diabetes mellitus depending on body mass index, weight, waist circumference in the Buryat ethnic group

Показатель	Шкала FINDRISC			
	Низкий (<7)	Слегка повышен (7–11)	Умеренный (12–14)	Высокий (15–20)
ИМТ	27,6 (26,8; 27,8)	31,1 (28,2; 33,8)	29,2 (27,9; 33,1)	36,0 (30,5; 36,0)
Вес	72,5 (70,9; 74,2)	83,5 (80,2; 93,2)	78,5 (73,0; 85,5)	98,0 (78,0; 102,0)
ОТ	86,0 (82,8; 89,2)	92,5 (90,2; 100,6)	91,0 (88,6; 97,2)	107,0 (91,0; 110,0)

Рисунок 6. Связь между риском возникновения сахарного диабета и результатами теста толерантности к глюкозе в бурятской этнической группе (шкала FINDRISK)

Figure 6. Relationship between the risk of diabetes mellitus and glucose tolerance test results in the Buryat ethnic group (FINDRISK scale)



В обеих группах выявлена статистически значимая зависимость между наличием высоких показателей перорального ГТТ как предиабетического состояния и риском развития СД 2-го типа – шкала FINDRISK (применение точного критерия Фишера), $p < 0,05$. Все женщины из группы 2 с высокими показателями ГТТ попали в категорию высокого риска по развитию СД 2-го типа (*рис. 6*). В то же время женщины из группы 1 с аналогичными показателями распределились по группам «слегка повышенного», «умеренного» и «высокого» риска возникновения заболевания (*рис. 7*).

В русской группе наблюдается увеличение вероятности развития диабета 2-го типа при наличии семейной предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям, тогда как у представителей бурятской когорты данный риск ассоциируется с повышенными уровнями базальной глюкозы и низким содержанием в крови холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) (применение точного критерия Фишера), $p < 0,005$.

Рисунок 5. Риск развития сахарного диабета в зависимости от уровня физической активности в бурятской этнической группе (шкала FINDRISK)

Figure 5. Risk of diabetes mellitus depending on the level of physical activity in the Buryat ethnic group (FINDRISK scale)

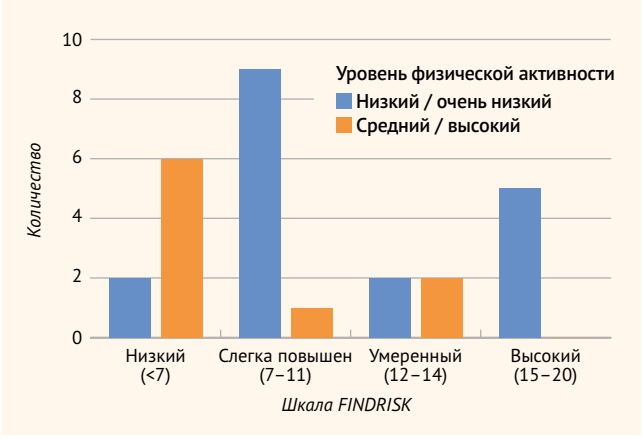
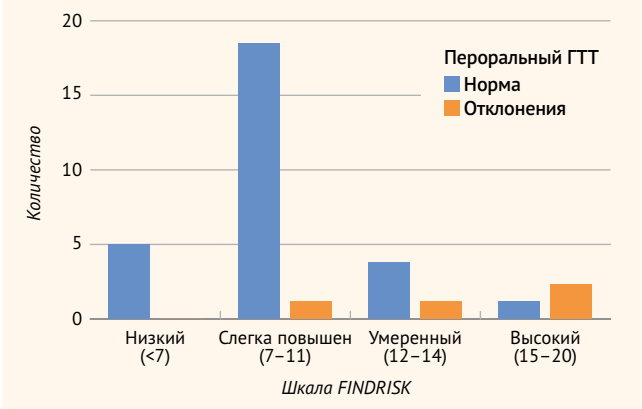


Рисунок 7. Связь между риском возникновения сахарного диабета и результатами теста толерантности к глюкозе в русской этнической группе (шкала FINDRISK)

Figure 7. Relationship between the risk of diabetes mellitus and glucose tolerance test results in the Russian ethnic group (FINDRISK scale)



ВЫВОДЫ

Таким образом, первый год нашего исследования выявил важные этнические отличия в метаболических показателях и факторах риска у женщин, проживающих в Прибайкальском регионе. Женщины бурятской национальности при меньшем ИМТ имеют более высокие показатели лептина, индекса HOMA-IR и обхвата талии по сравнению с русскими женщинами. Главной причиной лишнего веса и ожирения у бурятских женщин является низкая физическая активность, тогда как у русских женщин основной проблемой является избыточная калорийность питания. Наиболее значимый вклад в потенциальное развитие сахарного диабета, определяемого по шкале FINDRISC, в русской когорте вносит индекс массы тела (вес), а в бурятской – помимо этих показателей, еще и обхват талии, и недостаток физической активности. В русской этнической группе вероятность возникновения СД 2-го типа увеличивается при наличии наследственной предрасположенности к сердечно-сосудистым патологиям, тогда как в бурятской это связано с повышенным уровнем базальной глюкозы и низким содержанием в крови ХС-ЛПВП. Полученные результаты исследования помогут определить приоритетные направления для создания профилактических программ, направленных на борьбу с ожирением и диабетом 2-го типа среди женщин фертильного возраста, проживающих в Прибайкальском регионе. Учет региональных и этнических особенностей позволит достичь более высокой эффективности этих программ, что приведет к улучшению здоровья данной целевой группы.

Поступила / Received 08.09.2024
Поступила после рецензирования / Revised 23.09.2024
Принята в печать / Accepted 27.09.2024

Список литературы / References

1. Кологривова ИВ, Винницкая ИВ, Кошельская ОА, Суслова ТЕ. Висцеральное ожирение и кардиометаболический риск: особенности гормональной и иммунной регуляции. *Ожирение и метаболизм.* 2017;14(3):3–10. https://doi.org/10.14341/omet201733-10.
Kologrivova IV, Vinnitskaya IV, Koshelskaya OA, Suslova TE. Visceral obesity and cardiometabolic risk: features of hormonal and immune regulation. *Obesity and Metabolism.* 2017;14(3):3–10. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/omet201733-10.
2. Шестакова ЕА, Лунина ЕЮ, Галстян ГР, Шестакова МВ, Дедов ИИ. Распространенность нарушений углеводного обмена у лиц с различными сочетаниями факторов риска сахарного диабета 2 типа в когорте пациентов исследования NATION. *Сахарный диабет.* 2020;23(1):4–11. https://doi.org/10.14341/DM12286.
Shestakova EA, Lunina EY, Galstyan GR, Shestakova MV, Dedov II. Type 2 diabetes and prediabetes prevalence in patients with different risk factor combinations in the NATION study. *Diabetes Mellitus.* 2020;23(1):4–11. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/DM12286.
3. Андреева ЕН, Шереметьева ЕВ, Фурсенко ВА. Ожирение – угроза репродуктивного потенциала России. *Ожирение и метаболизм.* 2019;16(3):20–28. https://doi.org/10.14341/omet10340.
Andreeva EN, Sheremetyeva EV, Fursenko VA. Obesity – threat to the reproductive potential of Russia. *Obesity and Metabolism.* 2019;16(3):20–28. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/omet10340.
4. Алфёрова ВИ, Мустафина СВ. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы). *Ожирение и метаболизм.* 2022;19(1):96–105. https://doi.org/10.14341/omet12809.
Alferova VI, Mustafina SV. The prevalence of obesity in the adult population of the Russian Federation (literature review). *Obesity and Metabolism.* 2022;19(1):96–105. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/omet12809.
5. Мартинчик АН, Лайкам КЭ, Козырева НА, Кешабянц ЭЭ, Михайлов НА, Батурин АК, Смирнова ЕА. Распространение ожирения в различных социально-демографических группах населения России. *Вопросы питания.* 2021;90(3):67–76. https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-3-67-76.
Martinchik AN, Laikam KE, Kozyreva NA, Keshabyants EE, Mikhailov NA, Baturin AK, Smirnova EA. The prevalence of obesity in various socio-demographic groups of the population of Russia. *Voprosy Pitaniia.* 2021;90(3):67–76. (In Russ.) https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-3-67-76.
6. Драпкина ОМ, Елиашевич СО, Шепель РН. Ожирение как фактор риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал.* 2016;(6):73–79. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-6-73-79.
Drapkina OM, Eliashevich SO, Shepel RN. Obesity as a risk factor for chronic non-communicable diseases. *Russian Journal of Cardiology.* 2016;(6):73–79. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-6-73-79.
7. Scully T, Ettela A, LeRoith D, Gallagher EJ. Obesity, Type 2 Diabetes, and Cancer Risk. *Front Oncol.* 2021;10:615375. https://doi.org/10.3389/fonc.2020.615375.
8. Степанова ЕВ, Лоранская ИД, Ракитская ЛГ, Мамедова ЛД. Ожирение как универсальный фактор риска серьезных заболеваний. *Эффективная фармакотерапия.* 2019;15(18):68–77. https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-18-68-77.
Stepanova YeV, Loranskaya ID, Rakitskaya LG, Mamedova LD. Obesity as the Omni-Factor for Serious Diseases. *Effective Pharmacotherapy.* 2019;15(18):68–77. https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-18-68-77.
9. Yong W, Wang J, Leng Y, Li L, Wang H. Role of Obesity in Female Reproduction. *Int J Med Sci.* 2023;20(3):366–375. https://doi.org/10.7150/ijms.80189.
10. Lainez NM, Coss D. Obesity, Neuroinflammation, and Reproductive Function. *Endocrinology.* 2019;160(11):2719–2736. https://doi.org/10.1210/en.2019-00487.
11. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril.* 2017;107(4):840–847. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.017.
12. Roman Lay AA, Pereira A, Garmendia Miguel ML. Association between obesity with pattern and length of menstrual cycle: The role of metabolic and hormonal markers. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;260:225–231. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.02.021.
13. Kuchenbecker WKH, Groen H, Zijlstra TM, Bolster JHT, Slart RHJ, van der Jagt EJ et al. The Subcutaneous abdominal fat and not the intraabdominal fat compartment is associated with anovulation in women with obesity and infertility. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2107–2112. https://doi.org/10.1210/jc.2009-1915.
14. Giviziez CR, Sanchez EG, Approbato MS, Maia MC, Fleury EA, Sasaki RS. Obesity and anovulatory infertility: A review. *JBRA Assist Reprod.* 2016;20(4):240–245. https://doi.org/10.5935/1518-0557.20160046.
15. Chandrasekaran S, Neal-Perry G. Long-term consequences of obesity on female fertility and the health of the offspring. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2017;29(3):180–187. https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000364.
16. Pigeyre M, Yazdi FT, Kaur Y, Meyre D. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. *Clin Sci (Lond).* 2016;130(12):943–986. https://doi.org/10.1042/CS20160136.
17. Catalano PM, Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ.* 2017;356:j1. https://doi.org/10.1136/bmj.j1.
18. Маркова ТН, Мищенко НК, Петина ДВ. Адипоцитокины: современный взгляд на дефиницию, классификацию и роль в организме. *Проблемы эндокринологии.* 2022;68(1):73–80. https://doi.org/10.14341/probl12805.
Markova TN, Mishchenko NK, Petina DV. Adipocytokines: modern definition, classification and physiological role. *Problemy Endokrinologii.* 2022;68(1):73–80. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/probl12805.
19. Izquierdo AG, Crujeiras AB, Casanueva FF, Carreira MC. Leptin, Obesity, and Leptin Resistance: Where Are We 25 Years Later? *Nutrients.* 2019;11(11):2704. https://doi.org/10.3390/nu11112704.
20. Yadav A, Kataria MA, Saini V, Yadav A. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clin Chim Acta.* 2013;417:80–84. https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.12.007.
21. López-Jaramillo P, Gómez-Arbeláez D, López-López J, López-López C, Martínez-Ortega J, Gómez-Rodríguez A, Triana-Cubillos S. The role of leptin/adiponectin ratio in metabolic syndrome and diabetes. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2014;18(1):37–45. https://doi.org/10.1515/hmbci-2013-0053.
22. Marinelli S, Napoletano G, Straccamore M, Basile G. Female obesity and infertility: outcomes and regulatory guidance. *Acta Biomed.* 2022;93(4):e2022278. https://doi.org/10.23750/abm.v93i4.13466.
23. Передереева ЕВ, Лушникова АА, Фрыкин АД, Пароконная АА. Гормон лептин и проблемы репродукции. *Злокачественные опухоли.* 2012;2(1):35–39. Режим доступа: https://www.malignanttumors.org/jour/article/view/64.
Peredereeva EV, Lushnikova AA, Frykin AD, Parokonnaya AA. The hormone leptin and reproductive problems. *Malignant Tumors.* 2012;2(1):35–39. (In Russ.) Available at: https://www.malignanttumors.org/jour/article/view/64.
24. Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and cancer risk: emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism.* 2019;92:121–135. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.001.

25. Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN, Mukhopadhyay A, Powell ME, Singh N. Endometrial cancer. *Lancet.* 2022;399(10333):1412–1428. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00323-3.
26. Wang J, Yang DL, Chen ZZ, Gou BF. Associations of body mass index with cancer incidence among populations, genders, and menopausal status: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol.* 2016;42:1–8. https://doi.org/10.1016/j.canep.2016.02.010.
27. Raglan O, Kalliala I, Markozannes G, Cividini S, Gunter MJ, Nautiyal J et al. Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature. *Int J Cancer.* 2019;145(7):1719–1730. https://doi.org/10.1002/ijc.31961.
28. Misra A, Jayawardena R, Anoop S. Obesity in South Asia: Phenotype, Morbidities, and Mitigation. *Curr Obes Rep.* 2019;8(1):43–52. https://doi.org/10.1007/s13679-019-0328-0.
29. Nam GE, Park HS. Perspective on Diagnostic Criteria for Obesity and Abdominal Obesity in Korean Adults. *J Obes Metab Syndr.* 2018;27(3):134–142. https://doi.org/10.7570/jomes.2018.27.3.134.
30. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Мельниченко ГА, Мазурина НВ, Андреева ЕН, Бондаренко ИЗ, Гусова ЗР и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». *Ожирение и метаболизм.* 2021;18(1):5–99. https://doi.org/10.14341/omet12714.
Dedov II, Shestakova MV, Melnichenko GA, Mazurina NV, Andreeva EN, Bondarenko IZ, Gusova ZR et al. Interdisciplinary clinical practice guidelines "management of obesity and its comorbidities". *Obesity and Metabolism.* 2021;18(1):5–99. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/omet12714.
31. Дедов ИИ, Колесникова ЛИ, Бардымова ТП, Прокофьев СА, Иванова ОН, Гнусина СВ. Этнические особенности сахарного диабета у народов Прибайкалья. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.* 2008;28(1):16–20. https://www.elibrary.ru/juhnmn.
Dedov II, Kolesnikova LI, Bardimova TP, Prokofiev SA, Ivanova ON, Gnusina SV. Ethnic specific features of diabetes mellitus in nations of Pribaikalje. *Byulleten Sibirskogo Otdeleniya Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk.* 2008;28(1):16–20. (In Russ.) https://www.elibrary.ru/juhnmn.
32. Qi Q, Wang X, Strizich G, Wang T. Genetic Determinants of Type 2 Diabetes in Asians. *Int J Diabetol Vasc Dis Res.* 2015;34(6):1–9. https://doi.org/10.19070/2328-353X-SI01001.
33. 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.
34. Макарова ЕЛ, Олина АА, Падруль ММ. Оценка факторов риска развития избыточной массы тела и ожирения у женщин репродуктивного возраста. *Анализ риска здоровью.* 2020;(2):38–46. https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.2.04.
Makarova EL, Olina AA, Padrul' MM. Assessing risk factors that can cause overweight and obesity in women of reproductive age. *Health Risk Analysis.* 2020;(2):38–46. https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.2.04.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Т.В. Егорова**
Концепция и дизайн исследования – **Л.Ю. Хамнуева**
Написание текста – **Т.В. Егорова**
Сбор и обработка материала – **Т.В. Егорова**
Обзор литературы – **Т.В. Егорова**
Анализ материала – **Т.В. Егорова**
Статистическая обработка – **В.В. Киреева**
Редактирование – **В.В. Киреева**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Л.Ю. Хамнуева**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Tatyana V. Egorova**
Study concept and design – **Larisa Yu. Khamnueva**
Text development – **Tatyana V. Egorova**
Collection and processing of material – **Tatyana V. Egorova**
Literature review – **Tatyana V. Egorova**
Material analysis – **Tatyana V. Egorova**
Statistical processing – **Victoria V. Kireeva**
Editing – **Victoria V. Kireeva**
Approval of the final version of the article – **Larisa Yu. Khamnueva**

Информация об авторах:

Егорова Татьяна Владимировна, к.м.н., заместитель главного врача по клинико-экспертной работе, Клиническая больница Иркутского научного центра Сибирского отделения Российской академии наук; 664033, Россия, Иркутск, ул. Лермонтова, д. 283 В; dr.egorova@mail.ru
Киреева Виктория Владимировна, к.м.н., заместитель главного врача по поликлиническому разделу работы, Клиническая больница Иркутского научного центра Сибирского отделения Российской академии наук; 664033, Россия, Иркутск, ул. Лермонтова, д. 283 В; старший научный сотрудник, Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук; 664033, Россия, Иркутск, ул. Фаворского, д. 1; ms.kireevav@mail.ru
Хамнуева Лариса Юрьевна, д.м.н., профессор, проректор по учебной работе, заведующий кафедрой эндокринологии и фармакологии, Иркутский государственный медицинский университет; 664003, Россия, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1; hamnueval@mail.ru

Information about the authors:

Tatyana V. Egorova, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Clinical and Expert Work, Clinical Hospital of the Irkutsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 283 B, Lermontov St., Irkutsk, 664033, Russia; dr.egorova@mail.ru
Victoria V. Kireeva, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for the Polyclinic Section of Work, Clinical Hospital of the Irkutsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 283 B, Lermontov St., Irkutsk, 664033, Russia; Senior Researcher, Irkutsk Institute of Chemistry named after A.E. Favorsky, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 1, Favorsky St., Irkutsk, 664033, Russia; ms.kireevav@mail.ru
Larisa Yu. Khamnueva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Academic Affairs, Head of the Department of Endocrinology and Pharmacology, Irkutsk State Medical University; 1, Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, 664003, Russia; hamnueval@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-437

Оригинальная статья / Original article

Применение жидкостной хромато-масс-спектрометрии для определения семаглутида в сыворотке крови человека в клинических исследованиях фармакокинетики

П.К. Карнакова[1]✉, p.karnakova@cpha.ru, **Е.С. Ветрова[1], П.А. Карпова[1], А.Е. Князева[1], О.А. Арчакова[1], Н.С. Багаева[1], А.Н. Арефьева[2], В.В. Банко[2], И.Е. Макаренко[2], Т.Н. Комаров[1,3,4], И.Е. Шохин[1]**

[1] ООО «Центр фармацевтической аналитики»; 117149, Россия, Москва, Симферопольский бульвар, д. 8

[2] ЗАО «Фарм-Холдинг»; 198515, Россия, Санкт-Петербург, поселок Стрельна, ул. Связи, д. 34а

[3] Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14а

[4] Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Введение. Препараты семаглутида являются важной терапевтической опцией для пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа и ожирением, в связи с их высокой эффективностью, а также ожидаемым ростом распространенности данных заболеваний. Соответственно, растет потребность в отечественных аналогах, требующих исследований биоэквивалентности. В настоящей публикации представлен опыт использования тандемной масс-спектрометрии в качестве альтернативы иммуноферментному анализу (ИФА) для количественного определения семаглутида в сыворотке крови в рамках исследования биоэквивалентности.

Цель. Разработать и валидировать методику количественного определения семаглутида в сыворотке крови человека методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС).

Материалы и методы. Пробоподготовка была основана на осаждении сыворотки крови человека смесью ацетонитрил-метанол. В качестве внутреннего стандарта был выбран лираглутид. Подвижная фаза включала 0,3%-ный раствор муравьиной кислоты в воде и ацетонитриле. Неподвижная фаза была представлена хроматографической колонкой Phenomenex Kinetex C_{18}, 100 × 3,0 мм, 5 мкм, 100 Å. Ионизацию семаглутида и лираглутида осуществляли в положительном режиме с помощью электроспрея. Детектирование проводили в режиме мониторинга множественных реакций.

Результаты. Методика продемонстрировала высокую правильность и прецизионность, с показателями относительной погрешности и относительного стандартного отклонения менее 15% для всех уровней контроля качества. Подтвержденные аналитические диапазоны составили 0,50–200,00 нг/мл и 1,00–800,00 нг/мл. В рамках исследований было проанализировано более 3 400 образцов от добровольцев. В сравнении с ИФА, ВЭЖХ-МС/МС обеспечивает более высокую селективность и воспроизводимость измерений.

Выводы. Разработана методика, обеспечивающая воспроизводимое количественное определение семаглутида в сыворотке крови. Методика была валидирована в соответствии с требованиями ЕАЭС и апробирована в рамках исследований биоэквивалентности препаратов семаглутида GP40331 (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия). Методика пригодна для проведения исследований фармакокинетики других препаратов семаглутида.

Ключевые слова: высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией, биоаналитические исследования, биоэквивалентность, валидация, количественное определение, иммуноферментный анализ

Благодарности. Исследование выполнено при поддержке ООО «ГЕРОФАРМ».

Для цитирования: Карнакова ПК, Ветрова ЕС, Карпова ПА, Князева АЕ, Арчакова ОА, Багаева НС, Арефьева АН, Банко ВВ, Макаренко ИЕ, Комаров ТН, Шохин ИЕ. Применение жидкостной хромато-масс-спектрометрии для определения семаглутида в сыворотке крови человека в клинических исследованиях фармакокинетики. *Медицинский совет*. 2024;18(16):246–255. https://doi.org/10.21518/ms2024-437.

Конфликт интересов: Авторы П.К. Карнакова, Е.С. Ветрова, П.А. Карпова, А.Е. Князева, О.А. Арчакова, Н.С. Багаева, Т.Н. Комаров, И.Е. Шохин заявляют об отсутствии конфликта интересов. Авторы А.Н. Арефьева, В.В. Банко, И.Е. Макаренко являются сотрудниками ЗАО «Фарм-Холдинг», которое является подразделением ООО «ГЕРОФАРМ». Это никак не повлияло на результаты исследования и мнение авторов.

© Карнакова ПК, Ветрова ЕС, Карпова ПА, Князева АЕ, Арчакова ОА, Багаева НС, Арефьева АН, Банко ВВ и др., 2024

Application of liquid chromatography-mass spectrometry for the determination of semaglutide in human serum in clinical pharmacokinetic studies

Polina K. Karnakova[1]✉, p.karnakova@cpha.ru, **Evgeniya S. Vetrova[1], Polina A. Karpova[1], Alina E. Knyazeva[1], Olga A. Archakova[1], Natalia S. Bagaeva[1], Anna N. Arefeva[2], Veniamin V. Banko[2], Igor E. Makarenko[2], Timofey N. Komarov[1,3,4], Igor E. Shohin[1]**

[1] LLC "Center of Pharmaceutical Analytics"; 8, Simferopolsky Boulevard, Moscow, 117149, Russia

[2] CJSC "Pharm Holding"; 34a, Svyazi St., Strelna Settlement, St Petersburg, 198515, Russia

[3] St Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University; 14a, Professor Popov St., St Petersburg, 197022, Russia

[4] Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Introduction. Semaglutide preparations are an important therapeutic option for patients suffering from type 2 diabetes mellitus and obesity due to their high efficacy and the expected increase in the prevalence of these diseases. Consequently, there is a growing need for the development of domestic analogs of semaglutide requiring bioequivalence studies. This study proposes the use of high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS) as an alternative to the widely used immunoassay for the quantitative determination of semaglutide in human serum.

Aim. To develop and validate a method for the quantitative determination of semaglutide in human serum using HPLC-MS/MS.

Materials and methods. Serum sample preparation was based on protein precipitation using an acetonitrile-methanol mixture. Liraglutide was selected as the internal standard. The mobile phase consisted of 0.3% formic acid in water and acetonitrile. The stationary phase was represented by a Phenomenex Kinetex C_{18} chromatographic column 100×3.0 mm, 5 μm, 100 Å. Ionization of semaglutide and liraglutide was performed in positive electrospray mode. Detection was carried out in multiple reaction monitoring mode (MRM).

Results. The method demonstrated high accuracy and precision, with relative error and relative standard deviation values of less than 15% across all quality control levels. The confirmed analytical ranges of the method were 0.50–200.00 ng/mL and 1.00–800.00 ng/mL. Over 3.400 volunteer samples were analyzed as part of the studies. Compared to the ELISA method, the proposed method provides higher selectivity and reproducibility of measurements.

Conclusions. The method has been developed that provides reproducible quantitative determination of semaglutide in human blood serum. The method was validated in accordance with EAEU requirements and was successfully applied in bioequivalence studies of semaglutide GP40331 (GEROPHARM LLC, Russia). The method is suitable for conducting pharmacokinetic studies of other semaglutide preparations.

Keywords: HPLC-MS/MS, bioanalytical studies, bioequivalence, validation, quantitative determination, ELISA

Acknowledgments. The study was sponsored by LLC "GEROPHARM".

For citation: Karnakova PK, Vetrova VS, Karpova PA, Knyazeva AE, Archakova OA, Bagaeva NS, Arefeva AN, Banko VV, Makarenko IE, Komarov TN, Shohin IE. Application of liquid chromatography-mass spectrometry for the determination of semaglutide in human serum in clinical pharmacokinetic studies. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(16):246–255. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-437.

Conflict of interests: the authors Polina K. Karnakova, Evgeniya S. Vetrova, Polina A. Karpova, Alina E. Knyazeva, Olga A. Archakova, Natalia S. Bagaeva, Timofey N. Komarov, Igor E. Shohin declare no conflict of interest. The authors Anna N. Arefeva, Veniamin V. Banko, Igor E. Makarenko are employees of CJSC "Pharm Holding", which is a division of LLC "GEROPHARM". This did not in any way affect the results of the study or the opinion of the authors.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) представляет собой глобально распространенную неинфекционную эпидемию [1]. Рост заболеваемости, опередивший прогнозы ученых по количеству пациентов с СД на 10–12 лет, наравне с высокими показателями смертности от сопутствующих осложнений, а также вероятностью приобретения инвалидности на ранних стадиях развития патологии показывает острую медико-социальную значимость данного заболевания. По состоянию на начало 2023 г. на диспансерном учете в России состояло почти 5 млн пациентов с СД, из которых более 92% страдали сахарным диабетом 2-го типа (СД2) [2]. Однако результаты национального эпидемиологического исследования NATION выявили, что реальная распространенность СД2 среди взрослого населения Российской Федерации на 54% превышает количество официально диагностированных случаев [3], что позволяет предположить, что фактическое число пациентов с СД2 может достигать 9 млн человек [4].

К основным факторам риска развития СД2 относят абдоминальное ожирение, повышающее вероятность заболеваемости в 8–15 раз в зависимости от наличия генетической предрасположенности [5]. В группу риска также входят люди с артериальной гипертензией, нарушениями липидного и углеводного обмена, включая отклонения в гликемическом контроле. В связи с этим лечение СД2, наряду с коррекцией образа жизни, включает применение лекарственных препаратов, направленных на нормализацию уровня глюкозы в крови, лечение сопутствующих

осложнений и их профилактику [6, 7]. Высокой эффективностью обладают агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), которые не только снижают уровень сахара в крови, но и способствуют снижению массы тела без риска гипогликемии [8]. Данный класс препаратов в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях по лечению СД2 относят к приоритетным препаратам, особенно при высоком риске сердечно-сосудистых осложнений или хронической болезни почек, а также при непереносимости препаратов на основе ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа [7, 9, 10].

Семаглутид, являющийся аналогом ГПП-1 человека, относится к классу агонистов рецепторов ГПП-1. Благодаря высокой гомологичности с нативным пептидом (94%) и структурным модификациям, семаглутид демонстрирует повышенное сродство к альбумину при подкожном введении, а также обладает большей устойчивостью к ферментативной деградации по сравнению с его предшествующим аналогом – лираглутидом [11, 12]. Это приводит к увеличению периода полувыведения семаглутида (155–183 ч), что позволяет снизить частоту его введения до 1 раза в неделю [11]. Ретроспективное исследование REALISE-DM, посвященное эффективности перехода с ежедневного приема лираглутида и дулаглутида на еженедельный прием семаглутида, показало значительное снижение уровня гликированного гемоглобина и индекса массы тела у пациентов с СД2, а также хорошую переносимость семаглутида [13].

Кроме основных показаний к применению семаглутида, таких как терапия СД2, ожирение и дислипидемия [14], была выявлена его эффективность в лечении неалкогольного стеатогепатита и нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера [15]. В испытаниях II и III фазы была доказана гепато- и нейропротекторная роль семаглутида у пациентов с указанными патологиями [16–18]. Однако полный спектр терапевтической эффективности семаглутида остается недостаточно изученным [17, 19], в то время как интерес к препарату продолжает расти. В связи с этим актуальным является вопрос увеличения объема производства и разработка воспроизведенных препаратов семаглутида, которая включает проведение исследований биоэквивалентности препаратов семаглутида, что должно повысить доступность данных препаратов на российском фармацевтическом рынке. Для проведения биоаналитических исследований семаглутида необходимо разработать и валидировать методику, пригодную для определения семаглутида в биологических образцах человека.

В настоящее время ограничено количество представленных в литературе биоаналитических методик, позволяющих провести количественное определение семаглутида в биообразцах человека. Большинство фармакокинетических исследований основывались на методе иммуноферментного анализа (ИФА) [20–23], который, несмотря на свою распространенность, имеет ряд существенных недостатков. В частности, метод ИФА не позволяет точно определить, находится ли целевой эпитоп в родительской молекуле семаглутида или его метаболитах, а также склонен к перекрестной реактивности, что может приводить к завышению концентраций препарата в образцах. Кроме того, при использовании ИФА в фармакокинетических исследованиях возможно искажение результатов из-за матричного эффекта, что усложняет применение данного метода для количественного определения семаглутида в различных биологических матрицах [24–26].

Ранее нами было проведено исследование биоэквивалентности препарата семаглутида (1,34 мг/мл, раствор для подкожного введения), в ходе которого концентрации семаглутида определяли в образцах плазмы крови с помощью предварительно валидированного метода ИФА с использованием коммерчески доступных наборов KRIBIOLISA™ Semaglutide (Ozempic™) ELISA [20]. Основываясь на собственном опыте, мы можем подтвердить существенные ограничения в применения метода ИФА и использовании даже ранее апробированных ИФА-наборов, связанные в первую очередь с отсутствием межсерийной однородности у производителя, приведенного в исследовании [20, 27]. В связи с этим мы предлагаем отказаться от использования метода ИФА для количественного определения семаглутида в биологических образцах и перейти к методу высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС), который лишен этих недостатков.

За последнее десятилетие метод ВЭЖХ-МС/МС приобрел большую востребованность и является рекомендуемым методом для проведения исследований биоэквивалентности. Данный метод обладает высокой чувствительностью и воспроизводимостью данных, специфичностью в отношении анализируемого вещества, а также большой пропускной способностью, что позволяет успешно использовать его в ходе проведения биоаналитических исследований.

Целью настоящей работы является разработка и валидация методики количественного определения семаглутида в сыворотке крови человека с помощью метода ВЭЖХ-МС/МС, а также апробация данной методики на аналитическом этапе фармакокинетических исследований. В ходе данного этапа проводится определение концентраций семаглутида в сыворотке крови добровольцев, участвующих в клинических исследованиях, после подкожного введения тестируемого препарата GP40331 (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия) и препарата сравнения Вегови® («Ново Нордиск А/С», Дания) в концентрациях 0,68 мг/мл (доза 0,25 мг) и 3,2 мг/мл (доза 0,5 мг).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Реактивы, стандартные образцы, биоматериалы и стандартные растворы

При проведении исследования использовались следующие реактивы, стандартные образцы (СО) и биоматериалы:

- метанол (класс “HPLC gradient grade”, Химмед, Россия);
- ацетонитрил (класс «ХЧ» ООО «Компонент-Реактив», Россия; класс “HPLC-S Gradient Grade”, Biosolve Chimie, Франция);

- муравьиная кислота (класс "98–100%, ACS", Scharlab S.L., Испания);
- вода деминерализованная I класса, полученная с помощью системы Hydrolab R5 (Hydrolab, Польша);
- СО семаглутида (количественное содержание 99,70%, Sinopep-Allsino Biopharmaceutical Co., Ltd., Китай);
- СО внутреннего стандарта (ВС) лираглутида (количественное содержание 98,82%, Toronto Research Chemicals Inc., Канада);
- интактная сыворотка крови добровольцев, не содержащая анализируемое вещество и ВС;
- сыворотка крови добровольцев, принимающих участие в клинических исследованиях.

Были приготовлены стандартные растворы семаглутида и стандартные растворы лираглутида, который был выбран в качестве внутреннего стандарта (ВС). Для приготовления исходного стандартного раствора семаглутида и исходного стандартного раствора лираглутида точную навеску СО семаглутида/лираглутида количественно переносили в пластиковую мерную колбу и растворяли в метаноле до получения раствора с концентрацией 50000,00 нг/мл. Рабочие стандартные растворы семаглутида готовили путем разведения исходного стандартного раствора метанолом до получения растворов с заданными концентрациями, соответствующими концентрациям в модельных образцах в *табл. 1*. Рабочий стандартный раствор ВС лираглутида готовили из исходного стандартного раствора лираглутида путем разведения метанолом до получения раствора с концентрацией 11000 нг/мл (для аналитического диапазона 1,00–200,00 нг/мл) и 33000,00 нг/мл (для аналитических диапазонов 0,50–200,00 нг/мл и 1,00–800,00 нг/мл).

Таблица 1. Концентрации семаглутида в калибровочных образцах и образцах контроля качества
Table 1. Semaglutide concentrations at calibration levels and in quality control samples

Уровень		Концентрация семаглутида, нг/мл		
Аналитический диапазон		1,00–200,00 нг/мл	0,50–200,00 нг/мл	1,00–800,00 нг/мл
Калибровочные образцы	1 (LLOQ)	1,00	0,50	1,00
	2	2,50	1,00	5,00
	3	5,00	2,50	10,00
	4	10,00	5,00	25,00
	5	25,00	10,00	50,00
	6	50,00	25,00	100,00
	7	100,00	50,00	200,00
	8	150,00	100,00	400,00
	9	200,00	150,00	600,00
	10	–	200,00	800,00
Образцы контроля качества	L	3,00	1,50	3,00
	M1	6,00	6,00	24,00
	M2	30,00	30,00	120,00
	M3	120,00	120,00	480,00
	H	160,00	160,00	640,00

Пробоподготовка образцов к анализу

К 100 мкл образца (калибровочного образца, образца контроля качества, образца интактной сыворотки крови), помещенного в микроцентрифужную пробирку Eppendorf Safe-Lock (Eppendorf, Германия) объемом 2,0 мл, аликвотировали 10 мкл рабочего стандартного раствора ВС лираглутида, затем проводили осаждение 300 мкл смеси ацетонитрил метанола (70:30, по объему). После этого перемешивали пробу на встряхивателе типа «Вортекс» в течение 10 сек и охлаждали в морозильной камере в течение 5 мин при температуре от -50 °С до -35 °С, затем центрифугировали в течение 15 мин с ускорением 12300 g. Далее, 320 мкл супернатанта переносили в 96-луночный полипропиленовый микропланшет Nunc® MicroWell® (Sigma-Aldrich, Дания), запечатывали покровным матом Nunc® (Sigma-Aldrich, Дания) и помещали в автосамплер хроматографа.

Аналитическое оборудование

Хроматографическое разделение проводилось на высокоэффективном жидкостном хроматографе Nexera XR (Shimadzu Corporation, Япония). Для масс-спектрометрического анализа использовался тандемный масс-селективный детектор с тройным квадруполем LCMS-8040 (Shimadzu Corporation, Япония). Первичная обработка данных осуществлялась с использованием программного обеспечения LabSolutions версии 5.91 (Shimadzu Corporation, Япония).

Хроматографическое разделение и детектирование

Для хроматографического разделения использовалась колонка Phenomenex Kinetex C_{18}, 100 × 3,0 мм, 5 мкм, 100 Å (Phenomenex, США). Температура в термостате колонки поддерживалась на уровне 40 °С. В качестве элюентов подвижной фазы были выбраны 0,3%-ный раствор муравьиной кислоты в воде (по объему, элюент А) и 0,3%-ный раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле (по объему, элюент В). Элюирование проводилось в градиентном режиме при постоянной скорости потока 1,00 мл/мин. Градиент подвижной фазы: 0,00 – 2,00 мин – 5% элюента В; 2,00 – 5,00 мин – от 5 до 100% элюента В; 5,00 – 9,00 мин – 100% элюента В; 9,00 – 9,05 мин – от 100 до 5% элюента В, 9,05 – 12,00 мин – 5% элюента В. В инжектор вводилось по 20 мкл образца.

Для ионизации вещества был выбран источник ионизации электроспрей (electrospray ionization, ESI). Параметры масс-спектрометрического детектирования представлены в *табл 2*.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время существует ограниченное количество публикаций, описывающих методики количественного определения семаглутида в биологических образцах человека. В данной работе нами была разработана

Таблица 2. Параметры детектирования семаглутида и лираглутида
Table 2. Semaglutide and liraglutide detection parameters

Вещество	Режим ионизации	Напряжение на игле	Условия детектирования, m/z	Распыляющий газ	Осушающий газ	Блок нагрева	Линия десольватации
Семаглутид	+	+ 4,5 кВ	1029,20 → 136,00 1029,20 → 1109,75 1029,20 → 1237,80 1029,20 → 1302,80 1029,20 → 1359,00	3 л/мин	20 л/мин	400 °C	250 °C
Лираглутид	+	+ 4,5 кВ	938,45 → 1064,05 938,45 → 1128,30				

методика количественного определения семаглутида методом ВЭЖХ-МС/МС в сыворотке крови человека.

Метод ВЭЖХ-МС/МС считается предпочтительным для анализа пептидных веществ благодаря своей высокой чувствительности и селективности, что подтверждается рядом исследований [28–31].

В качестве внутреннего стандарта был выбран лираглутид, поскольку он обладает сходными физико-химическими свойствами и структурой с семаглутидом. Несмотря на то что в некоторых исследованиях в качестве внутреннего стандарта использовались другие вещества, например инсулин [31], мы пришли к выводу, что лираглутид является наиболее подходящим выбором.

Глутиды, будучи многозарядными пептидными молекулами, обладают склонностью к адсорбции на стеклянных и пластиковых поверхностях [24, 31, 32]. Мы также столкнулись с данной проблемой и приняли меры по ее устранению. В литературе, например в статье, посвященной определению лираглутида в плазме крови крыс методом ВЭЖХ-МС/МС, для повышения стабильности анализируемых веществ и улучшения линейности методики использовали ацетат аммония, который, как утверждают авторы, снижает адсорбцию пептидов [33]. Однако в ходе нашей работы добавление ацетата аммония в растворы и элюенты не помогло снизить адсорбцию пептидов на стекле и ухудшило вид хроматографических пиков. Для минимизации адсорбции мы заменили стеклянную посуду на полипропиленовую при приготовлении стандартных растворов и использовали полипропиленовые планшеты вместо кварцевых хроматографических виал. Кроме того, было установлено, что элюенты с повышенным содержанием муравьиной кислоты снижают степень адсорбции, поэтому мы использовали элюенты с концентрацией 0,3% муравьиной кислоты в воде и ацетонитриле.

При выборе источника ионизации нами были протестированы несколько вариантов, включая ESI, химическую ионизации при атмосферном давлении (atmospheric-pressure chemical ionization, APCI), а также двойной источник ионизации, объединяющий ESI и APCI (dual ion source, DUIS). Согласно литературным данным, ESI является предпочтительным способом ионизации для многозарядных ионов и пептидов, что подтвердилось и в нашей работе [31, 33].

Для хроматографического разделения глутидов авторы используют специальные колонки для работы с пептидными молекулами [24, 33]. Однако мы доказали, что это не является обязательным условием для работы с семаглутидом и лираглутидом. Мы протестировали колонки Phenomenex Jupiter C_{18} (250 × 4,6 мм, 5 мкм, 300 Å) и Phenomenex Kinetex C_{18} (100 × 3,0 мм, 5 мкм, 100 Å). На основе полученных данных была выбрана колонка Kinetex C_{18}, которая обеспечила оптимальное сочетание времени анализа и качества разделения.

В ходе разработки методики были рассмотрены различные подходы к пробоподготовке, включая осаждение белков с использованием различных органических растворителей. Наилучшие результаты были получены с использованием смеси ацетонитрил метанол (70:30, по объему), что позволило достичь высокой чувствительности методики (нижний предел количественного определения (НПКО) на уровне 0,50 нг/мл) аналогично ранее опубликованным исследованиям [34]. Мы полагаем, что для достижения еще большей чувствительности методики может потребоваться использование дополнительных методов, таких как твердофазная экстракция (ТФЭ).

ВАЛИДАЦИЯ

В соответствии с требованиями правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза[1], а также на основе рекомендаций зарубежных руководств FDA[2] и EMA[3] разработанная методика была полностью валидирована в рамках 1–3 валидационных циклов до начала аналитического этапа исследования по параметрам: калибровочная кривая, НПКО, селективность, эффект переноса, правильность и прецизионность внутри каждого валидационного цикла и между циклами, степень извлечения, эффект матрицы и пригодность стандартного образца. Помимо этого, в рамках полной валидации были оценены следующие виды стабильности:

1) краткосрочная (стабильность свежеприготовленных проб);

2) постпрепаративная (стабильность проб в течение не менее 56 ч в условиях хранения при температуре 15 °C);

[1] Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза. Режим доступа: https://docs.cntd.ru/document/456026107/.
[2] Bioanalytical Method Validation. Guidance for Industry. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evolution and Research (CDER). Available at: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/bioanalytical-method-validation-guidance-industry/.
[3] Guideline on bioanalytical method validation. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/bioanalytical-method-validation/.

3) стабильность исходных и рабочих стандартных растворов семаглутида и лираглутида (в течение не более 3 дней в условиях хранения при температуре от -50 °С до -35 °С);

4) стабильность биообразцов в результате прохождения 3 циклов разморозки при комнатной температуре и заморозки при температуре от -50 °С до -35 °С;

5) долгосрочная стабильность семаглутида в биообразцах (первый этап оценки): в течение не менее 3 дней при хранении в температурных диапазонах от -85 °С до -65 °С, от -50 °С до -35 °С и от -25 °С до -15 °С;

6) долгосрочная стабильность семаглутида в биообразцах (второй этап оценки): в течение не менее 66 дней (для дозы семаглутида 0,25 мг) и не менее 76 дней (для дозы семаглутида 0,5 мг) при хранении в температурных диапазонах от -85 °С до -65 °С, от -50 °С до -35 °С и от -25 °С до -15 °С.

При проведении валидации методики количественного определения семаглутида в сыворотке крови было использовано несколько аналитических диапазонов. Была проведена полная валидация методики с аналитическим диапазоном 1,00–200,00 нг/мл. Далее, в связи с необходимостью в корректировке верхнего предела количественного определения была проведена частичная валидация по параметрам «калибровочная кривая, эффект переноса, правильность и прецизионность». Подтвержденный аналитический диапазон составил 1,00–800,00 нг/мл. В рамках данного диапазона проходила аналитическая часть исследования препарата семаглутида в дозе 0,5 мг (для концентрации семаглутида 3,2 мг/мл). Далее, для проведения аналитической части исследования препарата семаглутида в дозе 0,25 мг (для концентрации семаглутида 0,68 мг/мл) потребовалось дополнительно скорректировать аналитический диапазон за счет снижения НПКО методики до 0,50 нг/мл, для того чтобы соответствовать требованиям нормативной документации по следующему критерию: значение НПКО не должно превышать 5% от минимального значения C_{max}. Была проведена частичная валидация по параметрам «калибровочная кривая, НПКО, селективность, правильность и прецизионность».

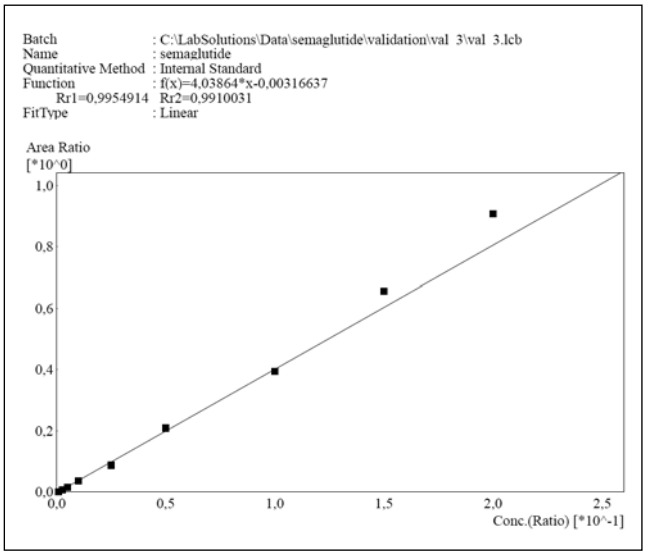
Калибровочные кривые для выбранных диапазонов были построены на основе отношения площадей пиков семаглутида и ВС лираглутида от отношения их концентраций и имели линейный вид. Пример линейного калибровочного графика для 3-го валидационного цикла (аналитический диапазон 1,00–200,00 нг/мл) представлен на *рис. 1*. На *рис. 2* представлены хроматограммы модельных образцов на уровне НПКО.

Оценка селективности методики и эффекта переноса была основана на сравнении значений сигналов анализируемого вещества и ВС на холостых образцах и образцах, приготовленных на уровне НПКО. В ходе изучения селективности проводили анализ проб, приготовленных на основе интактной, гемолизной и гиперлипидемической сыворотки крови. Пригодность стандартного образца определялась дополнительно с использованием проб, не содержащих анализируемое вещество или ВС.

Степень извлечения рассчитывали путем сравнения площадей пиков семаглутида и ВС до и после их экстракции из сыворотки (интактной, гемолизной, гиперлипидемической). Отсутствие влияния биологической матрицы на количественное определение семаглутида и лираглутида было доказано путем сопоставления

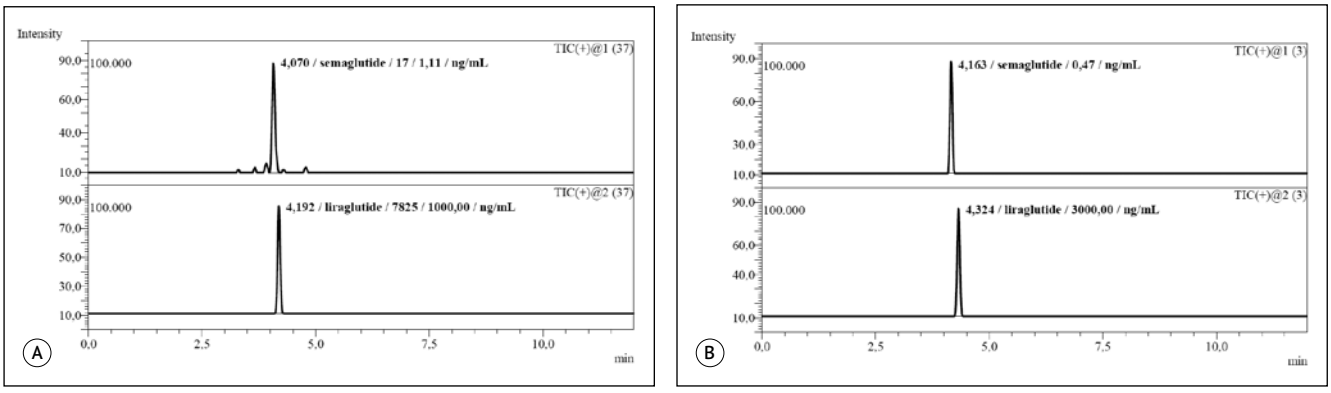
● ***Рисунок 1.*** Калибровочный график 3-го валидационного цикла

● ***Figure 1.*** Calibration curve of the 3rd validation cycle



● ***Рисунок 2.*** Хроматограммы модельных образцов на уровне нижнего предела количественного определения

● ***Figure 2.*** Chromatograms of samples at the LLOQ level



A – образец на уровне 1,00 нг/мл, B – на уровне 0,50 нг/мл

сигнала анализируемого вещества и ВС в пробах, приготовленных с учетом и без учета биологической матрицы (интактной, гемолизной, гиперлипидемической сыворотки крови).

Правильность и прецизионность были определены по результатам анализа пяти образцов для каждого уровня контроля качества и НПКО (образцы LLOQ, L, M1, M2, M3, H) (*табл. 1*) внутри каждого валидационного цикла. Помимо этого, было проведено сравнение полученных результатов оценки правильности и прецизионности между разными валидационными циклами для всех концентраций уровней контроля качества и НПКО, использовавшихся в исследовании. Правильность оценивалась по результатам рассчитанного значения относительной погрешности (E, %), прецизионность – по полученному значению относительного стандартного отклонения (RSD, %).

Результаты оценки всех валидационных параметров, исследуемых в рамках пяти валидационных циклов, соответствовали критериям приемлемости. В *табл. 3* приведены рассчитанные данные, полученные в ходе изучения калибровочной кривой, правильности и прецизионности при проведении полной и частичной валидаций, вместе с соответствующими критериями приемлемости.

ПРИМЕНЕНИЕ РАЗРАБОТАННОЙ МЕТОДИКИ

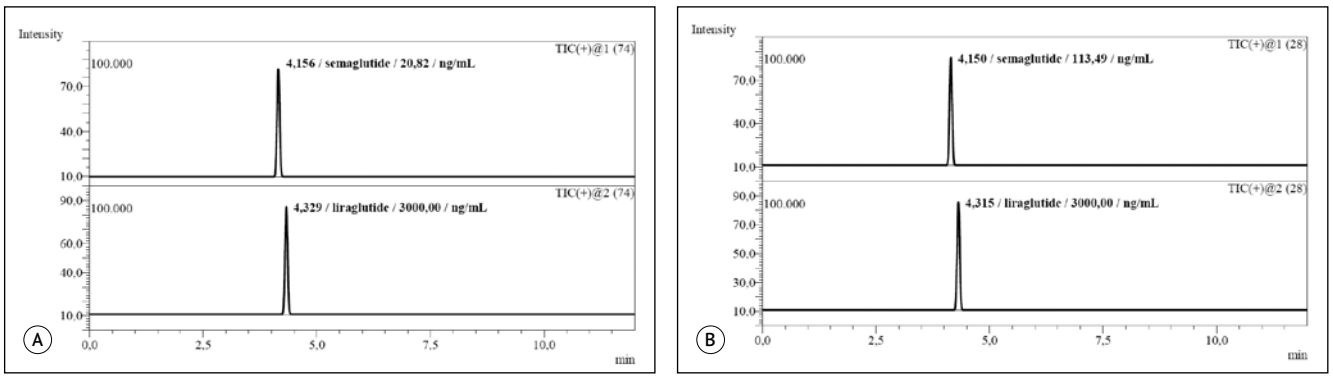
Разработанная и валидированная нами методика была успешно апробирована в двух исследованиях по изучению сравнительной фармакокинетики, биоэквивалентности, безопасности и переносимости препаратов, содержащих семаглутид, – GP40331 и Вегови® в концентрациях 0,68 мг/мл (доза 0,25 мг) и 3,2 мг/мл (доза 0,5 мг) у здоровых добровольцев.

В рамках двух проведенных фармакокинетических исследований было проанализировано более 3 400 образцов от добровольцев. В каждом из фармакокинетических исследований был проведен повторный выборочный анализ 5–10% образцов от добровольцев с целью определения сопоставимости результатов первичного и повторного анализов. Относительная погрешность результатов анализов не превышала 20% не менее чем для 85,29% и 90,44% проб, что соответствует требованиям нормативной документации и подтверждает воспроизводимость результатов. На *рис. 3* приведены хроматограммы анализа образцов сыворотки крови добровольцев, принимавших участие в данных исследованиях, после введения препарата в дозе 0,25 мг и в дозе 0,5 мг соответственно.

Таблица 3. Выборочные результаты проведения полной и частичной валидации
Table 3. Selected results of full and partial validation

Валидационный параметр	Результат оценки параметра при полной валидации	Результат оценки параметра при частичной валидации		Критерий приемлемости
	Аналитический диапазон: 1,00–200,00 нг/мл	Аналитический диапазон: 0,50–200,00 нг/мл	Аналитический диапазон: 1,00–800,00 нг/мл	
Калибровочная кривая	-14,70 % ⩽ E ⩽ 14,11 %	-10,80 % ⩽ E ⩽ 13,14 %	-14,77 % ⩽ E ⩽ 10,80 %	-15,00 % ⩽ E ⩽ 15,00 %; -20,00 % ⩽ E ⩽ 20,00 % (для НПКО)
Правильность внутри цикла	-10,34 % ⩽ E ⩽ 14,10 %	-3,95 % ⩽ E ⩽ 2,80 %	-11,27 % ⩽ E ⩽ 12,60 %	
Правильность между циклами	-6,76 % ⩽ E ⩽ 11,11 %	-10,99 % ⩽ E ⩽ 10,90 %	-10,99 % ⩽ E ⩽ 10,90 %	
Прецизионность внутри цикла	RSD ⩽ 14,92 %	RSD ⩽ 10,36 %	RSD ⩽ 9,88 %	RSD ⩽ 15,00 %; RSD ⩽ 20,00 % (для НПКО)
Прецизионность между циклами	RSD ⩽ 13,42 %	RSD ⩽ 12,39 %	RSD ⩽ 12,39 %	

Рисунок 3. Хроматограммы образцов сыворотки крови добровольцев
Figure 3. Chromatograms of volunteer's blood serum samples



A – спустя 10 ч после введения препарата семаглутида в дозе 0,25 мг, B – спустя 96 ч после введения препарата семаглутида в дозе 0,5 мг

Результаты исследований фармакокинетики препаратов GP40331 и Вегови® в концентрациях 0,68 мг/мл (доза 0,25 мг) и 3,2 мг/мл (доза 0,5 мг) у здоровых добровольцев были опубликованы в отдельной работе [35].

ВЫВОДЫ

В ходе настоящего исследования была разработана и валидирована ВЭЖХ-МС/МС- методика для количественного определения семаглутида в сыворотке крови человека. Валидация методики проводились в соответствии с требованиями нормативной документации по проведению исследований биоэквивалентности, действующими на территории Российской Федерации, а также с учетом международных рекомендаций. Данная методика была успешно применена в двух биоаналитических исследованиях по изучению биоэквивалентности препаратов GP40331 (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия) и Вегови® (Ново Нордиск А/С, Дания) в концентрациях 0,68 мг/мл и 3,2 мг/мл. Методика обеспечивает воспроизводимое количественное определение семаглутида в сыворотке крови и может использоваться для проведения фармакокинетических исследований других препаратов семаглутида.

Поступила / Received 20.08.2024
Поступила после рецензирования / Revised 15.09.2024
Принята в печать / Accepted 15.09.2024

Список литературы / References

1. Gregg E, Buckley J, Ali MK, Davies J, Flood D, Mehta R et al. Improving health outcomes of people with diabetes mellitus: global target setting to reduce the burden of diabetes mellitus by 2030. *Lancet*. 2023;401(10384):1302–1312. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00001-6.
2. Викулова ОК, Дедов ИИ, Шестакова МВ, 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.
Vikulova OK, Dedov II, Shestakova MV, 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.
3. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Галстян ГР. Распространенность сахарного диабета 2-го 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.
4. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Шамхалова МШ, Сухарева ОЮ, Галстян ГР и др. *Сахарный диабет 2-го типа у взрослых: клинические рекомендации*. М.; 2018. 228 с. Режим доступа: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/saharnyy_diabet_2_tipa_u_vzroslyh.pdf.
5. Шестакова МВ, Шестакова ЕА, Скляник ИА, Стафеев ЮС. Ожирение и сахарный диабет-всегда ли вместе? *Терапевтический архив*. 2022;94(10):1131–1135. https://doi.org/10.26442/00403660.2022.10.201880.
Shestakova MV, Shestakova EA, Sklyanik IA, Stafeev IuS. Obesity and diabetes – are they always together? *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(10):1131–1135. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/00403660.2022.10.201880.
6. Nauck MA, Wefers J, Meier JJ. Treatment of type 2 diabetes: challenges, hopes, and anticipated successes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(8):525–544. https://doi.org/10.1016/ S2213-8587(21)00113-3.
7. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;74(10):e177–e232. https://doi.org/10.1016/jjacc.2019.03.010.
8. Шестакова МВ, Шамхалова МШ, Галстян ГР, Руяткина ЛА, Суплотова ЛА. Пероральный семаглутид – новая инновационная опция в терапии сахарного диабета 2-го типа. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):273–281. https://doi.org/10.14341/DM12790.
Shestakova MV, Shamkhalova MSh, Galsyan GR, Ruyankina LA, Suplotova LA. Oral semaglutide: the innovation in type 2 diabetes management. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):273–281. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/DM12790.
9. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2019;22(1S1):1–144. https://doi.org/10.14341/DM20191S1.
"Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus" edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 9th edition. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(1S1):1–144. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/DM20191S1.
10. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D et al. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes – 2023. *Diabetes Care*. 2023;46(1 Suppl.):S140–S157. https://doi.org/10.2337/dc23-S009.
11. Кобалава ЖД, Кохан ЕВ. Семаглутид в терапии сахарного диабета 2-го типа: доказательная база, кардиопротективные механизмы и клинические рекомендации. *Кардиология*. 2020;60(9):122–133. https://doi.org/10.18087/cardio.2020.9.n1274.
Kobalava ZhD, Kokhan EV. Semaglutide for the Management of type 2 Diabetes: Clinical Evidence, Cardioprotective Effects, and Guidelines. *Kardiologiya*. 2020;60(9):122–133. (In Russ.) https://doi.org/10.18087/cardio.2020.9.n1274.
12. Карпов ЮА, Старостина ЕГ. Семаглутид (Оземпик) с точки зрения эндокринолога и кардиолога: возможности аналогов глюкагоноподобного пептида-1 далеко не исчерпаны. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2019;(4):3–17. Режим доступа: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/cardio/ac_4_2019_03.pdf.
Karpov YuA, Starostina EG. Semaglutide (Ozempic) from the point of view of endocrinologist and cardiologist: the possibilities of glucagon-like peptide-1 analogues are far from exhausted. *Atmosphere. Cardiology News*. 2019;(4):3–17. (In Russ.) Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/cardio/ac_4_2019_03.pdf.
13. Jain AB, Kanters S, Khurana R, Kissock J, Severin N, Stafford SG. Real-world effectiveness analysis of switching from liraglutide or dulaglutide to semaglutide in patients with type 2 diabetes mellitus: the retrospective REALISE-DM study. *Diabetes Ther*. 2021;12(2):527–536. https://doi.org/10.1007/s13300-020-00984-x.
14. Lau DC, Batterham RL, le Roux CW. Pharmacological profile of once-weekly injectable semaglutide for chronic weight management. *Exp Rev Clin Pharmacol*. 2022;15(3):251–268. https://doi.org/10.1080/17512433.2022.2070473.
15. Mahapatra MK, Karuppasamy M, Sahoo BM. Therapeutic potential of semaglutide, a newer GLP-1 receptor agonist, in abating obesity, non-alcoholic steatohepatitis and neurodegenerative diseases: A narrative review. *Pharm Res*. 2022;39(6):1233–1248. https://doi.org/10.1007/s11095-022-03302-1.
16. Wang ZJ, Li XR, Chai SF, Li WR, Li S, Hou M et al. Semaglutide ameliorates cognition and glucose metabolism dysfunction in the 3xTg mouse model of Alzheimer's disease via the GLP-1R/SIRT1/GLUT4 pathway. *Neuropharmacology*. 2023;240:109716. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2023.109716.
17. Atri A, Feldman HH, Hansen CT, Honore JB, Johannsen P, Knop FK et al. Evoke and evoke+: design of two large-scale, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies evaluating the neuroprotective effects of semaglutide in early Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2022;18:e062415. https://doi.org/10.1002/alz.062415.
18. Scheltens P, Atri A, Feldman H, Hansson O, Knop F, Sano M et al. Baseline Characteristics from Evoke and Evoke+: Two Phase 3 Randomized Placebo-controlled Trials of Oral Semaglutide in Patients with Early Alzheimer's Disease (P11-9.013). *Neurology*. 2024;102(1):3350. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000205079.
19. Tzoulis P, Baldeweg SE. Semaglutide for weight loss: unanswered questions. *Front Endocrinol*. 2024;15:1382814. https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1382814.

20. Аметов АС, Шохин ИЕ, Рогожина ЕА, Бодрова ТГ, Невретдинова МЕ, Белый ПА и др. Сравнительный анализ физико-химических свойств, биоэквивалентности, безопасности и переносимости отечественного семаглутида. *Фармация и фармакология*. 2023;11(4):324–346. https://doi.org/10.19163/2307-9266-2023-11-4-324-346.
Ametov AS, Shokhin IE, Rogozhina EA, Bodrova TG, Nevretdinova ME, Bely PA et al. Comparative analysis of physicochemical properties, bioequivalence, safety and tolerability of the first domestic semaglutide. *Farmatsiya i Farmakologiya*. 2023;11(4):324–346. (In Russ.) https://doi.org/10.19163/2307-9266-2023-11-4-324-346.
21. Wang L, Ding J, Zhu C, Guo B, Yang W, He W et al. Semaglutide attenuates seizure severity and ameliorates cognitive dysfunction by blocking the NLR family pyrin domain containing 3 inflammasome in pentylenetetrazole-kindled mice. *Int J Mol Med*. 2021;48(6):1–15. https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.5052.
22. Schneider EL, Hangasky JA, Fernandez RDV, Ashley GW, Santi DV. The limitation of lipidation: conversion of semaglutide from once-weekly to once-monthly dosing. *bioRxiv*. 2024. https://doi.org/10.1101/2024.08.10.607458.
23. 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.
Arefeva AN, Banko VV, Sadovskikh MO, Noskov SM. Pharmacokinetics of first semaglutide 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.
24. Oh HS, Choi M, Lee TS, An Y, Park EJ, Kim TH et al. Pharmacokinetics and brain distribution of the therapeutic peptide liraglutide by a novel LC–MS/MS analysis. *J Anal Sci Technol*. 2023;14(1):19. https://doi.org/10.1186/s40543-023-00382-5.
25. Liu D, Gu J, Shao W, Pang J, Qian X, Jin T. Comparison of beneficial metabolic effects of liraglutide and semaglutide in male C57BL/6J mice. *Can J Diabetes*. 2022;46(3):216–224. https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2021.08.012.
26. Petralli G, Raggi F, Zoppo AD, Rovera C, Salvati A, Brunetto MR, Solini A. Response to semaglutide of non-drinker subjects with type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2024;16(1):103. https://doi.org/10.1186/s13098-024-01344-6.
27. Аметов АС, Шохин ИЕ, Рогожина ЕА, Бодрова ТГ, Невретдинова МЕ, Белый ПА и др. Российская разработка для лекарственной независимости в эндокринологии: сравнительный анализ биоэквивалентности, безопасности и переносимости первого отечественного лираглутида. *Фармация и фармакология*. 2023;11(3):255–276. https://doi.org/10.19163/2307-9266-2023-11-3-255-276.
Ametov AS, Shokhin IE, Rogozhina EA, Bodrova TG, Nevretdinova ME, Bely PA et al. Russian development for drug independence in endocrinology: comparative analysis of bioequivalence, safety and tolerability of the first domestic liraglutide. *Farmatsiya i Farmakologiya*. 2023;11(3):255–276. (In Russ.) https://doi.org/10.19163/2307-9266-2023-11-3-255-276.
28. Ahmed A, Zafar SB, Zafar SHA, Gondal A. Development of reverse phase ultra-high performance liquid chromatography for the identification of semaglutide. *Pakistan J Sci*. 2024;76(2):328–334. https://doi.org/10.57041/pjs.v76i02.1162.
29. Vollmer AC, Wagmann L, Weber AA, Meyer MR. Simultaneous analysis of antihyperglycemic small molecule drugs and peptide drugs by means of dual liquid chromatography high-resolution mass spectrometry. *Clin Chem Lab Med*. 2023;61(7):1300–1308. https://doi.org/10.1515/cclm-2022-1316.
30. Pinho AR, Fortuna A, Falcão A, Santos AC, Seiça R, Estevens C et al. Comparison of ELISA and HPLC-MS methods for the determination of exenatide in biological and biotechnology-based formulation matrices. *J Pharm Anal*. 2019;9(3):143–155. https://doi.org/10.1016/j.jpha.2019.02.001.
31. John H, Walden M, Schäfer S, Genz S, Forssmann WG. Analytical procedures for quantification of peptides in pharmaceutical research by liquid chromatography–mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem*. 2004;378(4):883–897. https://doi.org/10.1007/s00216-003-2298-y.
32. Lee TS, Park EJ, Choi M, Oh HS, An Y, Kim T et al. Novel LC-MS/MS analysis of the GLP-1 analog semaglutide with its application to pharmacokinetics and brain distribution studies in rats. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2023;1221:123688. https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2023.123688.
33. Dong S, Gu Y, Wei G, Si D, Liu C. Determination of liraglutide in rat plasma by a selective liquid chromatography-tandem mass spectrometry method: Application to a pharmacokinetics study. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2018;1091:29–35. https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2018.05.020.
34. Arbouche N, Blanchot A, Raul JS, Kintz P. Semaglutide and health risk: Development and validation of a LC-HRMS method for testing semaglutide in whole blood and application to real cases. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2024;1242:124187. https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2024.124187.
35. Носков СМ, Арефьева АН, Банко ВВ, Радаева КС, Гефен МЛ, Арчакова ОА и др. Препарат семаглутида для лечения ожирения: результаты двух открытых рандомизированных исследований фармакокинетики. *Медицинский совет*. 2024;18(16):8–14. https://doi.org/10.21518/ms2024-346.
Noskov SM, Arefeva AN, Banko VV, Radaeva KS, Gefen ML, Archakova OA et al. Semaglutide for the treatment of obesity: results of two open randomized pharmacokinetic studies. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(16):8–14. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-346.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **П.К. Карнакова, О.А. Арчакова, И.Е. Макаренко, Т.Н. Комаров, И.Е. Шохин**
Написание текста – **П.К. Карнакова, Е.С. Ветрова**
Разработка методики – **П.К. Карнакова, О.А. Арчакова, Т.Н. Комаров**
Валидационный и аналитическая часть исследования – **П.К. Карнакова, Е.С. Ветрова, П.А. Карпова, А.Е. Князева, О.А. Арчакова, Т.Н. Комаров**
Организационная часть биоаналитического исследования – **Макаренко И.Е., О.А. Арчакова, А.Н. Арефьева, В.В. Банко, Т.Н. Комаров, И.Е. Шохин**
Обсуждение результатов – **И.Е. Макаренко, О.А. Арчакова, Н.С. Багаева, Т.Н. Комаров, И.Е. Шохин**
Сбор и обработка материала – **П.К. Карнакова, Е.С. Ветрова**
Обзор литературы – **П.К. Карнакова, Е.С. Ветрова**
Редактирование – **П.К. Карнакова, А.Н. Арефьева, В.В. Банко, Т.Н. Комаров, И.Е. Шохин**
Утверждение окончательного варианта статьи – **А.Н. Арефьева, В.В. Банко, И.Е. Макаренко, Т.Н. Комаров, И.Е. Шохин**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Polina K. Karnakova, Olga A. Archakova, Igor E. Makarenko, Timofey N. Komarov, Igor E. Shokhin**
Text development – **Polina K. Karnakova, Evgeniya S. Vetrova**
Method development – **Polina K. Karnakova, Olga A. Archakova, Timofey N. Komarov**
Validation and analytical part of the study – **Polina K. Karnakova, Evgeniya S. Vetrova, Polina A. Karpova, Alina E. Knyazeva, Olga A. Archakova, Timofey N. Komarov**
Organizational part of the bioanalytical research – **Igor E. Makarenko, Olga A. Archakova, Anna N. Arefeva, Veniamin V. Banko, Timofey N. Komarov, Igor E. Shokhin**
Discussion of results – **Igor E. Makarenko, Olga A. Archakova, Natalia S. Bagaeva, Timofey N. Komarov, Igor E. Shokhin**
Collection and processing of materials – **Polina K. Karnakova, Evgeniya S. Vetrova**
Literature review – **Polina K. Karnakova, Evgeniya S. Vetrova**
Editing – **Polina K. Karnakova, Anna N. Arefeva, Veniamin V. Banko, Timofey N. Komarova, Igor E. Shokhin**
Approval of the final version of the article – **Anna N. Arefeva, Veniamin V. Banko, Igor E. Makarenko, Timofey N. Komarov, Igor E. Shokhin**

Информация об авторах:

Карнакова Полина Константиновна, и.о. старшего химика-аналитика лаборатории биоаналитических исследований исследовательского центра, ООО «Центр фармацевтической аналитики»; 117149, Россия, Москва, Симферопольский бульвар, д. 8; https://orcid.org/0000-0002-7518-0777; p.karnakova@cpha.ru

Ветрова Евгения Сергеевна, химик-аналитик лаборатории биоаналитических исследований исследовательского центра, ООО «Центр фармацевтической аналитики»; 117149, Россия, Москва, Симферопольский бульвар, д. 8; https://orcid.org/0000-0003-2219-5964; e.vetrova@cpha.ru

Карпова Полина Андреевна, химик-аналитик лаборатории биоаналитических исследований исследовательского центра, ООО «Центр фармацевтической аналитики»; 117149, Россия, Москва, Симферопольский бульвар, д. 8; https://orcid.org/0000-0001-6777-5976; p.karpova@cpha.ru

Князева Алина Евгеньевна, младший химик-аналитик лаборатории биоаналитических исследований исследовательского центра, ООО «Центр фармацевтической аналитики»; 117149, Россия, Москва, Симферопольский бульвар, д. 8; https://orcid.org/0009-0009-1985-6590; a.knyazeva@cpha.ru

Арчакова Ольга Александровна, заведующая лабораторией биоаналитических исследований исследовательского центра, ООО «Центр фармацевтической аналитики»; 117149, Россия, Москва, Симферопольский бульвар, д. 8; https://orcid.org/0000-0001-6621-1060; o.archakova@cpha.ru

Багаева Наталья Сергеевна, руководитель отдела биостатистики исследовательского центра, ООО «Центр фармацевтической аналитики»; 117149, Россия, Москва, Симферопольский бульвар, д. 8; https://orcid.org/0000-0001-7496-8186; n.bagaeva@cpha.ru

Арефьева Анна Николаевна, медицинский научный советник, ЗАО «Фарм-Холдинг»; 198515, Россия, Санкт-Петербург, поселок Стрельна, ул. Связи, д. 34а; https://orcid.org/0000-0003-3178-3581; Anna.Arefeva@geropharm.com

Банко Вениамин Валерьевич, младший медицинский научный советник, ЗАО «Фарм-Холдинг»; 198515, Россия, Санкт-Петербург, поселок Стрельна, ул. Связи, д. 34а; https://orcid.org/0000-0002-4738-1969; Veniamin.Banko@geropharm.com

Макаренко Игорь Евгеньевич, к.м.н., руководитель медицинского департамента, ЗАО «Фарм-Холдинг»; 198515, Россия, Санкт-Петербург, поселок Стрельна, ул. Связи, д. 34а; https://orcid.org/0000-0003-2308-0608; Igor.Makarenko@geropharm.com

Комаров Тимофей Николаевич, к.фарм.н., директор исследовательского центра, ООО «Центр фармацевтической аналитики»; 117149, Россия, Москва, Симферопольский бульвар, д. 8; доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14а; начальник отдела фармацевтических технологий НОРЦ «Фармация», Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; https://orcid.org/0000-0001-8354-7877; t.komarov@cpha.ru

Шохин Игорь Евгеньевич, д.фарм.н., генеральный директор, ООО «Центр фармацевтической аналитики»; 117149, Россия, Москва, Симферопольский бульвар, д. 8; https://orcid.org/0000-0002-1185-8630; i.shohin@cpha.ru

Information about the authors:

Polina K. Karnakova, Acting Senior Analytical Chemist at the Bioanalytical Research Laboratory of the Research Center, LLC "Center of Pharmaceutical Analytics"; 8, Simferopolsky Boulevard, Moscow, 117149, Russia; https://orcid.org/0000-0002-7518-0777; p.karnakova@cpha.ru

Evgeniya S. Vetrova, Analytical Chemist at the Bioanalytical Research Laboratory of the Research Center, LLC "Center of Pharmaceutical Analytics"; 8, Simferopolsky Boulevard, Moscow, 117149, Russia; https://orcid.org/0000-0003-2219-5964; e.vetrova@cpha.ru

Polina A. Karpova, Analytical Chemist at the Bioanalytical Research Laboratory of the Research Center, LLC "Center of Pharmaceutical Analytics"; 8, Simferopolsky Boulevard, Moscow, 117149, Russia; https://orcid.org/0000-0001-6777-5976; p.karpova@cpha.ru

Alina E. Knyazeva, Junior Analytical Chemist at the Bioanalytical Research Laboratory of the Research Center, LLC "Center of Pharmaceutical Analytics"; 8, Simferopolsky Boulevard, Moscow, 117149, Russia; https://orcid.org/0009-0009-1985-6590; a.knyazeva@cpha.ru

Olga A. Archakova, Head of the Bioanalytical Research Laboratory, LLC "Center of Pharmaceutical Analytics"; 8, Simferopolsky Boulevard, Moscow, 117149, Russia; https://orcid.org/0000-0001-6621-1060; o.archakova@cpha.ru

Natalia S. Bagaeva, Head of the Biostatistics Department at the Research Center, LLC "Center of Pharmaceutical Analytics"; 8, Simferopolsky Boulevard, Moscow, 117149, Russia; https://orcid.org/0000-0001-7496-8186; n.bagaeva@cpha.ru

Anna N. Arefeva, Medical Advisor, CJSC "Pharm Holding"; 34a, Svyazi St., Strelna Settlement, St Petersburg, 198515, Russia; https://orcid.org/0000-0003-3178-3581; Anna.Arefeva@geropharm.com

Veniamin V. Banko, Junior Medical Advisor, CJSC "Pharm Holding"; 34a, Svyazi St., Strelna Settlement, St Petersburg, 198515, Russia; https://orcid.org/0000-0002-4738-1969; Veniamin.Banko@geropharm.com

Igor E. Makarenko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Medical Department, CJSC "Pharm Holding"; 34a, Svyazi St., Strelna Settlement, St Petersburg, 198515, Russia; https://orcid.org/0000-0003-2308-0608; Igor.Makarenko@geropharm.com

Timofey N. Komarov, Cand. Sci. (Pharm.), Director of the Research Center, LLC "Center of Pharmaceutical Analytics"; 8, Simferopolsky Boulevard, Moscow, 117149, Russia; Associate Professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, St Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University; 14a, Professor Popov St., St Petersburg, 197022, Russia; Head of the Department of Pharmaceutical Technologies of the Scientific and Educational Resource Centre "Pharmacy", Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; https://orcid.org/0000-0001-8354-7877; t.komarov@cpha.ru

Igor E. Shohin, Dr. Sci. (Pharm.), Chief Executive Officer, LLC "Center of Pharmaceutical Analytics"; 8, Simferopolsky Boulevard, Moscow, 117149, Russia; https://orcid.org/0000-0002-1185-8630; i.shohin@cpha.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-325

Оригинальная статья / Original article

Особенности изменений неспецифических факторов иммунологической реактивности при ожирении

Т.С. Душина✉, https://orcid.org/0000-0002-6329-593X, dr.dushina@mail.ru
С.Н. Суплотов, https://orcid.org/0000-0002-1736-4084, suplotovs@bk.ru
С.М. Кляшев, https://orcid.org/0000-0001-7739-3859, tsma.ks@yandex.ru
Л.А. Суплотова, https://orcid.org/0000-0001-9253-8075, suplotovala@mail.ru
Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

Резюме

Введение. Изучение патогенетических факторов ожирения является актуальной задачей современной медицины. Формирование ожирения характеризуется изменением активности механизмов врожденного иммунитета. При этом значения лабораторных показателей, их характеризующих, часто находятся в рамках действующих границ референсных значений. Это затрудняет патогенетическую оценку механизмов неспецифической иммунологической реактивности при ожирении и определяет необходимость дальнейшего изучения особенностей факторов неспецифической иммунной защиты при данной патологии.

Цель. Выявить особенности изменений клеточных и гуморальных факторов неспецифической иммунологической реактивности при ожирении.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое поперечное одномоментное контролируемое исследование с участием 118 человек, из них 87 составляли пациенты с ожирением (ИМТ 37,2 [34,1; 42,05] кг/м^2), 31 человек имел нормальную массу тела (ИМТ 21,9 [20,2; 23,5] кг/м^2) и входил в группу контроля. Всем пациентам проводилось исследование липидного профиля (общий холестерин, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды высокой плотности, липопротеиды очень низкой плотности, триглицериды), углеводного обмена (глюкоза, инсулин, гликированный гемоглобин), С-реактивного белка, показателей клеточных и гуморальных факторов неспецифического иммунитета (лейкограмма, цитокиновый профиль, С3 и С4 компоненты комплемента).

Результаты. Выявлено увеличение общего количества лейкоцитов, за счет нейтрофильных гранулоцитов на фоне диспропорции между процентным и абсолютным значением количества лимфоцитов и моноцитов, повышение концентрации С3 и С4 компонентов комплемента, С-реактивного белка, а также уровня IL-6, что подтверждает наличие вялотекущего хронического воспаления у больных с ожирением. Выявлены статистически значимые корреляции иммунологических параметров с антропометрическими данными, показателями углеводного и липидного обмена.

Заключение. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что при ожирении происходит активация клеточных и гуморальных механизмов неспецифической иммунной защиты, участвующих в формировании воспалительного процесса. Подтверждением наличия скрытого воспалительного процесса при ожирении является повышение уровня содержания лейкоцитов и отдельных их клеточных форм, С-реактивного белка, С3 и С4 компонентов комплемента, IL-6. Особенностью изменений является наличие колебаний значений исследуемых показателей в рамках действующих границ референсных значений лабораторных показателей, что и обусловливает сложность своевременной диагностики хронического воспаления при ожирении.

Ключевые слова: ожирение, воспаление, лейкограмма, цитокины, С-реактивный белок, С3 и С4 компоненты комплемента, IL-6, IL-10

Для цитирования: Душина ТС, Суплотов СН, Кляшев СМ, Суплотова ЛА. Особенности изменений неспецифических факторов иммунологической реактивности при ожирении. *Медицинский совет*. 2024;18(16):257–264. https://doi.org/10.21518/ms2024-325.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of changes in nonspecific factors of immunological reactivity in obesity

Tatyana S. Dushina✉, https://orcid.org/0000-0002-6329-593X, dr.dushina@mail.ru
Sergey N. Suplotov, https://orcid.org/0000-0002-1736-4084, suplotovs@bk.ru
Sergey M. Klyashev, https://orcid.org/0000-0001-7739-3859, tsma.ks@yandex.ru
Lyudmila A. Suplotova, https://orcid.org/0000-0001-9253-8075, suplotovala@mail.ru
Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

Abstract

Introduction. The study of pathogenetic factors of obesity is an urgent task of modern medicine. The formation of obesity is characterized by changes in the activity of individual mechanisms of innate immunity. At the same time, the values of laboratory indicators that characterize them are often within the current boundaries of the reference values of laboratory indicators of the immunity

© Душина ТС, Суплотов СН, Кляшев СМ, Суплотова ЛА, 2024

of a healthy person. This complicates the pathogenetic assessment of the mechanisms of nonspecific immunological reactivity in obesity and determines the need for further study of the characteristics of nonspecific immune defense factors in this pathology.
Aim. To identify the features of changes in cellular and humoral factors of nonspecific immunological reactivity in obesity.
Materials and methods. A single-center cross-sectional, one-time controlled study was conducted with the participation of 118 people, of which 87 people were obese patients (BMI 37.2 [34.1; 42.05] kg/m^2), 31 people had normal body weight (BMI 21.9 [20.2; 23.5] kg/m^2) and were included in the control group. All patients underwent a study of lipid profile (total cholesterol, high-density lipoproteins, low-density lipoproteins, very low-density lipoproteins, triglycerides), carbohydrate metabolism (glucose, insulin, glycated hemoglobin), C-reactive protein, indicators of cellular and humoral factors of nonspecific immunity (leukogram, cytokine profile, C3-C4 complement components).
Results. An increase in the total number of leukocytes was revealed, due to neutrophil granulocytes against the background of the development of a disproportion between the percentage and absolute value of the number of lymphocytes and monocytes, the concentration of C3 and C4 complement components, C-reactive protein, as well as an increase in the level of IL-6, which confirms the presence of low-grade chronic inflammation in obese patients. Statistically significant correlations of immunological parameters with anthropometric data, indicators of carbohydrate and lipid metabolism were revealed.
Conclusion. The results of the study indicate that obesity causes activation of certain cellular and humoral mechanisms of nonspecific immune defense involved in the formation of the inflammatory process. Confirmation of the presence of a latent inflammatory process in obesity is an increase in the level of leukocytes and their individual cellular forms, C-reactive protein, C3 and C4 complement components, IL-6. A feature of the changes is the presence of fluctuations in the values of the studied indicators within the current boundaries of the reference values of laboratory indicators, which makes it difficult to timely diagnose chronic inflammation in obesity.

Keywords: obesity, inflammation, leukogram, cytokines, C-reactive protein, C3 and C4 complement components, IL-6, IL-10

For citation: Dushina TS, Suplotov SN, Klyashev SM, Suplotova LA. Features of changes in nonspecific factors of immunological reactivity in obesity. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(16):257–264. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-325.

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

ВВЕДЕНИЕ

Мы живем в эпоху эпидемии ожирения. По данным ВОЗ, за последние 40 лет количество людей с ожирением возросло практически в 3 раза [1]. На сегодняшний день проблема ожирения затрагивает не только экономически развитые страны, но и страны с низким и средним уровнем дохода [1]. По прогнозам Всемирной федерации ожирения, к 2030 г. ожирением будет страдать 1 млрд человек во всем мире, в частности, каждая 5-я женщина и каждый 7-й мужчина[1]. Становится очевидным, что в целях предотвращения катастрофы необходимо всестороннее изучение механизмов, лежащих в основе патологии.

В последнее время активно обсуждается вопрос о роли механизмов врожденного иммунитета в развитии воспалительного процесса жировой ткани. Многие исследователи считают, что воспаление при ожирении имеет характер хронического и не сопровождается выраженными изменениями клинико-лабораторных показателей, что и определяет скрытый характер его течения.

Первые сообщения о воспалительном происхождении ожирения появились в начале 1990-х гг., когда G.S. Hotamisligil со своей исследовательской группой обнаружили, что адипоциты грызунов синтезируют TNF-α (англ. Tumor Necrosis Factor Alpha, фактор некроза опухоли альфа) – цитокин, обладающий провоспалительным действием [2]. Данное открытие стало первым связующим звеном между ожирением и воспалением. Позднее было продемонстрировано, что в жировой ткани лиц, страдающих ожирением, уровень провоспалительных цитокинов, таких как TNF-α и IL-6, выше, чем в жировой ткани у лиц с нормальной массой тела, и что эти изменения могут приводить к инсулинорезистентности. Эти данные положили начало новым направлениям исследований иммунной регуляции метаболических процессов [3, 4]. На сегодняшний день связь между хроническим воспалением низкой интенсивности и ожирением была продемонстрирована в нескольких исследованиях [5, 6].

Хроническое воспаление низкого уровня, наблюдаемое при ожирении, связано с изменениями в жировой ткани, особенно в белой жировой ткани [7]. Как известно, белая жировая ткань является основным депо накопления жира, а также крупнейшим эндокринным и иммунным органом, который способен системно секретировать адипокины и цитокины [8]. Повышение веса сопровождается гиперплазией и гипертрофией белой жировой ткани [9]. Гиперплазия адипоцитов представляет собой здоровое развитие жировой ткани, обусловленное пролиферацией и дифференцировкой преадипоцитов, тогда как гипертрофия адипоцитов представляет собой патологическое расширение существующих адипоцитов, сопровождающееся повышенной метаболической потребностью, что в условиях снижения доступности кислорода приводит к развитию гипоксического стресса, активации «дистресс-ассоциированных молекулярных паттернов», формированию некротических структур, увеличению количества и активации иммунных клеток, включая макрофаги, нейтрофилы и Т-хелперные клетки. Происходит фенотипическое изменение гипертрофических адипоцитов и резидентных иммунных клеток белой жировой ткани с противовоспалительного на провоспалительный фенотип. Данные изменения характеризуются выработкой большого числа цитокинов, действующих как локально, нарушая нормальную функцию самой жировой ткани, так и системно, вызывая

[1] World Obesity Atlas 2022. Available at: https://www.worldobesityday.org/assets/downloads/World_Obesity_Atlas_2022_WEB.pdf.

нарушения функций отдаленных органов и периферическую резистентность к инсулину [10, 11].

Системный воспалительный профиль у людей и животных с ожирением активно изучается и в настоящее время выделяют несколько специфических медиаторов воспаления, в частности IL-6, IL-1β, С-реактивный белок (СРБ), TNF-α, MCP-1 (*англ.* Monocyte Chemoattractant Protein-1, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1), IL-13 и IL-4 [5, 12]. Макрофаги жировой ткани играют ключевую роль в развитии как местного, так и системного воспаления, а также модулируют метаболические особенности, такие как резистентность к инсулину [13]. С этой точки зрения жировую ткань можно считать иммунным и секреторным органом, а ожирение – воспалительным иммунным заболеванием [14].

В целом вопрос о роли механизмов иммунологической реактивности в развитии хронического воспаления жировой ткани низкой интенсивности (метавоспаление, системное воспаление, низкоуровневое воспаление) является недостаточно изученным, что определяет необходимость проведения дальнейших исследований в этой области.

Цель – выявить особенности изменений клеточных и гуморальных факторов неспецифической иммунологической реактивности при ожирении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое поперечное одномоментное контролируемое исследование на базе Университетской многопрофильной клиники ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень, Россия. В исследовании приняли участие 118 молодых людей (возраст от 18 до 44 лет), из них 87 составляли пациенты с ожирением (ИМТ 37,2 [34,1; 42,05] кг/м^2), 31 человек имел нормальную массу тела (ИМТ 21,9 [20,2; 23,5] кг/м^2) и входил в группу контроля. При наборе пациентов исследовательская команда руководствовалась следующими критериями отбора:

Критерии включения для пациентов с ожирением: возраст от 18 до 44 лет, подписание информированного согласия, стабильная масса тела (изменение менее 10% массы тела за 3 мес. до исследования), отсутствие соматической патологии.

Критерии включения для лиц группы контроля: возраст от 18 до 44 лет, подписание информированного согласия, нормальная масса тела (ИМТ 18,5–24,9 кг/м^2), отсутствие соматической патологии.

Критерии невключения для обеих групп: возраст до 18 лет и старше 44 лет, обострение хронических соматических заболеваний, острые воспалительные заболевания за последний мес., применение препаратов, влияющих на микробный состав и моторику кишечника, за последние 3 мес., вакцинация за последние 6 мес., травмы / оперативные вмешательства за последние 6 мес., злоупотребление алкоголем (потребление в нед. более 70 г этанола у женщин или 140 г этанола у мужчин), беременность / лактация.

Каждому участнику исследования предоставлялась для заполнения анкета, в которую входили вопросы, касающиеся особенностей образа жизни, питания, течения раннего детского периода и периода ожирения. Всем участникам исследования проводилось измерение веса, роста, окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ), уровня артериального давления (АД).

Забор крови для анализов проводился из локтевой вены в период с 7.00 до 9.00 после ночного периода голодания, составляющего не менее 8 ч. Накануне исследования были исключены повышенные психоэмоциональные и физические нагрузки, прием алкоголя, за час до исследования – курение.

Лабораторная составляющая включала в себя исследование показателей углеводного и липидного обмена, цитокинового профиля, иммунного статуса. На биохимическом анализаторе BS-380 Mindray (Китай) в крови проводилось исследование содержания глюкозы, общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой (ЛПВП), низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП). Уровень гликированного гемоглобина определяли с использованием реагента EKF-diagnostic GmbH (Германия) на анализаторе Quo-Lab Analyser System (Германия). Уровень инсулина определяли с использованием набора реактивов для ИФА фирмы ЗАО «ДРГ Техсистемс» (Россия). Всем исследуемым проводился расчет индекса инсулинорезистентности HOMA-IR (*англ.* HOmeostatic Model Assessment for Insulin Resistance), по формуле:

HOMA-IR = Глюкоза [ммоль/л] × Инсулин [мкЕд/мл] ÷ 22,5.

Уровень высокочувствительного СРБ в сыворотке крови определяли с использованием тест-системы «СРБ-ИФА-БЕСТ высокочувствительный» (г. Новосибирск, Россия) на микропланшетном анализаторе Sunrise Bio-Rad TECAN (Австрия).

Оценка цитокинового профиля крови проводилась на основе исследования концентрации IL-4 (референсные значения 0–4 пг/мл), IL-6 (референсные значения 0–10 пг/мл), IL-8 (референсные значения 0–10 пг/мл), IL-10 (референсные значения 0–31 пг/мл), гамма-интерферона (референсные значения 0–20 пг/мл), (ИФА-БЕСТ, Россия), TNF-α (референсные значения 0–6 пг/мл), («Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ», Россия), MCP-1 (референсные значения 74–760 пг/мл) (MCP-1-ИФА-БЕСТ (ИФА Вектор-БЕСТ, Россия), которые определяли с помощью микропланшетного анализатора Sunrise Bio-Rad TECAN (Австрия). Исследования выполнены на базе клинико-биохимической лаборатории Университетской многопрофильной клиники ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России (зав. лабораторией – к.м.н. Н.Ю. Южакова).

Исследование клеточного звена и гуморальных факторов неспецифического иммунного ответа осуществлялось с использованием гематологического анализатора Mindray BC-6800 (Китай) и проточного цитофлуориметра Citomics FC500 производства Beckman Coulter (США). В крови определялись показатели лейкограммы (общее количество лейкоцитов, процентное и абсолютное содержание их клеточных форм), функциональной активности нейтрофилов и моноцитов (фагоцитарная активность спонтанная и индуцированная), содержание NK-клеток (*англ.* Natural killer, естественные киллеры) крови, С3 и С4 компонента комплемента. Исследование данных

показателей осуществлялось в независимой клинико-диагностической лаборатории INVITRO[2].

Настоящее исследование было проведено в соответствии с протоколом №113, одобренным Комитетом по этике при ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13 марта 2023 г.

Для статистических расчетов был использован пакет прикладных программ Microsoft Excel 2010, IBM SPSS Statistics 26.0. Количественные переменные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q25; Q75]) с использованием критериев Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса. Для оценки и выявления связей между переменными применяли метод ранговой корреляции Спирмена. При множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони. Результаты оценивались как статистически значимые при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с ожирением в сравнении с контрольной группой были выявлены определенные изменения показателей неспецифической реактивности. В частности, по данным лейкограммы наблюдалось повышение числа лейкоцитов, преимущественно за счет более высокого уровня нейтрофилов как в абсолютном, так и в процентном отношении (*табл. 1*). Недавно стало известно, что нейтрофилы являются первыми клетками врожденного иммунитета, инфильтрирующими жировую ткань при ожирении, и важными регуляторами воспалительного процесса, связанного с ожирением [15].

При оценке содержания лимфоцитов и моноцитов отмечалось наличие некоторой диспропорции значений количества этих клеток в зависимости от единиц измерения. Так, при оценке количества лимфоцитов и моноцитов в процентах, уровень этих клеток достоверно снижен ($p = 0,010$, $p = 0,011$), а при их выражении в абсолютных числах (10^9/л) – повышен ($p = 0,006$, $p = 0,030$) (*рис. 1, 2*).

[2] INVITRO. Режим доступа: https://www.invitro.ru/analizes/for-doctors/2587/2453/.

Таблица 1. Показатели лейкограммы у пациентов с ожирением и контрольной группы (Me [Q25; Q75])
Table 1. Values of differential white blood cell counts in obese patients and the control group (Me [Q25; Q75])

Показатель	Контрольная группа, n = 31	Ожирение, n = 87	p
Лейкоциты, 10^9/л	5,55 [4,76; 6,15]	7,06 [6,14; 8,47]	< 0,001
Нейтрофилы, %	46,00 [43,35; 50,70]	52,20 [46,70; 58,10]	< 0,001
Нейтрофилы, 10^9/л	2,51 [2,06; 2,92]	3,81 [3,06; 4,75]	< 0,001
Лимфоциты, %	40,20 [36,55; 45,20]	36,40 [30,05; 41,45]	0,010
Лимфоциты, 10^9/л	2,13 [1,72; 2,55]	2,46 [2,02; 3,10]	0,006
Моноциты, %	8,70 [7,45; 9,85]	7,50 [6,60; 8,60]	0,011
Моноциты 10^9/л	0,49 [0,36; 0,57]	0,53 [0,46; 0,66]	0,030
Эозинофилы %	2,40 [1,65; 4,40]	2,30 [1,50; 3,50]	0,513
Базофилы %	0,80 [0,45; 1,10]	0,60 [0,40; 0,80]	0,101

При оценке содержания NK-клеток каких-либо существенных различий между контрольной группой и лиц с ожирением не выявлено. Следует отметить, что все выявленные отклонения в количестве клеток находились в пределах референсных значений, которые были получены в результате массовых обследований условно здорового населения.

Выявлена отрицательная корреляция абсолютного количества лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов с возрастом обследуемых ($r = -0,280$, $p = 0,009$; $r = -0,276$, $p = 0,010$; $r = -0,287$, $p = 0,007$). Отмечалась положительная корреляционная связь уровня лейкоцитов с показателями углеводного обмена, в частности с гликированным гемоглобином ($r = 0,240$, $p = 0,025$), инсулином ($r = 0,418$, $p < 0,001$) и индексом HOMA-IR ($r = 0,395$, $p < 0,001$). Лимфоциты в абсолютных значениях также коррелировали с инсулином ($r = 0,401$, $p = 0,000$) и индексом HOMA-IR ($r = 0,397$, $p = 0,000$). Кроме того, была выявлена положительная корреляция с инсулином абсолютного числа моноцитов ($r = 0,217$, $p = 0,044$). Моноциты в абсолютном количестве также коррелировали с показателями липидного обмена, в частности, с ЛПВП ($r = -0,217$, $p = 0,045$), и в процентном соотношении с ЛПОНП ($r = -0,218$, $p = 0,043$).

Рисунок 1. Показатели содержания разных клеточных форм лейкоцитов, выраженных в абсолютных числах
Figure 1. Levels of different cellular leukocyte forms (absolute values)

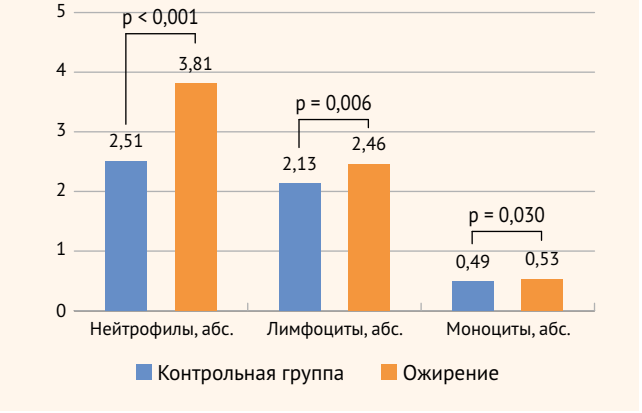
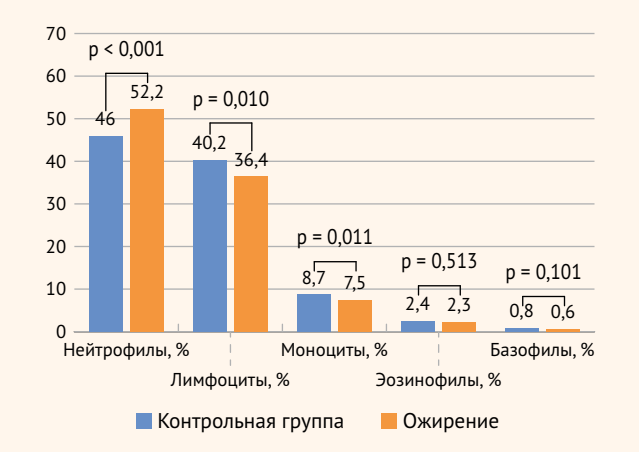


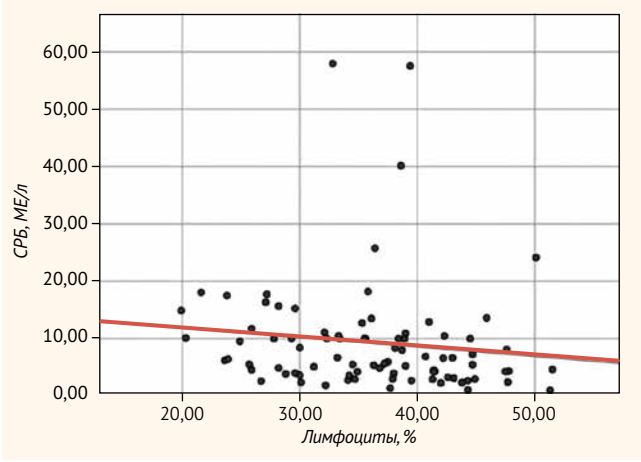
Рисунок 2. Показатели содержания разных клеточных форм лейкоцитов, выраженных в процентах
Figure 2. Levels of different cellular leukocyte forms (%)



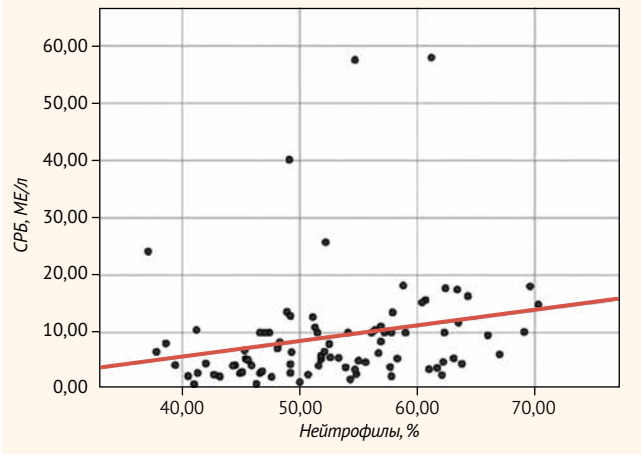
СРБ коррелировал с уровнем нейтрофилов (%) (r = 0,363, p = 0,001) и лимфоцитами (%) (r = -0,285, p = 0,007) (*рис. 3, 4*).

Таким образом, при оценке клеточного звена неспецифического иммунитета выявлено повышение общего количества лейкоцитов, обусловленное увеличением абсолютного числа нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов у пациентов с ожирением. При этом высокий уровень нейтрофильных гранулоцитов наблюдался и в процентном выражении числа этих клеток. Это свидетельствует об участии клеток белой крови и в большей степени нейтрофилов в механизмах развития воспаления при ожирении. Особенностью изменения показателей лейкограммы также является выявление диспропорции в содержании клеток в зависимости от единиц измерения их количества. В частности, показано, что на фоне сниженного процентного содержания лимфоцитов и моноцитов в крови их абсолютное число является достоверно повышенным (p = 0,006, p = 0,030). Данные изменения могут выступать в качестве раннего более доступного для практических врачей диагностического маркера развития воспаления при ожирении.

● ***Рисунок 3.*** Распределение значений СРБ (МЕ/мл) в зависимости от лимфоцитов (%)
● ***Figure 3.*** Distribution of CRP values (IU/ml) according to lymphocyte counts (%)



● ***Рисунок 4.*** Распределение значений СРБ (МЕ/мл) в зависимости от нейтрофилов (%)
● ***Figure 4.*** Distribution of CRP values (IU/ml) according to neutrophil counts (%)



Известно, что нейтрофильные гранулоциты и моноциты имеют важное значение в механизмах формирования клеточной неспецифической иммуногенной реактивности человека. Это обусловлено наличием у данных клеток функции фагоцитоза по отношению к различным агентам, имеющим признаки генетической чужеродности. Полученные результаты активности фагоцитарной функции нейтрофилов и моноцитов у пациентов с ожирением приведены в *табл. 2*.

Как следует из представленной информации, активность фагоцитоза и фагоцитарная активность клеток существенно не менялись в сравнении с аналогичными показателями контрольной группы. Однако у лиц с ожирением отмечалось повышение уровня индекса стимуляции НСТ-теста нейтрофильных гранулоцитов (p = 0,038) на фоне некоторого снижения НСТ спонтанной активности (нейтрофилов), (p = 0,036).

У пациентов с ожирением наблюдается изменение цитокинового профиля в виде статистически значимого повышения IL-6 (p < 0,001), IL-10 (p = 0,022), MCP-1 (p = 0,010) (*табл. 3*).

ИЛ-6, возможно, совместно с СРБ и ФНО-α, играет ключевую роль в системном воспалении при ожирении. Являясь ключевым стимулятором воспаления острой фазы, данный цитокин индуцирует синтез СРБ [16]. В ходе нашего исследования мы выявили корреляционную связь СРБ с ИМТ (r = 0,338, p = 0,001), ОТ (r = 0,228, p = 0,034)

● ***Таблица 2.*** Фагоцитарная активность моноцитов и нейтрофильных гранулоцитов у пациентов с ожирением и контрольной группы (Me [Q25; Q75])
● ***Table 2.*** Phagocytic activity of monocytes and neutrophil granulocytes in obese patients and control groups (Me [Q25; Q75])

Показатель	Контрольная группа, n = 31	Ожирение, n = 87	p
Фагоцитарная активность нейтрофилов, %	95,01 [89,09; 97,15]	94,02 [88,60; 97,095]	0,565
Фагоцитарное число нейтрофилов, частиц / фагоц	4,5 [4,5; 4,5]	4,5 [4,5; 4,5]	0,581
НСТ спонтанная активность (нейтрофилы), %	12,220 [8,900; 18,235]	10,56 [7,11; 13,51]	0,036
НСТ индуцированная активность (нейтрофилы), %	90,740 [83,620; 94,725]	89,700 [80,620; 95,615]	0,702
Индекс стимуляции НСТ-теста (нейтрофилы), у.е.	7,43 [5,04; 9,54]	8,11 [6,415; 10,850]	0,038
Фагоцитарная активность моноцитов, %	83,820 [5,04; 9,54]	81,80 [72,71; 87,50]	0,343
Фагоцитарное число моноцитов, частиц / фагоц	3,5 [3,5; 3,5]	3,5 [3,5; 3,5]	0,137
НСТ спонтанная активность (моноциты), %	7,800 [3,995; 11,005]	5,900 [3,465; 9,080]	0,390
НСТ индуцированная активность (моноциты), %	75,320 [62,6850; 80,085]	79,10 [66,90; 86,60]	0,116
Индекс стимуляции НСТ теста (моноциты), у.е.	9,42 [6,40; 23,90]	13,360 [7,150; 23,245]	0,222

● ***Таблица 3.*** Показатели цитокинового профиля у пациентов с ожирением и контрольной группы, Me [Q1; Q3]
● ***Table 3.*** Cytokine profile indices in obese patients and control groups, Me [Q1; Q3]

Показатель	Контрольная группа, n = 31	Ожирение, n = 87	p
ФНО-альфа, пкг/мл	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [1,0; 1,0]	0,529
IL-6, пкг/мл	0,50 [0,50; 0,50]	0,67 [0,50; 1,10]	< 0,001
IL-18, пкг/мл	198,0 [155,0; 242,0]	204,0 [163,0; 245,5]	0,485
MCP-1, пкг/мл	227,0 [196,0; 256,0]	276,0 [225,5; 357,0]	0,010
ИФ-гамма, пкг/мл	2,0 [2,0; 2,0]	2,0 [2,0; 2,0]	0,112
IL-4, пкг/мл	0,4 [0,4; 0,4]	0,4 [0,4; 0,4]	0,102
IL-8, пкг/мл	3,88 [2,76; 5,15]	5,07 [3,28; 7,45]	0,132
IL-10, пкг/мл	1,41 [1,09; 1,63]	1,85 [1,41; 2,28]	0,022

и ОБ (r = 0,294, p = 0,006), что согласуется с ранее опубликованным метаанализом, в котором различные показатели ожирения (ИМТ, ОТ и соотношение талии и бедер) были связаны с СРБ независимо от возраста, пола и этнической принадлежности участников [17]. Кроме того, сообщается, что снижение массы тела после бариатрической операции привело к снижению уровня СРБ [18].

Повышенный уровень IL-10, являющегося противовоспалительным цитокином, вероятно, является попыткой ингибировать продолжающуюся выработку воспалительных цитокинов в жировой ткани [7]. В литературе имеется множество разногласий относительно уровня циркулирующего IL-10 при ожирении, поэтому необходимы дальнейшие исследования, чтобы полностью понять динамику производства IL-10 в жировой ткани и ожирении.

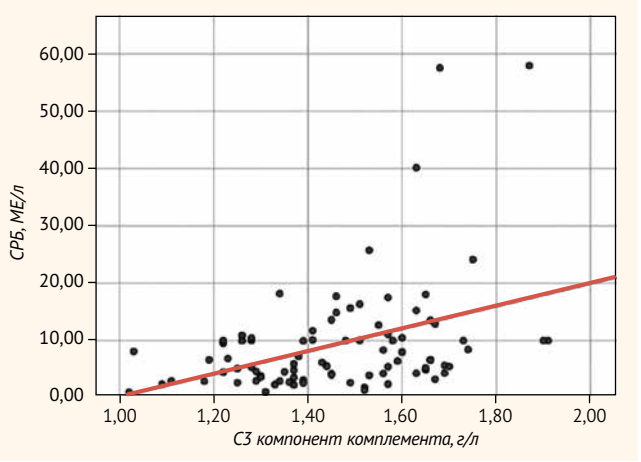
Судя по увеличению содержания в крови MCP-1, начинается активация механизмов, направленных на стимуляцию фагоцитарной функции клеток крови. Об усилении фагоцитарной функции свидетельствует повышение индекса стимуляции НСТ-теста нейтрофильных гранулоцитов на фоне совместного их увеличения с моноцитами крови. Наши результаты согласуются с рядом других работ, в которых описано аналогичное повышение уровня циркулирующего MCP-1 как у людей, так и у мышей с ожирением [19–21]. MCP-1 является мощным хемотаксическим белком, который не только способствует привлечению циркулирующих макрофагов в жировую ткань, но и регулирует их локальную пролиферацию [22]. Нами выявлена отрицательная корреляционная связь MCP-1 и ОБ (r = -0,269, p = 0,033).

Обращают на себя внимание показатели, характеризующие наличие воспалительного компонента у лиц с ожирением. В частности, на фоне повышенного уровня лейкоцитов в крови отмечалось повышение концентрации СРБ, а также С3 и С4 компонента комплемента. Так, уровень СРБ составил в контрольной группе 2,4 [1,22; 4,52] мг/л, а у лиц с ожирением 6,41 [3,97; 10,29] мг/л (p < 0,001). Содержание С3 компонента комплемента в группе контроля – 1,02 [0,96; 1,12] г/л, при ожирении – 1,45 [1,32; 1,60] г/л (p < 0,001), значение С4 компонентов комплемента изменялось, соответственно, увеличивалось с 0,20 [1,19; 0,24] до 0,300 [0,255; 0,350] г/л (p < 0,001).

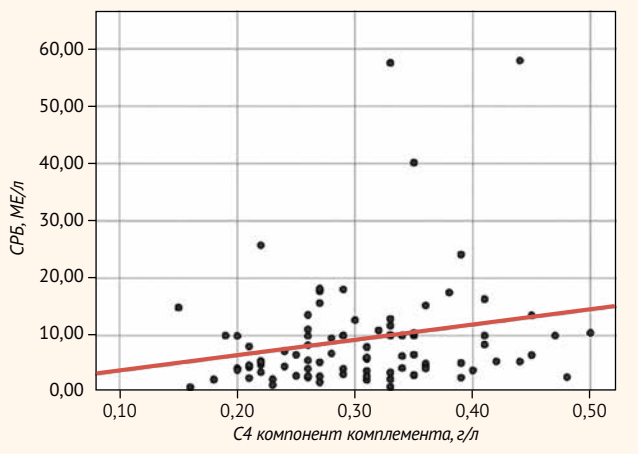
Таким образом, уровень большинства исследуемых цитокинов в крови лиц с ожирением существенно не изменялся, за исключением повышения IL-6, IL-10 и MCP-1. Это характеризует факт наличия определенного регулируемого баланса между провоспалительными и противовоспалительными процессами при ожирении.

Выявлены корреляции С3 компонента комплемента и гликированного гемоглобина (r = 0,365, p = 0,001), ТГ (r = 0,270, p = 0,011), ЛПОНП (r = 0,271, p = 0,011), инсулина (r = 0,554, p < 0,001), индекса HOMA-IR (r = 0,554, p < 0,001) и СРБ (r = 0,375, p < 0,001) (*рис. 5*). С4 компонент комплемента коррелировал с гликированным гемоглобином (r = 0,243, p = 0,024), уровнем ОХ (r = 0,228, p = 0,034), ЛПНП (r = 0,270, p = 0,011), ЛПОНП (r = 0,212, p = 0,048), индексом АТГ (r = 0,321, p = 0,002), уровнем мочевой кислоты (r = 0,290, p = 0,007), а также параметрами углеводного обмена: инсулином (r = 0,321, p = 0,002), индексом HOMA-IR (r = 0,310, p = 0,003) и СРБ (r = 0,239, p = 0,026) (*рис. 6*).

● ***Рисунок 5.*** Распределение значений СРБ (МЕ/мл) в зависимости от С3 компонента комплемента (г/л)
● ***Figure 5.*** Distribution of CRP values (IU/ml) according to C3 complement levels (g/l)



● ***Рисунок 6.*** Распределение значений СРБ (МЕ/мл) в зависимости от С4 компонента комплемента (г/л)
● ***Figure 6.*** Distribution of CRP values (IU/ml) according to C4 complement levels (g/l)



Таким образом, полученные данные свидетельствуют об участии факторов неспецифической иммунологической реактивности в патогенезе ожирения. Результаты проведенного исследования показывают, что при ожирении происходит активация определенных клеточных и гуморальных механизмов неспецифической иммунной защиты, имеющих, как известно, важное значение при формировании воспалительного процесса. Подтверждением наличия скрытого воспалительного процесса при ожирении в представленной работе является повышение уровня содержания лейкоцитов, СРБ, С3 и С4 компонентов комплемента. В настоящее время это состояние в медицинской литературе определяется как «хронический воспалительный процесс жировой ткани низкой интенсивности», «системное воспаление», а также термином «метавоспаление» [23, 24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие ожирения у человека характеризуется изменением активности механизмов клеточного и гуморального неспецифического иммунитета. Особенности данных изменений заключаются в нарушении соотношения различных клеточных форм лейкоцитов крови и гуморальных факторов иммунной защиты. Выявлено повышение общего количества лейкоцитов, которое осуществляется преимущественно за счет нейтрофильных гранулоцитов на фоне развития диспропорции между процентным и абсолютным значением количества лимфоцитов и моноцитов. Учитывая функциональную роль данных клеток, можно сделать заключение о формировании воспалительного процесса жировой ткани, основу которого составляют изменения активности механизмов врожденного иммунитета. Наличие хронического воспаления низкой интенсивности у больных с ожирением также подтверждается и умеренным увеличением в крови концентрации С3 и С4 компонентов комплемента, С-реактивного белка, повышением уровня IL-6 и IL-10. Выявленные изменения имеют адаптивный, защитно-приспособительный характер, поскольку значения изучаемых показателей находятся в пределах общепринятых допустимых референсных значений практически здорового человека.

Поступила / Received 27.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 11.07.2024
Принята в печать / Accepted 15.07.2024

Список литературы / References

1. DeJesus RS, Croghan IT, Jacobson DJ, Fan C, St Sauver J. Incidence of Obesity at 1 and 3 Years Among Community Dwelling Adults: A Population-Based Study. *J Prim Care Community Health*. 2022;13:21501319211068632. https://doi.org/10.1177/21501319211068632.
2. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose Expression of Tumor Necrosis Factor-α: Direct Role in Obesity-Linked Insulin Resistance. *Science*. 1993;259(5091):87–91. https://doi.org/10.1126/science.7678183.
3. Hotamisligil GS. Foundations of Immunometabolism and Implications for Metabolic Health and Disease. *Immunity*. 2017;47(3):406–420. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.08.009.
4. Cottam MA, Itani HA, Beasley AA 4th, Hasty AH. Links between Immunologic Memory and Metabolic Cycling. *J Immunol*. 2018;200(11):3681–3689. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1701713.
5. Zatterale F, Longo M, Naderi J, Raciti GA, Desiderio A, Miele C, Beguinot F. Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Front Physiol*. 2020;10:1607. https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01607.
6. Schleh MW, Caslin HL, Garcia JN, Mashayekhi M, Srivastava G, Bradley AB, Hasty AH. Metaflammation in obesity and its therapeutic targeting. *Sci Transl Med*. 2023;15(723):eadf9382. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adf9382.
7. Taylor EB. The complex role of adipokines in obesity, inflammation, and autoimmunity. *Clin Sci (Lond)*. 2021;135(6):731–752. https://doi.org/10.1042/CS20200895.
8. Скворцова ОВ, Мигачева НБ, Михайлова ЕГ. Иммунометаболические аспекты хронического неспецифического воспаления на фоне ожирения. *Медицинский совет*. 2023;17(12):75–82. https://doi.org/10.21518/ms2023-187.
   Skvortsova OV, Migacheva NB, Mikhailova EG. Immunometabolic aspects of chronic nonspecific inflammation in obesity. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(12):75–82. https://doi.org/10.21518/ms2023-187.
9. Meister BM, Hong SG, Shin J, Rath M, Sayoc J, Park JY. Healthy versus unhealthy adipose tissue expansion: the role of exercise. *J Obes Metab Syndr*. 2022;31(1):37–50. https://doi.org/10.7570/jomes21096.
10. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci*. 2017;13(4):851–863. https://doi.org/10.5114/aoms.2016.58928.
11. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med*. 2019;25(12):1822–1832. https://doi.org/10.1038/s41591-019-0675-0.
12. Luna-Vital D, Luzardo-Ocampo I, Cuellar-Nuñez ML, Loarca-Piña G, Gonzalez de Mejia E. Maize extract rich in ferulic acid and anthocyanins prevents high-fat-induced obesity in mice by modulating SIRT1, AMPK and IL-6 associated metabolic and inflammatory pathways. *J Nutr Biochem*. 2020;79:108343. https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2020.108343.
13. Michailidou Z, Gomez-Salazar M, Alexaki VI. Innate immune cells in the adipose tissue in health and metabolic disease. *J Innate Immun*. 2022;14(1):4–30. https://doi.org/10.1159/000515117.
14. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2021;320(3):C375–C391. https://doi.org/10.1152/ajpcell.00379.2020.
15. Uribe-Querol E, Rosales C. Neutrophils Actively Contribute to Obesity-Associated Inflammation and Pathological Complications. *Cells*. 2022;11(12):1883. https://doi.org/10.3390/cells11121883.
16. Acciarino A, Diwakarla S, Handreck J, Bergola C, Sahakian L, McQuade RM. The role of the gastrointestinal barrier in obesity-associated systemic inflammation. *Obes Rev*. 2024;25(3):e13673. https://doi.org/10.1111/obr.13673.
17. Choi J, Joseph L, Pilote L. Obesity and C-reactive protein in various populations: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2013;14(3):232–244. https://doi.org/10.1111/obr.12003.
18. Oussaada SM, Kilicarslan M, de Weijer BA, Gilijamse PW, Şekercan A, Virtue S et al. Tissue-specific inflammation and insulin sensitivity in subjects with obesity. *Diabetes Res Clin Pract*. 2024;211:111663. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2024.111663.
19. Kim CS, Park HS, Kawada T, Kim JH, Lim D, Hubbard NE et al. Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(9):1347–1355. https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803259.
20. Breslin WL, Johnston CA, Strohacker K, Carpenter KC, Davidson TR, Moreno JP et al. Obese Mexican American children have elevated MCP-1, TNF-α, monocyte concentration, and dyslipidemia. *Pediatrics*. 2012;129(5):e1180–1186. https://doi.org/10.1542/peds.2011-2477.
21. Takiishi T, Fenero CIM, Câmara NOS. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers*. 2017;5(4):e1373208. https://doi.org/10.1080/21688370.2017.1373208.
22. Dommel S, Bluher M. Does C-C Motif Chemokine Ligand 2 (CCL2) Link Obesity to a Pro-Inflammatory State? *Int J Mol Sci*. 2021;22(3):1500. https://doi.org/10.3390/ijms22031500.
23. Santamarina AB, Calder PC, Estadella D, Pisani LP. Anthocyanins ameliorate obesity-associated metainflammation: Preclinical and clinical evidence. *Nutr Res*. 2023;114:50–70. https://doi.org/10.1016/j.nutres.2023.04.004.
24. Varra FN, Varras M, Varra VK, Theodosis-Nobelos P. Molecular and pathophysiological relationship between obesity and chronic inflammation in the manifestation of metabolic dysfunctions and their inflammation-mediating treatment options (Review). *Mol Med Rep*. 2024;29(6):95. https://doi.org/10.3892/mmr.2024.13219.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **С.М. Кляшев, С.Н. Суплотов**
Концепция и дизайн исследования – **С.М. Кляшев, С.Н. Суплотов, Т.С. Душина**
Написание текста – **Т.С. Душина, С.Н. Суплотов, С.М. Кляшев, Л.А. Суплотова**
Сбор и обработка материала – **Т.С. Душина**
Обзор литературы – **Т.С. Душина**
Анализ материала – **Т.С. Душина, С.Н. Суплотов, С.М. Кляшев, Л.А. Суплотова**
Редактирование – **С.Н. Суплотов, Т.С. Душина**
Утверждение окончательного варианта статьи – **С.М. Кляшев**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Sergey M. Klyashev, Sergey N. Suplotov**
Study concept and design – **Sergey M. Klyashev, Sergey N. Suplotov, Tatiana S. Dushina**
Text development – **Tatyana S. Dushina, Sergey N. Suplotov, Sergey M. Klyashev, Lyudmila A. Suplotova**
Collection and processing of material – **Tatyana S. Dushina**
Literature review – **Tatyana S. Dushina**
Material analysis – **Tatyana S. Dushina, Sergey N. Suplotov, Sergey M. Klyashev, Lyudmila A. Suplotova**
Editing – **Sergey N. Suplotov, Tatyana S. Dushina**
Approval of the final version of the article – **Sergey M. Klyashev**

Информация об авторах:

Душина Татьяна Сергеевна, ассистент кафедры терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; dr.dushina@mail.ru

Суплотов Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; suplotovs@bk.ru

Кляшев Сергей Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; tsma.ks@yandex.ru

Суплотова Людмила Александровна, д.м.н., профессор, заведующая курсом эндокринологии кафедры терапии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; suplotovala@mail.ru

Information about the authors:

Tatyana S. Dushina, Assistant of the Department of the Therapy with courses in Endocrinology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; dr.dushina@mail.ru

Sergey N. Suplotov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; suplotovs@bk.ru

Sergey M. Klyashev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy with courses in Endocrinology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; tsma.ks@yandex.ru

Lyudmila A. Suplotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Endocrinology course of the institute of CPD with the courses of Endocrinology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; suplotovala@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-411

Обзорная статья / Review article

Современные представления о патогенезе когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Т.Ю. Демидова, https://orcid.org/0000-0001-6385-540X, t.y.demidova@gmail.com
А.С. Теплова✉**,** https://orcid.org/0000-0002-6826-5924, anna_kochina_@mail.ru
В.О. Ярманова, https://orcid.org/0009-0001-6737-8572, iarmanova01@mail.ru
Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме
В настоящее время активно изучаются особенности патогенеза когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом. Изучение взаимного влияния данных патологий имеет особую актуальность не только в связи со снижением когнитивных функций у пациентов с сахарным диабетом, но и в связи с тем, что управление сахарным диабетом требует основательного подхода к выполнению рекомендаций врача и самоконтролю со стороны самого пациента. Степень когнитивных нарушений имеет непосредственное влияние на комплаентность пациентов и, соответственно, на управление и контроль заболевания. Для профилактики развития и прогрессирования когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом необходима комплексная стратегия, включающая минимизацию модифицируемых факторов риска, контроль сопутствующих заболеваний, поддержание здорового образа жизни, соблюдение диеты, поддержание регулярной физической активности и лекарственную терапию. Также одним из ключевых аспектов является контроль уровня глюкозы в крови. Регулярное измерение и поддержание стабильного уровня сахара может существенно снизить риск развития когнитивных нарушений у пациентов с диабетом. В данном обзоре также произведен анализ эффектов таблетированных сахароснижающих препаратов, инкретинов, а также инсулина на риск развития когнитивных нарушений. Данный обзор рассматривает важные аспекты роли патогенетических звеньев и клинических проявлений сахарного диабета 2-го типа в развитии когнитивных нарушений и возможности влияния на их развитие и скорость прогрессирования. Именно понимание этих взаимосвязей поможет разработать эффективные стратегии предотвращения и лечения когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом.

Ключевые слова: деменция, нейровоспаление, сахароснижающие препараты, инкретины, инсулин

Для цитирования: Демидова ТЮ, Теплова АС, Ярманова ВО. Современные представления о патогенезе когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет*. 2024;18(16):265–273. https://doi.org/10.21518/ms2024-411.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern views on pathogenesis of cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus

Tatiana Yu. Demidova, https://orcid.org/0000-0001-6385-540X, t.y.demidova@gmail.com
Anna S. Teplova✉**,** https://orcid.org/0000-0002-6826-5924, anna_kochina_@mail.ru
Violetta O. Yarmanova, https://orcid.org/0009-0001-6737-8572, iarmanova01@mail.ru
Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract
Currently, the features of the pathogenesis of cognitive impairment in patients with diabetes mellitus are being actively studied. The study of the mutual influence of these pathologies is of particular relevant not only in connection with a decrease in cognitive functions in patients with diabetes mellitus, but also due to the fact that the management of diabetes mellitus requires a thorough approach to the implementation of doctor's recommendations and self-control on the part of the patient himself. The degree of cognitive impairment has a direct impact on patient compliance and, consequently, on the management and control of the disease. A comprehensive strategy is necessary for the prevention and progression of cognitive impairments in patients with diabetes mellitus. This strategy should include minimizing modifiable risk factors, controlling comorbidities, maintaining a healthy lifestyle, following a diet, engaging in regular physical activity, and medication therapy. Also, one of the key aspects is the control of blood glucose levels. Regular monitoring and maintaining a stable level of sugar can significantly reduce the risk of developing cognitive impairments in diabetic patients. This review also analyzes the effects of oral hypoglycemic drugs, incretin-based therapy and insulin on the risk of developing cognitive impairments. This review examines important aspects of the role of pathogenetic links and clinical manifestations of type 2 diabetes mellitus in the development of cognitive impairment and the possibility of influencing their development and rate of progression. Understanding these relationships will help develop effective strategies for the prevention and treatment of cognitive impairments in patients with diabetes mellitus.

© Демидова ТЮ, Теплова АС, Ярманова ВО, 2024

Keywords: dementia, neuroinflammation, hypoglycemic drugs, incretins, insulin

For citation: Demidova TYu, Teplova AS, Yarmanova VO. Modern views on pathogenesis of cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(16):265–273. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-411.

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

ВВЕДЕНИЕ

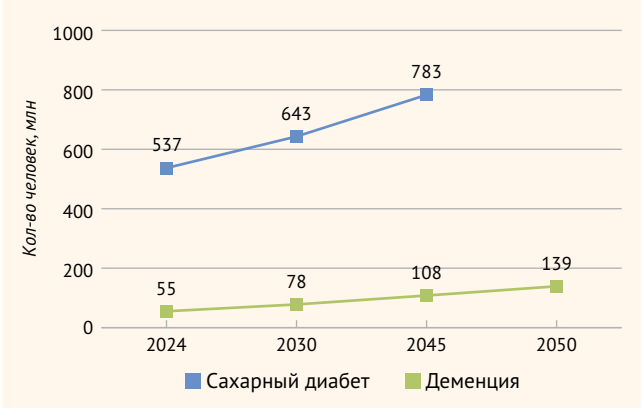
Сахарный диабет (СД) – одно из наиболее распространенных метаболических заболеваний современности. В последние десятилетия наблюдается устойчивый рост числа пациентов с данной патологией. По данным Международной диабетической федерации, на данный момент в мире проживают около 537 млн взрослых в возрасте от 20 до 79 лет, к 2030 г. ожидается повышение их численности до 643 млн человек, а к 2045 г. – до 783 млн. В 2021 г. СД стал причиной 6,7 млн летальных исходов[1]. Острые осложнения, диабетические микро- и макроангиопатии считаются основной причиной инвалидизации и смертности больных СД.

Помимо этого, СД является фактором риска развития когнитивных нарушений разной выраженности вплоть до деменции. Когнитивные нарушения – это субъективное и/или объективное ухудшение высших мозговых функций по сравнению с исходным, более высоким уровнем вследствие органической патологии головного мозга, влияющее на эффективность обучения, профессиональной, бытовой и социальной деятельности. К когнитивным функциям относятся память, мышление, гнозис, праксис и речь [1]. По данным ВОЗ, деменцией (крайним нарушением когнитивных функций) страдает более 55 млн человек (8,1% женщин и 5,4% мужчин в возрасте старше 65 лет). Ожидается, что к 2030 г. этот показатель вырастет до 78 млн, а к 2050 г. – до 139 млн (*рис. 1*)[2].

Проблема когнитивных нарушений крайне актуальна для пациентов с СД в связи с тем, что ряд состояний, характерных для СД, таких как гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, хроническая гипергликемия, высокая гликемическая вариабельность и ряд других, являются факторами риска развития и прогрессирования когнитивных нарушений. Термин «диабетическая энцефалопатия» объединяет когнитивные нарушения, развивающиеся у пациентов с СД, однако исследователи данного феномена подчеркивают, что не все из механизмов развития когнитивных нарушений на сегодняшний день понятны [2]. В то же время от когнитивного статуса пациента, а именно от его способности понимать и осознавать важность рекомендаций врача, а также от готовности и возможности осуществлять регулярный гликемический контроль, своевременного принимать сахароснижающие препараты, способности распознавать и предотвращать гипогликемические состояния, зависит успешность управления СД. Таким образом, изучение особенностей когнитивных функций у пациентов с СД открывает возможности своевременной профилактики и повышает эффективность лечения когнитивных нарушений.

[1] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th ed. Brussels, Belgium; 2021. Available at: https://www.diabetesatlas.org.
[2] World Health Organisation. News release. World failing to address dementia challenge. 2021. Available at: https://www.who.int/ru/news/item/02-09-2021-world-failing-to-address-dementia-challenge.

● ***Рисунок 1.*** Динамика распространенности СД и когнитивных нарушений с 2024 по 2045 (2050) г.
● ***Figure 1.*** Dynamics of the prevalence of diabetes and cognitive impairment from 2024 to 2045 (2050)



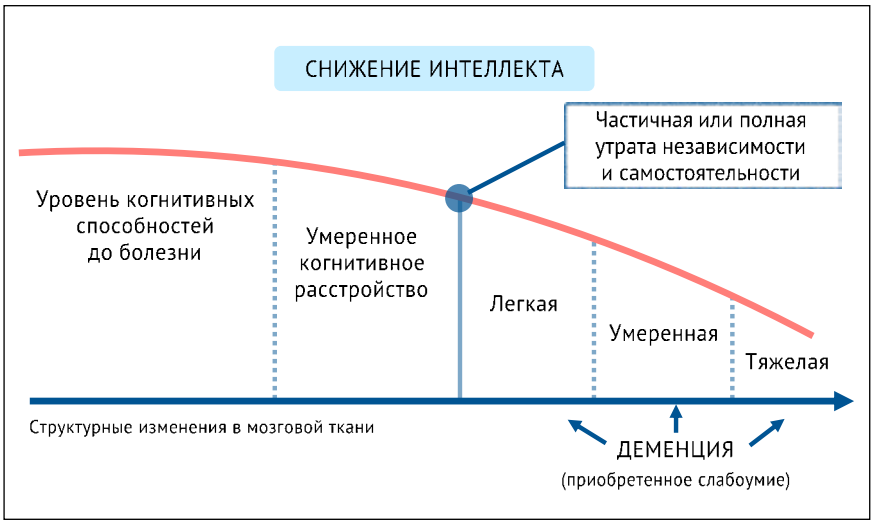
Классификация когнитивных нарушений подразумевает выделение легкой, умеренной и тяжелой степени нарушений. Легкие нарушения заключаются в наличии жалоб пациента, но при этом не обращают на себя внимание окружающих. Нарушения умеренной степени тяжести ощущаются самим пациентом и находят отражение в восприятии окружающих, однако не сопряжены с существенными затруднениями в повседневной деятельности. Нарушения тяжелой степени ассоциированы с частичной или полной утратой самостоятельности и с зависимостью от помощи посторонних людей (*рис. 2*) [3].

Деменция – это наиболее выраженная степень когнитивных нарушений. Деменция представляет собой сложный мультифакторный дегенеративный процесс, развивающийся годами и ассоциированный с выраженным угнетением когнитивных функций, что ведет к дезадаптации пациента. Симптомы включают прогрессирующие нарушения памяти, в частности потерю способности формировать новые следы памяти, а также нарушения мышления и поведения, обычно сопровождающиеся эмоциональными проблемами, трудностями с речью и снижением мотивации (*рис. 3*).

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

Глюкоза – основной метаболический субстрат для обеспечения мозга энергией (*рис. 4*). Основным элементом, отвечающим за энергетический метаболизм, являются митохондрии, также они играют роль медиаторов клеточного «аллостаза» – процесса физиологической адаптации

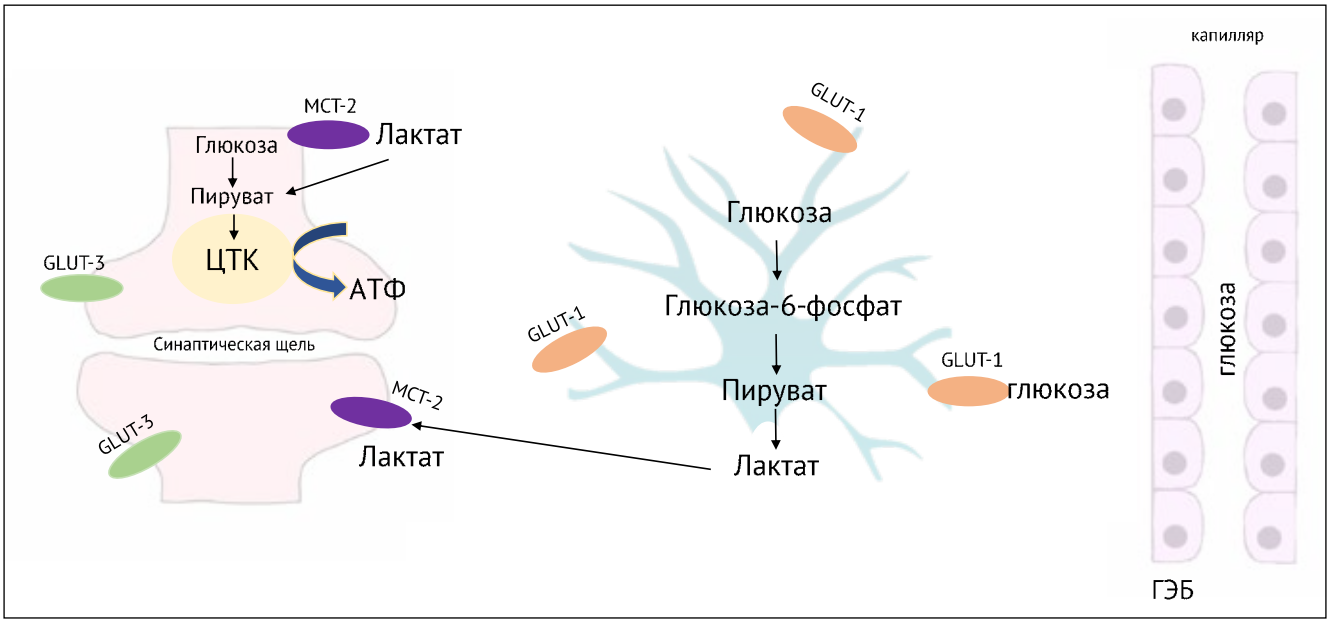
● ***Рисунок 2.*** Классификация когнитивных нарушений по степени тяжести
● ***Figure 2.*** Classification of cognitive impairment by severity



● ***Рисунок 3.*** Симптомы деменции
● ***Figure 3.*** Symptoms of dementia



● ***Рисунок 4.*** Метаболизм глюкозы в мозге
● ***Figure 4.*** Glucose metabolism in the brain



клеток в ответ на различные стрессоры. Таким образом, митохондрии влияют не только на когнитивные функции человека, но и на нейрональную пластичность мозга. Многократные эпизоды гипергликемии и гипогликемии у пациентов с СД, стресс, ожирение, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность могут вызвать повреждение митохондрий посредством выработки активных форм кислорода и, как следствие, быть причиной когнитивных нарушений. Также не вызывает сомнений влияние факторов наличия у пациентов с СД сердечно-сосудистой патологии, потенцирующей развитие когнитивных нарушений.

Не менее важная роль в развитии когнитивных нарушений отведена ожирению. Рядом исследований доказана ассоциация наличия ожирения и повреждения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что приводит к нейровоспалению и, как следствие, когнитивным нарушениям [4]. Влияние секреторной активности адипоцитов на развитие когнитивных нарушений заключается в продукции жировой тканью провоспалительных факторов, таких как интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухолей альфа (ФНО-α). Помимо этого, особое значение имеет повышение продукции адипоцитами гормона лептина, который участвует в регуляции пищевого поведения, воздействуя на аркуатное ядро

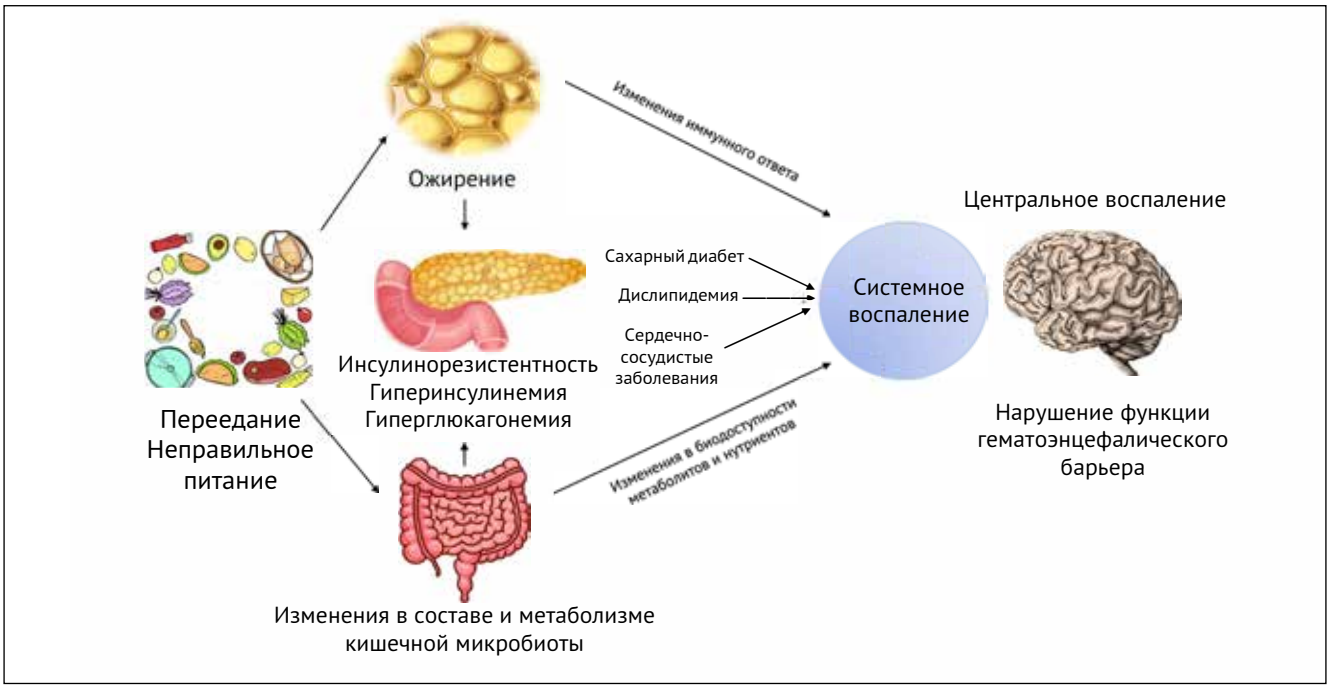
гипоталамуса, и регулирует возбудимость нейронов в других областях мозга, модулируя когнитивные функции, зависящие от гиппокампа. Данные литературы, касающиеся влияния лептина на развитие когнитивных нарушений, неоднозначны. В частности, исследование C. Annweiler показало снижение когнитивных функций у пациентов с чрезмерно высоким уровнем лептина крови по сравнению с группой пациентов со средним уровнем лептина [5], однако представлены и исследования, показавшие аналогичную корреляцию у пациентов с низким уровнем лептина [6], а также не выявившие статистически значимых различий в группах пациентов с различным уровнем сывороточного лептина [7]. Таким образом, несмотря на однозначность выводов о влиянии ожирения на когнитивные функции посредством системного воспаления, другие механизмы потенциального влияния ожирения на когнитивные функции требуют активного изучения.

В качестве отдельного элемента посредничества между ожирением, СД2 и когнитивными нарушениями можно выделить инсулинорезистентность и гиперинсулинемию. Помимо того, что инсулину принадлежит важная роль в процессах энергетического обмена, этот гормон также участвует в некоторых процессах, обеспечивающих поддержание функций головного мозга. О роли инсулина в функционировании нервной системы на сегодняшний день известно не все, однако ряд исследований показывает, что инсулин участвует в поддержании жизнеспособности нервных синапсов, формировании дендритных корешков и способствует повышению продукции ряда медиаторов, например дофамина. Помимо этого, инсулин снижает уровень β-амилоидного пептида и замедляет процесс фосфорилирования тау-белка, принимающих участие в развитии болезни Альцгеймера [8]. Таким образом, нарушения секреции и функции инсулина являются существенными с точки зрения когнитивных нарушений и могут способствовать их развитию и прогрессированию.

Особое значение во влиянии СД2 на когнитивные функции имеет системное воспаление как одно из звеньев патогенеза СД. У пациентов с СД наблюдается повышение уровня провоспалительных цитокинов в мозге, особенно их титр возрастает при эндотелиальной дисфункции и нарушенной целостности ГЭБ [9]. В метаанализе R. Tack была выявлена слабая отрицательная корреляция между уровнем воспаления и когнитивными функциями (r = -0,25 (95% ДИ -0,34; -0,16)) с большой гетерогенностью (75%) [10]. Перекрестное Эдинбургское исследование показало, что повышенные IL-6 и ФНО-α, но не С-реактивный белок (СРБ), значительно связаны со снижением когнитивных функций (*рис. 5*). Однако в исследовании CAROLINA-COGNITION, где приняли участие 6 033 участника с СД2, не было выявлено никакой связи между ухудшением когнитивных функций и маркерами воспаления СРБ, IL-6 и ФНО-α [11].

Хроническая гипергликемия не только активирует окислительный стресс, но и влияет на когнитивные функции посредством продукции конечных продуктов гликозилирования (AGE – Advanced Glycation End products). Когда AGE взаимодействуют со специфическими рецепторами (RAGE), происходит сложный провоспалительный каскад, включающий IL-1, IL-6, ФНО-α, трансформирующий фактор роста бета (TGF-β) и молекулы адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1), которые повреждают нейроны. Помимо этого, для СД2 характерны такие микрососудистые осложнения, как ретинопатия и нефропатия, которые также ассоциируют со снижением когнитивных функций в связи с активацией окислительного стресса, периферическим

● ***Рисунок 5.*** Влияние питания и ожирения на снижение когнитивных функций
● ***Figure 5.*** The effect of nutrition and obesity on cognitive decline



и центральным воспалением, уремией при ХБП, а также в связи с нарушением зрения, которое значительно сказывается на качестве жизни, способности выполнять зрительные задачи [9]. В исследовании W. Kim было подтверждено, что у пациентов с СД риск развития деменции примерно в 1,4–1,5 раза выше. Риск увеличивался в зависимости от уровня гликемии. Например, значение абсолютного риска для болезни Альцгеймера составляло 1,01 (95% ДИ 1,00–1,02) у пациентов с предиабетом, 1,43 (95% ДИ 1,41–1,44) – у пациентов с впервые выявленным диабетом и 1,44 (95% ДИ 1,43–1,46) – у пациентов с ранее диагностированным диабетом [12].

Влияние частоты, длительности и выраженности эпизодов гипогликемии, в т. ч. обусловленной лекарственной терапией, не менее существенно, чем влияние хронической гипергликемии. Гипогликемическое состояние, связанное с гибелью нейронов, может привести к коме, судорогам, замедлению умственного развития, снижению интеллекта [9]. В недавнем исследовании наличие гипогликемии было ассоциировано со снижением средней доли правильных ответов в тесте последовательного сложения чисел PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test) на 8,4 ± 12,8%, увеличением времени реакции в тесте на внимательность TAP (Test of Attentional Perfomance) Alertness на 32,1 ± 66,6 мс, а также увеличением суммы ошибок и пропусков в тесте TAP Working Memory на 2,0 ± 5,5 ($p < 0,001$) [13]. Также заслуживают внимания результаты метаанализа Z. Mu: пожилые люди с СД1 и СД2 и высокой частотой гипогликемических эпизодов показали ухудшение общего интеллекта по сравнению с участниками из контрольной группы (стандартизированная средняя разница 0,58 (95% ДИ, 0,88–0,28)). Кроме того, пожилые пациенты с СД2 с частыми гипогликемическими эпизодами имели более низкую производительность памяти (стандартизированная средняя разница 0,19; 95% ДИ, 0,29–0,09) [14].

Роль гипо- и гипергликемии в развитии когнитивных нарушений не вызывает сомнений, однако также важное значение имеет гликемическая вариабельность. Данный феномен вносит значительный вклад в прогрессирование поздних осложнений СД. В исследовании X. Cui у пациентов с высокой гликемической вариабельностью выявлена атрофия серого вещества в лимбической системе и темпоро-париетальных долях, а также снижение когнитивных функций по вербальному тесту Хопкинса, тесту комплексной фигуры Рея, краткой шкале оценки психического статуса и др. [15].

В настоящее время активно развивается изучение особенностей состава и функций кишечной микробиоты у пациентов с СД. Известно, что такие особенности образа жизни пациентов с СД2, как стресс, прием лекарственных препаратов, наличие ожирения, малоподвижный образ жизни, а также характерные для СД гипергликемия, эпизоды гипогликемии, а также высокая гликемическая вариабельность, являются причиной снижения общего количества микроорганизмов, уменьшения их биоразнообразия, нарушения соотношения, а также изменения метаболической активности. Вместе с тем современные данные позволяют говорить о влиянии особенностей состава кишечной микробиоты на когнитивные функции человека. В основе данной взаимосвязи лежит тот факт, что микробиота кишечника и ее метаболиты являются движущими силами астроцитарной активации. Астроцит обнаруживает микробно-ассоциированные молекулярные паттерны (MAMP) в ответ на стимулы, порожденные бактериями, и инициирует врожденные иммунные реакции. Изменение функции реактивных астроцитов приводит к нарушению проницаемости ГЭБ, нейровоспалению и энергетическому дисбалансу в мозге [16].

Ряд современных исследований подчеркивает важность роли трансплантации фекальной микробиоты в улучшении как метаболических параметров пациентов, так и их когнитивных функций [17]. Помимо этого, особое место в перечне рекомендаций по коррекции метаболических и когнитивных нарушений посредством модуляции кишечной микробиоты принадлежит рекомендациям по правильному питанию, повышению количества пищевых волокон в рационе, а также использованию пробиотиков [18].

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ НЕГЛИКЕМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ НА ИХ РАЗВИТИЕ И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Несмотря на очевидность влияния каждого из патогенетических звеньев СД на развитие и прогрессирование когнитивных нарушений пациентов, целесообразно также рассмотреть и влияние других факторов риска, с высокой частотой встречающихся у пациентов с СД2. Представление о немодифицируемых факторах риска может способствовать повышению настороженности в отношении когнитивных нарушений у пациентов с СД и, как следствие, частоты скрининга и раннему выявлению когнитивных нарушений. Понимание важности минимизации модифицируемых факторов риска также необходимо для улучшения прогнозов профилактики и снижения темпов прогрессирования когнитивных нарушений.

К немодифицируемым факторам риска развития когнитивных нарушений относят возраст, длительность СД, наличие цереброваскулярных событий в анамнезе, болезни Альцгеймера. Известно, что при длительности СД 5 лет и более повышается риск на 40–60%. Также в возрасте 75–85 лет риск развития деменции вдвое выше, чем у пациентов 65–74 лет [19].

Изучение модифицируемых факторов риска является актуальным в связи с возможностью влияния на данные факторы и своевременной профилактики когнитивных нарушений. Одним из наиболее обсуждаемых модифицируемых факторов риска развития когнитивных нарушений является употребление алкоголя. Несмотря на отсутствие безопасной дозировки алкогольных напитков, рекомендации мировых сообществ сходятся на том, что для пациентов с СД не рекомендовано употребление более 1 условной единицы для женщин и 2 условных единиц для мужчин в сутки (но не ежедневно) [20]. Влияние алкоголя

было рассмотрено в недавнем исследовании, где принимали участие 3 006 человек. При умеренном употреблении алкоголя (1–2 напитка) у пациентов с СД выявлялся низкий риск нарушения когнитивных функций (ОР = 0,920), в то время как при употреблении 3–4, 5–6, 7–8 напитков – более высокий риск (ОР = 1,844, 8,966 и 4,377 соответственно). Наблюдалась колоколообразная кривая (когда пик кривой наблюдается в средних значениях наблюдения, в данном случае в диапазоне 5–6 напитков) между потреблением алкоголя и нарушениями когнитивных функций у пациентов с СД, которая оставалась стабильной даже после корректировки по демографическим переменным, переменным сопутствующих заболеваний и другим значимым переменным. У пациентов без СД была замечена более плавная связь между потреблением алкоголя и нарушениями когнитивных функций [21].

Не менее значимым фактором риска, вовлекающим в значительной степени сосудистое звено в патогенез когнитивных нарушений, является курение. В течение 3 лет проводился перекрестный анализ влияния курения на когнитивные функции человека, используя данные Национального исследования здоровья и питания (NHANES). В исследовании приняли участие 3 007 человек (средний возраст 69,4 года). Более высокие уровни котинина (сывороточный биомаркер сигаретного дыма) соответствовали статистически значимому ухудшению результатов по тесту на замещение цифровых символов (DSST – Digits Symbol Substitution Test) во всех моделях линейной регрессии, включая наиболее скорректированную модель. Уровни котинина в сыворотке не были связаны с показателями теста на беглость речи (AFT – Autonomic Function Test), теста на долгосрочную и краткосрочную память. Более того, стоит заметить, что результаты DSST, AFT и теста на долгосрочную память не зависели от наличия артериальной гипертензии или СД, имеющихся у группы обследуемых [22].

При исследовании таких факторов, как наличие артериальной гипертензии, центрального ожирения, дислипидемии, по отдельности результаты не характеризовались статистической значимостью. Однако было заметно различие между частотой возникновения деменции у пациентов с повышенным уровнем триглицеридов (частота возникновения 84,53 на 1000 человек в год (95% ДИ: 37,98–188,16)) по сравнению с пациентами с низким уровнем ЛПВП (частота возникновения 42,96 на 1000 человек в год (ДИ: 16,12–114,46)) [19].

Наконец, высокие показатели гликемии, а также эпизоды тяжелой гипогликемии в ряде исследований ассоциированы с большим риском развития деменции. С другой стороны, применение сахароснижающих препаратов (за исключением инсулина) и статинов снижало риск прогрессирования когнитивных нарушений (ОР 0,93, 95% ДИ: 0,90–0,96 и ОР 0,86, 95% ДИ: 0,84–0,90 соответственно) [19, 23].

Люди с тремя или более факторами риска были почти в пять раз более подвержены прогрессированию когнитивных нарушений от легкой степени к деменции (ОР 4,92, 95% ДИ: 1,39–17,40). Частота развития деменции у пациентов с тремя или более факторами риска составила 67,6 на 1000 человек в год (95% ДИ: 35,17–129,93) [19].

ВОЗМОЖНОСТИ УПРАВЛЕНИЯ КОГНИТИВНЫМ ЗДОРОВЬЕМ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Управление СД включает комплексный подход, направленный на контроль уровня гликемии, профилактику осложнений, коррекцию сопутствующих заболеваний и улучшение общего здоровья пациента. Пациенты с когнитивными нарушениями хуже подвержены терапии, т. к. возрастает риск нарушения регулярности приемов пищи, пропуска приема препаратов, ошибок в дозировке. Ряд специалистов рекомендуют ежегодно оценивать когнитивные функции пациентов с СД для оптимизации контроля и раннего выявления нарушений [24].

Не вызывает сомнений тот факт, что выполнение пациентами рекомендаций по ведению здорового образа жизни улучшает контроль и течение как СД, так и когнитивных нарушений. Рекомендация по употреблению большого количества фруктов и овощей, богатых витаминами и клетчаткой, полиненасыщенными жирами, обоснована не только пользой в отношении снижения и поддержания массы тела, уменьшения всасывания глюкозы в кишечнике и других метаболических эффектов, но еще и с точки зрения того, что полиненасыщенные жирные кислоты и витамины участвуют в регуляции функции нейронов, глиальных клеток и эндотелиальных клеток [25].

Также в литературе широко представлены данные о том, что для профилактики, лечения и замедления когнитивных нарушений рекомендуется регулярная физическая нагрузка. Она способствует уменьшению отложений бета-амилоида, снижению нейровоспаления, повышению уровня нейротрофических факторов и нейрогенеза [26].

Систематический анализ, включивший 19 314 участников, показал, что гликемический контроль значительно смягчил степень снижения когнитивных функций (стандартизированная средняя разница = 0,15; 95% ДИ 0,05, 0,26; $p < 0,00001$) [27]. Однако жесткий контроль гликемии в ряде исследований не показал эффективности в профилактике развития и прогрессирования когнитивных нарушений [28]. В связи с этим особый интерес представляет изучение влияния сахароснижающих препаратов на когнитивные функции пациентов с СД.

Большое количество исследований посвящено влиянию на когнитивные функции метформина как «золотого стандарта» лечения СД2. Важное значение имеют результаты исследования, где метформин снизил возникновение когнитивный нарушений у пациентов с СД (ОР = 0,92, 95% ДИ: 0,85–0,99). Кроме того, использование метформина было связано с уменьшенным риском деменции (ОР = 0,64, 95% ДИ: 0,59–0,69; скорр. ОР = 0,90, 95% ДИ: 0,84–0,96). Не менее важно отметить, что прием метформина ассоциировался с более низкой скоростью когнитивных изменений [29]. В исследовании с участием нервных стволовых клеток человека было замечено, что клетки, обработанные бета-амилоидом, демонстрируют значительное снижение жизнеспособности клеток. Лечение метформином эффективно устранило пагубные эффекты, вызванные бета-амилоидом, путем понижения

регуляции активности каспазы 3/9 и цитозольного цитохрома С [30]. Таким образом, благодаря безопасному профилю сахароснижающего эффекта, влиянию на инсулинорезистентность и плейотропным эффектам, можно сделать вывод об эффективности метформина в профилактике развития и прогрессирования когнитивных нарушений.

Нейропротективный эффект тиазолидиндионов заключается в снижении периферической инсулинорезистентности и митохондриальной дисфункции и, как следствие, уменьшении нейровоспаления. Терапия препаратами группы тиазолидиндионов ассоциировалась со снижением заболеваемости деменцией на 49% (ОР 0,51, 95% ДИ: 0,38–0,67) [31]. С другой стороны, в исследовании ACCORD-MIND не было обнаружено связи между базовым использованием тиазолидиндионов и выполнением когнитивных тестов, проводимых на исходном уровне. Тем не менее в исследовании E. Seaquist использование розиглитазона было связано со значительно более выраженным ухудшением результатов DSST в течение 40 мес., однако авторы исследования подчеркивают, что полученные результаты могут быть ассоциированы с индивидуальными особенностями пациентов выборки [32]. Таким образом, данные об эффективности препаратов группы тиазолидиндионов в настоящее время неоднозначны и требуют подтверждения проведением большего количества исследований.

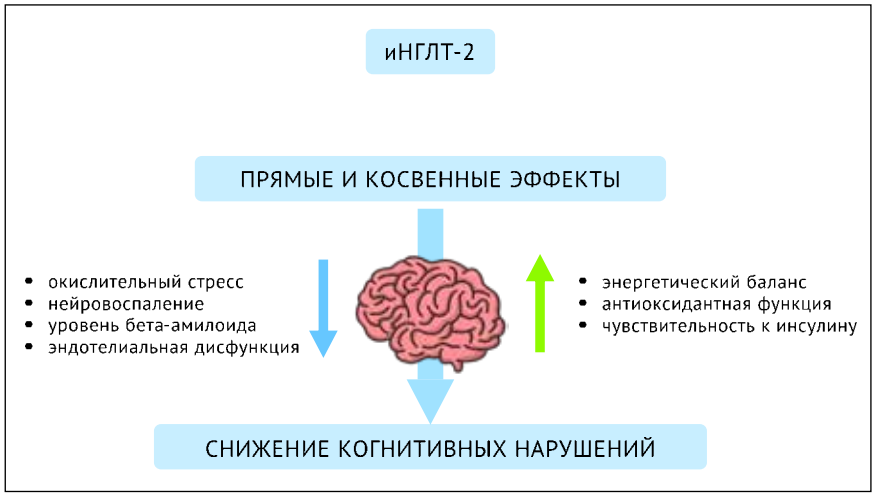
Использование препаратов сульфонилмочевины сопряжено с риском гипогликемии и высокой вариабельности гликемии, что объясняет более высокие риски деменции в недавнем исследовании (18,4 на 1000 человек в год; ОР [95% ДИ] = 1,09 [1,04–1,15]) [33]. Тем не менее присутствуют и результаты исследований, свидетельствующих об уменьшении количества пациентов с деменцией среди пациентов с СД2 на фоне приема препаратов сульфонилмочевины, при этом эффект был сопоставим с приемом метформина [34].

Особое место в изучении влияния сахароснижающих препаратов на когнитивные функции занимает исследование эффектов инновационных препаратов, зарекомендовавших себя как классы препаратов с безопасным профилем действия и большим количеством плейотропных эффектов. Перспективным классом препаратов с точки зрения улучшения когнитивных функций являются иНГЛТ-2 (*рис. 6*). Как известно, рецепторы НГЛТ расположены не только в почках, но и в ЦНС. Однако влияние иНГЛТ на когнитивные нарушения остается недостаточно изученным. В доклинических исследованиях иНГЛТ-2 улучшают когнитивную дисфункцию у мышей с ожирением и СД2, уменьшая окислительный стресс, нейровоспаление, митохондриальную дисфункцию и улучшая пластичность нейронов. Данные доклинических исследований показали улучшение когнитивных функций у мышей. Однако недавнее рандомизированное контролируемое исследование пожилых пациентов с СД2 не показало статистически значимых изменений когнитивных функций. Однако, учитывая, что размер выборки был довольно небольшим, а 12 мес. исследования, вероятно, не были достаточным периодом для наблюдения за изменением когнитивных показателей, можно сделать вывод о том, что иНГЛТ-2 могут рассматриваться с точки зрения положительных эффектов на когнитивную функцию пациентов с СД2 наряду с другими классами сахароснижающих препаратов [35].

Появление препаратов с инкретиновой направленностью радикально изменило подходы к лечению СД2, одновременно позволяя корректировать уровень гликемии, влиять на вес пациента и управлять сердечно-сосудистыми рисками. В отношении влияния на когнитивные функции данная группа препаратов обладает нейропротективными свойствами (путем повышения экспрессии антиапоптотических белков), воздействует на пролиферацию клеток-предшественников в гиппокампе, улучшает синаптическую пластичность [36].

После стандартизации результат оценки MMSE (краткая шкала оценки психического статуса – mini-mental state examination) в тестовой группе при применении иДПП-4 повысился на 0,99 (95% [0,59, 1,38]) [37]. При СД у мышей уровни экспрессии бета-амилоида, фибриллярного кислого белка (GFAP) и цитозольного белка NOD-подобного рецептора (NLRP2) повышались в 4, 15 и 1,2 раза соответственно ($p < 0,01$). Однако лечение арГПП-1 снижало экспрессию этих белков, что свидетельствовало о снижении нейровоспаления и, как следствие, об улучшении когнитивных функций [38]. Исследования показали, что рецепторы ГПП-1 были обнаружены в различных областях, включая гиппокамп, особенно в дендритах пирамидальных клеток CA1 и CA3, что играет важную роль в процессах когнитивного обучения и памяти. Отдельные исследования подтвердили защитную функцию аналогов ГПП-1 вследствие снижения уровня окислительного стресса

Рисунок 6. Механизм действия иНГЛТ-2 на когнитивные функции
Figure 6. The mechanism of action of SGLT-2 inhibitors on cognitive functions



и процессов апоптоза, показывая новые связи мозга с нейропластичностью.

Не менее важным преимуществом является доказанное снижение риска развития инсультов у пациентов, получающих арГПП-1 [39]. Также применение арГПП-1 ассоциировалось с уменьшением апоптоза нейронов гиппокампа, ослаблением секреции воспалительных цитокинов, воспалительных реакций, а также блокировкой инфламмасом NLRP3 in vitro, увеличивая, таким образом, способность к обучению и улучшая память в исследованиях на животных моделях [40].

Наконец, несмотря на очевидные преимущества инсулинотерапии в обеспечении эффективного гликемического контроля, использование препаратов инсулина может быть ассоциировано с высокой частотой гипогликемических состояний, особенно в период подбора дозы. Таким образом, риск когнитивных нарушений и деменции возрастает. Рандомизированное клиническое исследование J. Zhang не выявило положительной динамики когнитивных функций при лечении инсулином [41]. Аналогичные выводы были получены и в исследовании S. Craft [42]. Таким образом, рекомендации по ведению здорового образа жизни и сахароснижающая терапия, получаемая пациентами с СД, прямым или косвенным образом влияют на профилактику когнитивных нарушений или замедление их прогрессирования, однако важная роль отводится тщательному гликемическому контролю и профилактике гипогликемических состояний как одного из факторов риска развития когнитивных нарушений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день известно множество этиологических факторов развития и прогрессирования когнитивных нарушений, среди которых важная роль отводится наличию СД. Современные данные свидетельствуют о важной роли дисфункции метаболических путей, окислительного стресса, нейровоспаления, вариабельности гликемии, частоты эпизодов гипергликемии и гипогликемии и других патогенетических компонентов СД. Лечение когнитивных расстройств у пациентов с СД должно быть комплексным, включая минимизацию факторов риска, приверженность здоровому образу жизни, поддержание нормогликемии и лечение сопутствующей патологии. Более тщательное изучение патогенетических механизмов и факторов риска когнитивных нарушений при СД необходимо для разработки новых стратегий лечения и профилактики данной патологии.

Поступила / Received 30.08.2024
Поступила после рецензирования / Revised 17.09.2024
Принята в печать / Accepted 22.09.2024

Список литературы / References

1. Курбанова ММ, Галаева АА, Стефановская ЕВ, Суворкина АА, Алиханов НМ. Современные методы диагностики когнитивных нарушений. *Российский семейный врач.* 2020;24(1):35–44. https://doi.org/10.17816/RFD18986.
Kurbanova MM, Galayeva AA, Stefanovskaya YV, Suvorkina AA, Alikhanov NM. Modern methods for the diagnosis of cognitive impairment. *Russian Family Doctor.* 2020;24(1):35–44. (In Russ.) https://doi.org/10.17816/RFD18986.
2. Строков ИА, Захаров ВВ, Строков КИ. Диабетическая энцефалопатия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2012;4(2 Suppl.):30–40. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2012-2506.
Strokov IA, Zakharov VV, Strokov KI. Diabetic encephalopathy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2012;4(2 Suppl.):30–40. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/2074-2711-2012-2506.
3. Ткачева ОН, Яхно НН, Незнанов НГ, Левин ОС, Гусев ЕИ, Мартынов МЮ и др. *Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста: клинические рекомендации.* 2020. Режим доступа: https://psyrus.ru/med_psy/klinicheskie-rekomendatsii/kognitivnie_rasstroistva_pogilie_1204202.pdf.
4. Sebastian MJ, Khan SK, Pappachan JM, Jeeyavudeen MS. Diabetes and cognitive function: An evidence-based current perspective. *World J Diabetes* 2023;14(2):92–109. https://doi.org/10.4239/wjd.v14.i2.92.
5. Annweiler C, Duval GT, Cheng C-Y, Wong T-Y, Lamoureux EL, Milea D, Sabanayagam C. U-Shaped Relationship between Serum Leptin Concentration and Cognitive Performance in Older Asian Adults. *Nutrients*. 2019;11(3):660. https://doi.org/10.3390/nu11030660.
6. Johnston JM, Hu WT, Fardo DW, Greco SJ, Perry G, Montine TJ et al.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Low plasma leptin in cognitively impaired ADNI subjects: gender differences and diagnostic and therapeutic potential. *Curr Alzheimer Res.* 2014;11(2):165–174. https://doi.org/10.2174/1567205010666131212114156.
7. Oania R, McEvoy LK. Plasma leptin levels are not predictive of dementia in patients with mild cognitive impairment. *Age Ageing.* 2015;44(1):53–58. https://doi.org/10.1093/ageing/afu160.
8. Kellar D, Craft S. Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders: mechanisms and therapeutic approaches. *Lancet Neurol.* 2020;19(9):758–766. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30231-3.
9. Ab-Hamid N, Omar N, Ismail CAN, Long I. Diabetes and cognitive decline: Challenges and future direction. *World J Diabetes.* 2023;14(6):795–807. https://doi.org/10.4239/wjd.v14.i6.795.
10. Tack RWP, Amboni C, van Nuijs D, Pekna M, Vergouwen MDI, Rinkel GJE, Hol EM. Inflammation, Anti-inflammatory Interventions, and Post-stroke Cognitive Impairment: a Systematic Review and Meta-analysis of Human and Animal Studies. *Transl Stroke Res.* 2023. https://doi.org/10.1007/s12975-023-01218-5.
11. Ehtewish H, Arredouani A, El-Agnaf O. Diagnostic, Prognostic, and Mechanistic Biomarkers of Diabetes Mellitus-Associated Cognitive Decline. *Int J Mol Sci.* 2022;23(11):6144. https://doi.org/10.3390/ijms23116144.
12. Kim WJ, Lee SJ, Lee E, Lee EY, Han K. Risk of Incident Dementia According to Glycemic Status and Comorbidities of Hyperglycemia: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care.* 2022;45(1):134–141. https://doi.org/10.2337/dc21-0957.
13. Verhulst CEM, Fabricius TW, Nefs G, Kessels RPC, Pouwer F, Teerenstra S et al. Consistent Effects of Hypoglycemia on Cognitive Function in People With or Without Diabetes. *Diabetes Care.* 2022;45(9):2103–2110. https://doi.org/10.2337/dc21-2502.
14. Mu Z, Sun M, Wen L, Li P, Gao J, Liu M et al. Effect of hypoglycemia on cognitive performance in older patients with diabetes: A meta-analysis. *Ann Endocrinol.* 2024;85(1):56–62. https://doi.org/10.1016/j.ando.2023.10.006.
15. Cui X, Abduljalil A, Manor BD, Peng CK, Novak V. Multi-scale glycemic variability: a link to gray matter atrophy and cognitive decline in type 2 diabetes. *PLoS ONE.* 2014;9(1):e86284. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086284.
16. Li ZH, Jiang YY, Long CY, Peng Q, Yue RS. The gut microbiota-astrocyte axis: Implications for type 2 diabetic cognitive dysfunction. *CNS Neurosci Ther.* 2023;29(Suppl. 1):59–73. https://doi.org/10.1111/cns.14077.
17. Guzzardi MA, La Rosa F, Iozzo P. Trust the gut: Outcomes of gut microbiota transplant in metabolic and cognitive disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 2023;149:105143. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105143.
18. Carranza-Naval MJ, Vargas-Soria M, Hierro-Bujalance C, Baena-Nieto G, Garcia-Alloza M, Infante-Garcia C, Del Marco A. Alzheimer's Disease and Diabetes: Role of Diet, Microbiota and Inflammation in Preclinical Models. *Biomolecules.* 2021;11(2):262. https://doi.org/10.3390/biom11020262.
19. Pal K, Mukadam N, Petersen I, Cooper C. Mild cognitive impairment and progression to dementia in people with diabetes, prediabetes and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2018;53(11):1149–1160. https://doi.org/10.1007/s00127-018-1581-3.
20. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Мокрышева НГ, Андреева ЕН, Безлепкина ОБ и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 11-й выпуск. *Сахарный диабет.* 2023;26(2 Suppl.):1–157. https://doi.org/10.14341/DM13042.
Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYu, Mokrysheva NG, Andreeva EN, Bezlepkina OB et al. Standards of Specialized Diabetes Care. 11th ed. *Diabetes Mellitus.* 2023;26(2 Suppl.):1–157. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/DM13042.
21. Yen FS, Wang SI, Lin SY, Chao YH, Wei JC. The Impact of Alcohol Consumption on Cognitive Impairment in Patients With Diabetes, Hypertension, or Chronic Kidney Disease. *Front Med.* 2022;9:861145. https://doi.org/10.3389/fmed.2022.861145.
22. Restifo D, Zhao C, Kamel H, Iadecola C, Parikh NS. Impact of Cigarette Smoking and Its Interaction with Hypertension and Diabetes on Cognitive Function in Older Americans. *J Alzheimers Dis.* 2022;90(4):1705–1712. https://doi.org/10.3233/JAD-220647.

23. Ma F, Wu T, Miao R, Xiao YY, Zhang W, Huang G. Conversion of mild cognitive impairment to dementia among subjects with diabetes: a population-based study of incidence and risk factors with five years of follow-up. *J Alzheimers Dis*. 2015;43(4):1441–1449. https://doi.org/10.3233/JAD-141566.
24. Sebastian MJ, Khan SK, Pappachan JM, Jeeyavudeen MS. Diabetes and cognitive function: An evidence-based current perspective. *World J Diabetes* 2023;14(2):92–109. https://doi.org/10.4239/wjd.v14.i2.92.
25. Puri S, Shaheen M, Grover B. Nutrition and cognitive health: A life course approach. *Front Public Health*. 2023;11:1023907. https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1023907.
26. Azevedo CV, Hashiguchi D, Campos HC, Figueiredo EV, Otaviano SFSD, Penitente AR et al. The effects of resistance exercise on cognitive function, amyloidogenesis, and neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Front Neurosci*. 2023;17:1131214. https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1131214.
27. Lin Y, Gong Z, Ma C, Wang Z, Wang K. Relationship between glycemic control and cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Front Aging Neurosci*. 2023;15:1126183. https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1126183.
28. Cukierman-Yaffe T, Anderson C, Teo K, Gao P, Gerstein HC, Yusuf S; ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Dysglycemia and Cognitive Dysfunction and Ill Health in People With High CV Risk: Results From the ONTARGET/TRANSCEND Studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(7):2682–2689. https://doi.org/10.1210/jc.2015-1367.
29. Zhang JH, Zhang XY, Sun YQ, Lv RH, Chen M, Li M. Metformin use is associated with a reduced risk of cognitive impairment in adults with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Front Neurosci*. 2022;16:984559. https://doi.org/10.3389/fnins.2022.984559.
30. Rosell-Díaz M, Fernández-Real JM. Metformin, Cognitive Function, and Changes in the Gut Microbiome. *Endocr Rev*. 2024;45(2):210–226. https://doi.org/10.1210/endrev/bnad029.
31. Zhao H, Zhuo L, Sun Y, Shen P, Lin H, Zhan S. Thiazolidinedione use is associated with reduced risk of dementia in patients with type 2 diabetes mellitus: A retrospective cohort study. *J Diabetes*. 2023;15(2):97–109. https://doi.org/10.1111/1753-0407.13352.
32. Seaquist ER, Miller ME, Fonseca V, Ismail-Beigi F, Launer LJ, Punthakee Z, Sood A. Effect of thiazolidinediones and insulin on cognitive outcomes in ACCORD-MIND. *J Diabetes Complications*. 2013;27(5):485–491. https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2013.03.005.
33. Wu CY, Iskander C, Wang C, Xiong LY, Shah BR, Edwards JD et al. Association of sulfonylureas with the risk of dementia: A population-based cohort study. *J Am Geriatr Soc*. 2023;71(10):3059–3070. https://doi.org/10.1111/jgs.18397.
34. Hsu CC, Wahlqvist ML, Lee MS, Tsai HN. Incidence of dementia is increased in type 2 diabetes and reduced by the use of sulfonylureas and metformin. *J Alzheimers Dis*. 2011;24(3):485–493. https://doi.org/10.3233/JAD-2011-101524.
35. Rizzo MR, Di Meo I, Polito R, Auriemma MC, Gambardella A, di Mauro G et al. Cognitive impairment and type 2 diabetes mellitus: Focus of SGLT2 inhibitors treatment. *Pharmacol Res*. 2022;176:106062. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106062.
36. Groeneveld ON, Kappelle LJ, Biessels GJ. Potentials of incretin-based therapies in dementia and stroke in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2016;7(1):5–16. https://doi.org/10.1111/jdi.12420.
37. Yuan Y, Zhang Y, Lei M, Guo X, Yang X, Ouyang C et al. Effects of DPP4 Inhibitors as Neuroprotective Drug on Cognitive Impairment in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Int J Endocrinol*. 2024;2024:9294113. https://doi.org/10.1155/2024/9294113.
38. Zhang M, Wu Y, Gao R, Chen X, Chen R, Chen Z. Glucagon-like peptide-1 analogs mitigate neuroinflammation in Alzheimer's disease by suppressing NLRP2 activation in astrocytes. *Mol Cell Endocrinol*. 2022;542:111529. https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111529.
39. Strain WD, Frenkel O, James MA, Leiter LA, Rasmussen S, Rothwell PM et al. Effects of Semaglutide on Stroke Subtypes in Type 2 Diabetes: Post Hoc Analysis of the Randomized SUSTAIN 6 and PIONEER 6. *Stroke*. 2022;53(9):2749–2757. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.037775.
40. Wang L, Ding J, Zhu C, Guo B, Yang W, He W et al. Semaglutide attenuates seizure severity and ameliorates cognitive dysfunction by blocking the NLR family pyrin domain containing 3 inflammasome in pentylenetetrazole-kindled mice. *Int J Mol Med*. 2021;48(6):219. https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.5052.
41. Zhang JH, Zhang XY, Sun YQ, Lv RH, Chen M, Li M. Metformin use is associated with a reduced risk of cognitive impairment in adults with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Front Neurosci*. 2022;16:984559. https://doi.org/10.3389/fnins.2022.984559.
42. Craft S, Raman R, Chow TW, Rafii MS, Sun CK, Rissman RA et al. Safety, Efficacy, and Feasibility of Intranasal Insulin for the Treatment of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2020;77(9):1099–1109. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1840.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Т.Ю. Демидова**
Написание текста – **А.С. Теплова, В.О. Ярманова**
Сбор и обработка материала – **А.С. Теплова, В.О. Ярманова**
Редактирование статьи – **А.С. Теплова, В.О. Ярманова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Т.Ю. Демидова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Tatiana Yu. Demidova**
Text development – **Anna S. Teplova, Violetta O. Yarmanova**
Collection and processing of material – **Anna S. Teplova, Violetta O. Yarmanova**
Editing – **Anna S. Teplova, Violetta O. Yarmanova**
Approval of the final version of the article – **Tatiana Yu. Demidova**

Информация об авторах:

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; t.y.demidova@gmail.com
Теплова Анна Сергеевна, ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; SPIN-код: 2067-1320; anna_kochina_@mail.ru
Ярманова Виолетта Олеговна, студент лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; iarmanova01@mail.ru

Information about the authors:

Tatiana Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Endocrinology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; t.y.demidova@gmail.com
Anna S. Teplova, Assistant of Department of Endocrinology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; anna_kochina_@mail.ru
Violetta O. Yarmanova, Student of Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; iarmanova01@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-347

Оригинальная статья / Original article

Отдаленные эффекты метформина на жировые депо и инсулин-глюкозные параметры у пациентов с предиабетом и хронической сердечной недостаточностью

О.В. Цыганкова[1,2], https://orcid.org/0000-0003-0207-7063, oksana_c.nsk@mail.ru
Н.Е. Апарцева[2]✉, https://orcid.org/0000-0003-3772-1058, evdokimova1735.nsk@gmail.com
Л.Д. Латынцева[2], https://orcid.org/0000-0003-1913-5231, ludmilanov2010@mail.ru
А.Н. Рябиков[1,2], https://orcid.org/0000-0001-9868-855X, andrew_ryabikov@mail.ru
Е.В. Каштанова[2], https://orcid.org/0000-0003-2268-4186, elekastanova@yandex.ru

[1] Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

[2] Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1

Резюме

Введение. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) – гетерогенный синдром с разнообразными патофизиологическими факторами, включающими ожирение и нарушение углеводного обмена, связанные с увеличением висцеральной жировой ткани. В связи с положительным действием метформина на снижение массы тела, в последние годы особое внимание уделяется его влиянию на жировые депо.

Цель. Изучить эффекты метформина XR через 12 мес. приема на различные жировые депо и параметры метаболизма глюкозы у пациентов с ХСНсФВ, предиабетом и абдоминальным ожирением (АО).

Материалы и методы. В одноцентровое открытое рандомизированное проспективное контролируемое исследование включено 64 человека (50% – мужчины, медиана возраста 58 [55,25; 59,75] лет) с ХСНсФВ, предиабетом и АО. Все пациенты (группы А и В) получали оптимальную терапию ХСНсФВ. В группе А (n = 32) дополнительно назначался метформин XR 1000–1500 мг/сут. Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, расчет индексов инсулинорезистентности, ультразвуковая липометрия с определением размеров эпикардиального, предбрюшинного и подкожного жира, дополнительно оценка толщины эпикардиального жира выполнялась при магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца.

Результаты. В группе А через 12 мес. исследования показано снижение уровня глюкозы плазмы натощак от исходного на 7,7% (p < 0,0001), гликированного гемоглобина – на 3,3% (p = 0,008), инсулина натощак – на 20% (p = 0,004) и индексов HOMA-IR и FIRI – на 25,3% (p = 0,001). В контрольной группе, напротив, увеличились значения гликированного гемоглобина на 3,4% (p = 0,021), инсулина натощак – на 45% (p = 0,031), HOMA-IR и FIRI – на 52,4% (p = 0,020). В группе А уменьшилась толщина эпикардиального жира на 6,1% (p = 0,020) по данным ультразвуковой и МРТ-липометрии – на 16,7% (p = 0,029), предбрюшинного жира – на 3,0% (p = 0,009), подкожного жира – на 11,2% (p = 0,001).

Заключение. Терапия метформином XR в течение 12 мес. у пациентов с предиабетом, ХСНсФВ и АО на фоне оптимальной базовой терапии ХСН оказала благоприятный эффект на показатели метаболизма глюкозы (снижение глюкозы и инсулина плазмы натощак, гликированного гемоглобина, индексов инсулинорезистентности HOMA-IR, FIRI) и на подкожное и висцеральные депо жировой ткани: эпикардиальное и предбрюшинное.

Ключевые слова: метформин XR, хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, предиабет, абдоминальное ожирение, висцеральная жировая ткань, ультразвуковая липометрия, МРТ сердца

Благодарности: Исследование выполнено при поддержке компании Merck, а также частично по государственному заданию в рамках бюджетной темы, рег. № FWNR-2024-0004.

Для цитирования: Цыганкова ОВ, Апарцева НЕ, Латынцева ЛД, Рябиков АН, Каштанова ЕВ. Отдаленные эффекты метформина на жировые депо и инсулин-глюкозные параметры у пациентов с предиабетом и хронической сердечной недостаточностью. *Медицинский совет*. 2024;18(16):274–283. https://doi.org/10.21518/ms2024-347.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Long-term effects of metformin on fat depots and insulin-glucose parameters in patients with prediabetes and chronic heart failure

Oksana V. Tsygankova[1,2], https://orcid.org/0000-0003-0207-7063, oksana_c.nsk@mail.ru
Natalia E. Apartseva[2]✉, https://orcid.org/0000-0003-3772-1058, evdokimova1735.nsk@gmail.com
Lyudmila D. Latyntseva[2], https://orcid.org/0000-0003-1913-5231, ludmilanov2010@mail.ru

© Цыганкова ОВ, Апарцева НЕ, Латынцева ЛД, Рябиков АН, Каштанова ЕВ, 2024

Andrey N. Ryabikov[1,2], https://orcid.org/0000-0001-9868-855X, andrew_ryabikov@mail.ru
Elena V. Kashtanova[2], https://orcid.org/0000-0003-2268-4186, elekastanova@yandex.ru
[1] Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia
[2] Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; 175/1, B. Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia

Abstract
Introduction. Chronic heart failure with preserved ejection fraction (CHpEF) is a heterogeneous syndrome with a variety of pathophysiological factors, including obesity and impaired carbohydrate metabolism associated with an increase in visceral adipose tissue. Due to the positive effect of metformin on weight loss, in recent years special attention has been paid to its effect on fat depots.
Aim. To study the effects of metformin XR after 12 months of administration on various fat depots and glucose metabolism parameters in patients with CHpEF, prediabetes and abdominal obesity (AO).
Materials and methods. A single-center open-label randomized prospective controlled trial included 64 people (50% men, median age 58 [55.25; 59.75] years) with CHpEF, prediabetes and AO. All patients (groups A and B) received optimal CHpEF therapy. In group A (n = 32), metformin XR 1000–1500 mg/day was additionally prescribed. All patients underwent general clinical examination, calculation of insulin resistance indices, ultrasound lipometry with determination of the size of epicardial, preperitoneal and subcutaneous fat, in addition, the thickness of epicardial fat was assessed using magnetic resonance imaging (MRI) of the heart.
Results. In group A, after 12 months of the study, fasting plasma glucose levels decreased from baseline by 7.7% ($p < 0.0001$), glycated hemoglobin by 3.3% ($p = 0.008$), fasting insulin by 20% ($p = 0.004$) and HOMA-IR and FIRI indices by 25.3% ($p = 0.001$). In the control group, on the contrary, the values of glycated hemoglobin increased by 3.4% ($p = 0.021$), fasting insulin by 45% ($p = 0.031$), HOMA-IR and FIRI by 52.4% ($p = 0.020$). In group A, the thickness of epicardial fat decreased by 6.1% ($p = 0.020$) according to ultrasound and MRI lipometry by 16.7% ($p = 0.029$), preperitoneal fat by 3.0% ($p = 0.009$), subcutaneous fat by 11.2% ($p = 0.001$).
Conclusion. Metformin XR therapy for 12 months in patients with prediabetes, CHpEF and AO against the background of optimal basic CHpEF therapy had a beneficial effect on glucose metabolism (decrease in fasting plasma glucose and insulin, glycated hemoglobin, insulin resistance indices HOMA-IR, FIRI) and on subcutaneous and visceral adipose tissue depots: epicardial and preperitoneal.

Keywords: metformin XR, chronic heart failure with preserved ejection fraction, prediabetes, abdominal obesity, visceral adipose tissue, ultrasonic lipometry, MRI of the heart

Acknowledgment: The study was supported by Merck and partially supported by a government assignment under the budget topic, reg. No. FWNR-2024-0004.

For citation: Tsygankova OV, Apartseva NE, Latyntseva LD, Ryabikov AN, Kashtanova EV. Long-term effects of metformin on fat depots and insulin-glucose parameters in patients with prediabetes and chronic heart failure. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(16):274–283. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-347.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) – гетерогенный синдром с разнообразной этиологией и патофизиологическими факторами [1]. В отличие от других факторов риска развития ХСНсФВ, ожирение и нарушения углеводного обмена часто связаны с увеличением висцеральной жировой ткани (ЖТ), которая представляет собой высокоактивный эндокринный орган, способный усугублять системное воспаление и фиброзное ремоделирование миокарда и эндотелия [2, 3]. Дисбаланс между про- и противовоспалительными адипокинами, секретируемыми висцеральной ЖТ, способствует инициации и эскалации ряда сердечно-сосудистых и метаболических нарушений, включая развитие инсулинорезистентности (ИР) [4].

Одним из активно изучаемых депо висцеральной ЖТ в концепции патогенеза ХСНсФВ является эпикардиальный жир. Увеличенное эпикардиальное представительство ЖТ создает механическую нагрузку на сердце из-за ограничения движений перикарда, нарушая процессы диастолического наполнения и расслабления левого желудочка (ЛЖ). Кроме того, с гипертрофией данного депо связывают повышенное высвобождение провоспалительных адипокинов, способствующих развитию нарушений сердечного ритма, проводимости и механики сокращения ЛЖ [5]. В ряде исследований показано, что толщина и площадь эпикардиальной ЖТ были значительно выше у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2), предиабетом, а также с изолированной ИР по сравнению с лицами без нарушений углеводного обмена [6, 7]. Пациенты с ХСНсФВ, нарушениями углеводного обмена и увеличенной эпикардиальной ЖТ могут быть отнесены к определенному фенотипу, которому могут принести пользу вмешательства, направленные на редукцию данного жирового компартмента [8]. Другим, не менее важным с точки зрения влияния на развитие сердечно-сосудистых заболеваний, висцеральным жировым депо является предбрюшинная ЖТ, остающаяся малоизученной у пациентов с ХСНсФВ [9].

Метформин – широко назначаемый сахароснижающий препарат, уменьшающий выработку глюкозы печенью и улучшающий чувствительность к инсулину вследствие увеличения периферического поглощения и утилизации глюкозы [10]. В связи с некоторым его эффектом на снижение веса и модификацию композиционного состава тела, в последние годы особое внимание уделяется

влиянию метформина на различные органные и подкожные жировые депо [8]. К сожалению, рандомизированные клинические исследования (РКИ), посвященные эффектам препарата на висцеральную ЖТ, скудны и противоречивы [11–13], а при ХСНсФВ нами не обнаружены.

Цель исследования – изучить эффекты метформина пролонгированного высвобождения (XR) на различные жировые депо и параметры метаболизма глюкозы у пациентов с ХСНсФВ, предиабетом и абдоминальным ожирением (АО) через 12 мес. приема препарата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Одноцентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование «Эффективность и безопасность применения метформина пролонгированного высвобождения у пациентов с предиабетом, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и АО (PredMet)» (протокол этического комитета №48 от 08.06.2021; регистрационный номер в регистре НАРНИС РНИ.25.004) проведено на базе НИИ терапии и профилактической медицины филиала ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск). Исследование состояло из 4 последовательных этапов:

1) скрининг (визит 0),

2) вводный период, в котором пациенты обеих групп принимали метформин XR (Глюкофаж® Лонг, Мерк Хелскеа КГаА, Германия / ООО «Нанолек», Россия) в течение 4 нед. до рандомизации (средняя доза в группе А составила 1469 мг/сут, в группе В – 1453 мг/сут),

3) рандомизация (группа продолживших прием метформина XR (А) и контрольная группа (В)),

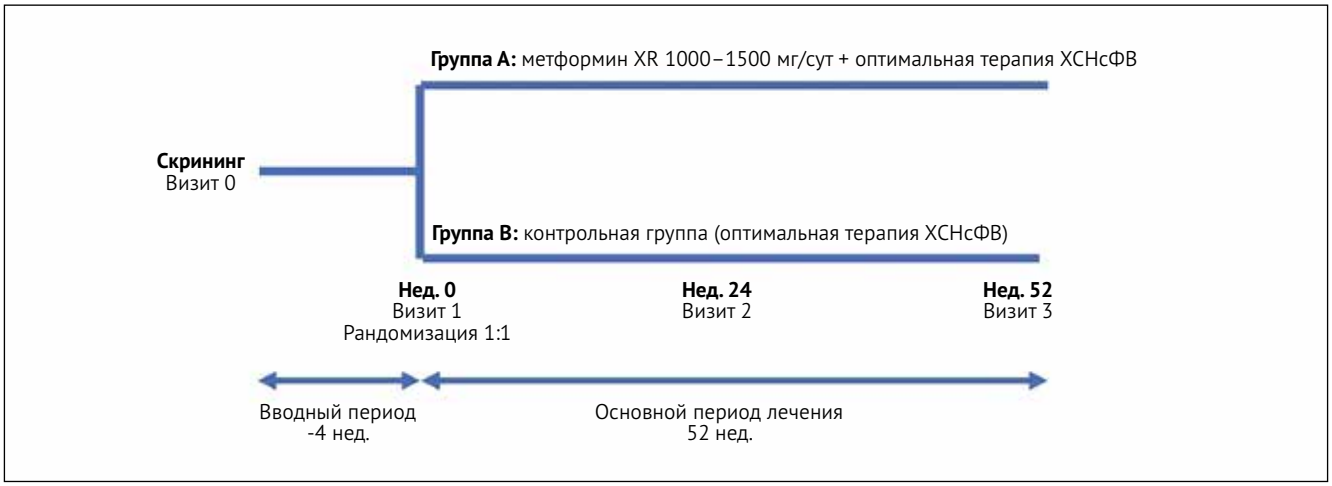
4) основной период – наблюдение, клинический, лабораторный и инструментальный мониторинг пациентов двух указанных групп в течение 52 нед. на фоне приема оптимальной терапии ХСН (*рис. 1*).

В данной статье описывается 52-нед. сегмент наблюдения за пациентами (визиты 1 и 3). Ранее мы опубликовали результаты визита 2 (24 нед. наблюдения) [14].

Критерии включения: лица мужского или женского пола в возрасте 45–60 лет; предиабет [10] и ХСН I–III функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца (NYHA) [15], установленные не менее чем за 3 мес. до скрининга; фракция выброса ЛЖ ≥50% по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) в период скрининга или в течение 12 мес. до него; структурные поражения сердца, подтвержденные результатами ЭхоКГ в период скрининга или в течение 12 мес. до начала участия в исследовании; уровень N-концевого пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP) ≥125 пг/мл; АО (окружность талии (ОТ) >80 см для женщин и >94 см для мужчин); офисное артериальное давление (АД) ≤140/85 мм рт. ст., в том числе на фоне оптимальной антигипертензивной терапии; применение подобранной оптимальной фармакотерапии по поводу ХСН в течение как минимум 3 мес. до скрининга [15]. Критерии невключения: непереносимость метформина; расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) <45 мл/мин/1,73 м^2; эндокринопатии, кроме предиабета; фибрилляция предсердий, острый коронарный синдром, инсульт или вмешательство на сердце в анамнезе; симптомы острой декомпенсированной ХСН на момент обследования или за последние 3 мес.; применение биологически активных добавок, сахароснижающих препаратов, препаратов для лечения ожирения в течение 6 мес. до включения в исследование [14]. В основном периоде наблюдения 5 пациентов были исключены из исследования: диагностирован СД2 (n = 3), развитие ишемического инсульта (n = 1), отзыв согласия на участие в исследовании (n = 1). В общей сложности в итоговый анализ на 52-й нед. (визит 3) вошло 59 пациентов: 31 в группе А и 28 в группе В.

Пациентам на визитах 1 и 3 проводилось общеклиническое обследование, тест 6-минутной ходьбы, стандартная антропометрия, лабораторные исследования, в том числе оценка состояния липидного профиля (общий холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) количественным методом, ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) рассчитывался по формуле Фридвальда: ХС ЛНП (ммоль/л) = общий ХС – ХС ЛВП – ТГ/2,2) и углеводного обмена: глюкоза и инсулин плазмы натощак, уровень гликированного гемоглобина, расчет

● ***Рисунок 1.*** Схема дизайна исследования
● ***Figure 1.*** Research design scheme



индексов ИР (HOMA-IR = инсулин натощак (мкЕд/мл) × глюкоза натощак (ммоль/л)/22,5 (≥2,7 – свидетельствует о наличии ИР); FIRI = инсулин натощак (мкЕд/мл) × глюкоза натощак (ммоль/л)/25) (≥2,7 – свидетельствует о наличии ИР), индекса ТГ/глюкоза = Ln [ТГ (мг/дл) × глюкоза плазмы натощак (мг/дл)/2] (общепринятые значения, характерные для ИР, отсутствуют). На основании уровня креатинина плазмы вычислялась рСКФ по формуле CKD-EPI. На визитах 1 и 3 одним и тем же специалистом проведена ультразвуковая оценка толщины эпикардиального жира (аппарат GE Vivid E95) в конце систолы с использованием эпигастрального доступа [16], а также толщины подкожной и предбрюшинной ЖТ по оригинальной методике [17], прошедшей валидизацию на популяционном и клиническом уровнях [18]. Дополнительно оценка толщины эпикардиального жира выполнялась с помощью МРТ сердца (томограф Ingenia 3.0T, Philips, Нидерланды) в конце диастолы в горизонтальном срезе по длинной оси сердца в максимальном участке скопления жира атриовентрикулярной борозды, от миокарда перпендикулярно перикарду [19].

Статистический анализ

Описание количественных признаков представлено в виде медианы и квартилей (Me [Q1; Q3]) в связи с отличным от нормального распределением изучаемых переменных (критерий Колмогорова – Смирнова). Использованы стандартные критерии оценки статистических гипотез: критерий Манна – Уитни для сравнения двух независимых выборок по количественному признаку, Т-критерий Уилкоксона и критерий Мак-Немара для связанных значений. Сравнение групп по частотам выполнялось с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного теста Фишера. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $p < 0,05$. Данные анализировались с использованием статистической программы SPSS 20.0.

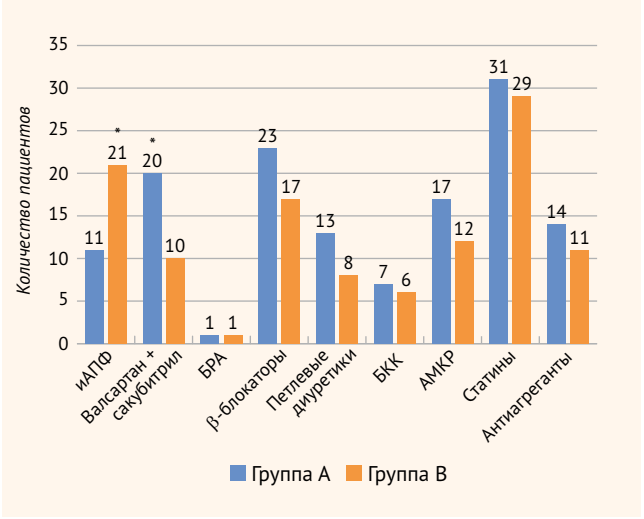
РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты групп А и В исходно не отличались по возрасту (58,00 [56,00; 60,00] и 57,00 [54,00; 59,00] лет, p = 0,079), полу (в каждой группе 50% мужчин), ФК ХСН по NYHA (наибольшее число пациентов с II ФК – 56,3 и 53,1% соответственно, p = 0,999), значениям NT-proBNP (134,00 [128,00; 386,00] и 130,50 [126,25; 200,50] пг/мл, p = 0,353), статусу курения, антропометрическим параметрам, показателям липидного и углеводного обмена. Все рандомизированные участники имели артериальную гипертензию (цифры систолического и диастолического АД, частота сердечных сокращений (ЧСС) между группами также не различались). Структура кардиологической терапии у пациентов обеих групп отражена на *рис. 2*.

Через 52 нед. наблюдения (визит 3) не зарегистрирована динамика ФК ХСН по NYHA в обеих группах пациентов, в то же время зафиксировано увеличение дистанции, пройденной во время теста 6-минутной ходьбы, на 1,4% (p = 0,011) у пациентов группы А (прием метформина XR) по сравнению с исходными

● ***Рисунок 2.*** Структура получаемой терапии у рандомизированных пациентов

● ***Figure 2.*** The structure of the therapy received in randomized patients



Примечание. иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, БКК – блокаторы кальциевых каналов, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, *p < 0,05 между группами А и В.

характеристиками. Также в группе А на визите 3 произошло снижение в сравнении с исходными значениями следующих антропометрических параметров: ОТ на 0,9% (p = 0,027), окружности бедер на 1,5% (p = 0,033), массы тела на 4,1% (-3,6 [-4,9; 1,0] кг) (p = 0,001), ИМТ на 2,0% (-1,2 [-1,7; 0,3] кг/м^2) (p = 0,001) (*табл. 1*). В свою очередь, в группе В (только стандартная терапия ХСН), через 12 мес. отмечено увеличение окружности бедер на 1,3% (p = 0,045). Динамики показателей АД и ЧСС на визите 3 в обеих группах выявлено не было.

Анализ динамики параметров углеводного обмена исходно и через 12 мес. после рандомизации в группе А выявил снижение уровня глюкозы плазмы натощак на 7,7% (-0,3 [-0,6; -0,1] ммоль/л, p < 0,0001), гликированного гемоглобина на 3,3% (-0,3 [-0,5; 0,1] %, p = 0,008), инсулина натощак на 20% (-1,9 [-9,3; 0,8] мкЕд/мл, p = 0,004) и индексов ИР HOMA-IR и FIRI на 25,3% (p = 0,001) (*табл. 2*). Обратная ситуация наблюдалась в группе В (контроль): увеличились значения гликированного гемоглобина на 3,4% (0,3 [-0,2; 0,4] %, p = 0,021), инсулина натощак на 45% (2,6 [-1,5; 6,4] мкЕд/мл, p = 0,031) и соответствующих индексов ИР на 52,4% (p = 0,020). Кроме того, в группе приема метформина XR на 3-м визите зафиксировано увеличение рСКФ на 8,8% (p = 0,019) по сравнению с исходным значением.

На визите 3 динамика параметров ультразвуковой липометрии, оценивающей как висцеральные (эпикардиальное и предбрюшинное), так и подкожное жировые депо, продемонстрирована только в группе А для всех трех локализаций: снизилась толщина эпикардиального жира на 6,1% (-0,5 [-1,3; 0,4] мм, p = 0,020), предбрюшинного жира на 3,0% (-0,70 [-2,1; 0,2] мм, (p = 0,009), подкожного жира на 11,2% (-1,4 [-2,1; -0,1] мм, (p = 0,001), а также площадь предбрюшинного жирового депо на 10,8% (p = 0,005) (*табл. 3*).

● ***Таблица 1.*** Антропометрические и гемодинамические параметры у пациентов групп А и В, оцененные на визитах 1 и 3
● ***Table 1.*** Anthropometric and hemodynamic parameters in patients of groups A and B, assessed at visits 1 and 3

Показатель Me (Q1; Q3)	Группа А (метформин), n = 31		p_1	Группа В (контроль), n = 28		p_2	p_3
	Визит 1	Визит 3		Визит 1	Визит 3		
Окружность талии, см	114,00 [104,00; 121,00]	113,00 [105,20; 122,00]	**0,027**	111,00 [104,50; 116,25]	111,00 [106,25; 117,15]	0,087	0,590
Окружность бедер, см	120,00 [112,00; 126,00]	118,20 [112,00; 123,20]	**0,033**	114,00 [107,25; 121,00]	115,50 [107,53; 121,75]	**0,045**	0,264
Соотношение окружности талии к окружности бедер	0,93 [0,90; 1,01]	0,94 [0,89; 1,01]	0,468	0,96 [0,91; 1,03]	0,96 [0,90; 1,03]	0,531	0,671
Масса тела, кг	103,20 [87,80; 116,00]	99,00 [86,40; 115,30]	**0,001**	101,60 [88,05; 114,00]	102,65 [89,00; 113,48]	0,829	0,873
ИМТ, кг/м^2	34,88 [32,99; 40,38]	34,18 [32,50; 39,80]	**0,001**	33,54 [30,04; 37,57]	33,90 [30,62; 39,09]	0,785	0,534
САД, мм рт. ст.	130,00 [122,00; 144,00]	134,00 [128,00; 136,00]	0,969	138,00 [129,00; 142,00]	136,00 [131,00; 138,00]	0,157	0,077
ДАД, мм рт. ст.	84,00 [74,00; 90,00]	81,00 [74,00; 90,00]	0,072	83,50 [75,75; 90,00]	84,00 [75,00; 88,00]	0,524	0,168
ЧСС, ударов в мин	74,00 [65,00; 88,00]	72,00 [66,00; 79,00]	0,060	68,50 [64,50; 75,25]	70,00 [66,00; 74,00]	0,869	0,407
Тест 6-минутной ходьбы, м	421 [398; 446]	427 [399; 463]	**0,011**	420 [401; 482]	421 [407; 455]	0,399	0,358
ФК ХСН по NYHA, n (%): • I ФК • II ФК • III ФК	 9 (29,0%) 18 (58,1%) 4 (12,9%)	 15 (48,4%) 15 (48,4%) 1 (3,2%)	 0,118 0,445 0,354	 9 (32,1%) 16 (57,1%) 3 (10,7%)	 8 (28,6%) 19 (67,9%) 1 (3,5%)	 0,771 0,408 0,611	 0,119 0,131 0,999

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ФК – функциональный класс, ЧСС – частота сердечных сокращений, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, NYHA – New York Heart Association, p_1 – статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визитах 1 и 3 в группе А; p_2 – статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визитах 1 и 3 в группе В; p_3 – статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визите 3 между группами А и В.

● ***Таблица 2.*** Лабораторные параметры у пациентов с ХСНсФВ, предиабетом и абдоминальным ожирением, оцененные на визитах 1 и 3
● ***Table 2.*** Laboratory parameters in patients with CHpEF, prediabetes and abdominal obesity, assessed at visits 1 and 3

Показатель (Me (Q1; Q3)	Группа А (метформин), n = 31		p_1	Группа В (контроль), n = 28		p_2	p_3
	Визит 1	Визит 3		Визит 1	Визит 3		
рСКФ, мл/мин/1,73 м^2	68,00 [63,30; 80,70]	74,00 [67,86; 84,20]	**0,019**	72,25 [65,01; 78,13]	74,11 [67,00; 78,62]	0,115	0,524
Общий холестерин, ммоль/л	4,31 [3,50; 4,80]	4,23 [3,83; 4,96]	0,829	4,33 [3,87; 4,99]	4,50 [3,95; 5,18]	0,232	0,485
ТГ, ммоль/л	1,50 [1,06; 2,00]	1,48 [1,08; 1,90]	0,597	1,40 [1,14; 1,70]	1,65 [1,20; 1,90]	0,524	0,855
ХС ЛВП, ммоль/л	1,41 [1,07; 1,61]	1,36 [1,07; 1,61]	0,860	1,41 [1,15; 1,80]	1,37 [1,06; 1,75]	0,387	0,976
ХС ЛНП, ммоль/л	2,02 [1,58; 2,69]	2,10 [1,7; 2,60]	0,517	2,10 [1,79; 2,72]	2,30 [2,01; 2,70]	0,233	0,346
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	6,50 [6,20; 6,60]	6,00 [5,90; 6,10]	**<0,0001**	6,25 [5,65; 6,70]	6,45 [6,13; 6,80]	0,147	0,001
Инсулин натощак, мкЕд/мл	12,00 [8,50; 19,70]	9,60 [9,00; 14,20]	0,004	10,55 [8,93; 19,83]	15,30 [9,88; 24,85]	**0,031**	**0,009**
Индекс HOMA-IR, у.е.	3,60 [2,38; 5,60]	2,69 [2,40; 3,85]	**0,001**	2,96 [2,45; 5,57]	4,51 [2,83; 6,17]	**0,020**	**0,002**
Индекс FIRI, у.е.	3,24 [2,14; 5,04]	2,42 [2,16; 3,46]	**0,001**	2,67 [2,21; 5,02]	4,06 [2,54; 5,56]	**0,020**	**0,002**
Индекс ТГ/глюкоза, у.е.	8,97 [8,58; 9,33]	8,89 [8,61; 9,12]	0,183	8,83 [8,49; 9,18]	9,00 [8,72; 9,16]	0,524	0,316
HbA1c, %	6,10 [5,70; 6,30]	5,90 [5,60; 6,00]	**0,008**	5,90 [5,70; 6,30]	6,10 [6,00; 6,28]	**0,021**	**0,001**

Примечание. рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ТГ – триглицериды, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, p_1 – статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визитах 1 и 3 в группе А, p_2 – статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визитах 1 и 3 в группе В, p_3 – статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визите 3 между группами А и В.

Динамика толщины эпикардиального жира по данным МРТ сердца через 52 нед. наблюдения соответствовала закономерностям, полученным при ультразвуковой оценке. Так, у пациентов в группе приема метформина XR на фоне стандартной терапии ХСН зафиксировано снижение этого показателя на 16,7% (-1,0 [-2,0; 0,0] мм, p = 0,029) по сравнению со значениями, определенными на визите 1. В группе В толщина эпикардиального жира по данным МРТ сердца на визите 3 не отличалась от исходного значения (p = 0,307) (*табл. 3*).

● ***Таблица 3.*** Параметры ультразвуковой и МРТ-липометрии у пациентов групп А и В, оцененные на визитах 1 и 3
● ***Table 3.*** Parameters of ultrasound and MRI lipometry in patients of groups A and B, evaluated at visits 1 and 3

Показатель Me (Q1; Q3)	Группа А (метформин), n = 31		p1	Группа В (контроль), n = 28		p2	p3
	Визит 1	Визит 3		Визит 1	Визит 3		
Ультразвуковая липометрия							
Толщина эпикардиального жира, мм	9,85 [7,50; 11,66]	9,25 [7,50; 11,03]	**0,020**	8,70 [6,50; 9,70]	8,60 [6,30; 10,30]	0,141	0,668
Толщина предбрюшинного жира, мм	16,60 [14,25; 21,00]	16,10 [13,20; 19,00]	**0,009**	17,50 [14,53; 20,95]	17,95 [13,60; 22,65]	0,236	0,151
Ширина предбрюшинного жира, мм	85,90 [73,60; 93,70]	84,60 [69,20; 95,20]	0,104	85,45 [66,60; 99,55]	85,65 [71,40; 101,45]	0,569	0,643
Площадь предбрюшинного жира, $см^2$	10,76 [7,49; 13,20]	9,60 [6,10; 12,60]	**0,005**	9,95 [7,80; 15,49]	10,86 [7,83; 15,85]	0,412	0,233
Толщина подкожного жира, мм	18,70 [13,40; 22,60]	16,60 [12,60; 21,20]	**0,001**	16,65 [11,25; 20,78]	16,90 [11,90; 20,83]	0,099	0,814
МРТ-липометрия							
Толщина эпикардиального жира, мм	6,00 [6,00; 8,00]	5,00 [5,00; 8,00]	**0,029**	6,00 [6,00; 7,00]	6,00 [6,00; 8,00]	0,307	0,088

Примечание. МРТ – магнитно-резонансная томография; p_1 – статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визитах 1 и 3 в группе А; p_2 – статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визитах 1 и 3 в группе В; p_3 – статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визите 3 между группами А и В.

ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые в рамках РКИ нами были изучены эффекты метформина XR на компартменты жировых депо и параметры инсулин-глюкозного гомеостаза через 12 мес. наблюдения у пациентов с предиабетом, ХСНсФВ и АО. Продемонстрированное в нашем исследовании снижение антропометрических параметров (массы тела, ИМТ, окружности талии и бедер) соотносится с результатами работ, посвященных изучению эффектов метформина у пациентов с недиабетической гипергликемией. Так, в 2 РКИ у пациентов с ИБС, ИР и/или предиабетом прием метформина был ассоциирован со снижением основных антропометрических характеристик. В исследовании CAMERA в 2013 г. терапия метформином немедленного высвобождения (IR) (n = 86, из них 9 пациентов имели ХСН I-II ФК NYHA) в дозе 850 мг 2 раза в день в течение 18 мес. сопровождалась снижением массы тела, ИМТ, окружности талии (p < 0,0001 для всех параметров) по сравнению с приемом плацебо (n = 87). Среднее значение снижения массы тела составило 3,2 кг [20]. В исследовании MET-REMODEL 2019 г. терапия метформином XR в дозе 2000 мг/сут в течение 12 мес. (n = 31) была ассоциирована со снижением массы тела на 4 кг (p = 0,001) у пациентов с ИБС, ИР и/или предиабетом, без выделения пациентов с ХСН [11].

У пациентов с метаболическим синдромом и диастолической дисфункцией, определяемой при средней скорости e' <10,2 см/с для пациентов в возрасте 40–59 лет или средней скорости e' <7,2 см/с для пациентов в возрасте 60–65 лет по данным ЭхоКГ (исследование MET-DIME 2021 г.), прием метформина IR (n = 24) в дозе 1000 мг 2 раза в день в течение 6 мес. сопровождался снижением массы тела на 2,47 кг (p = 0,015), но через 12 и 24 мес. дальнейшая динамика массы тела не была продемонстрирована. По сравнению с модификацией образа жизни (n = 25) в группе терапии метформином IR уменьшение окружности талии составило 5,79 см через 24 мес. (p = 0,008) [21].

Благоприятное влияние метформина на массу тела продемонстрировано и у пациентов с ХСН со сниженной ФВ (ХСНнФВ) без СД2. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании A.K. Wong et al. 2012 г. 62 пациента с ХСНнФВ с наличием ИР (средний возраст 65,2 ± 8,0 года; мужчины – 90%; ФВ ЛЖ – 32,6 ± 8,3%) были рандомизированы на прием метформина IR в дозе 2000 мг/сут (n = 39) или плацебо (n = 23) в течение 4 мес. По сравнению с плацебо в группе метформина определено значимое снижение массы тела (–1,9 ± 2,3 против 1,1 ± 2,5 кг, p < 0,0001) и ИМТ (–2,03 ± 6,07 против 0,39 ± 0,89 кг, p = 0,037) [22]. Позднее, в исследовании A.N. Larsen et al. в 2020 г. у пациентов с ИР и ХСНнФВ (средний возраст 66 лет; ФВ ЛЖ 37 ± 8%) на фоне стандартной терапии прием метформина XR (n = 19) в дозе 1500 мг/сут сопровождался снижением массы тела по сравнению с плацебо (n = 17) через 6 мес. от начала исследования (-1,9 ± 2,0 кг и -0,3 ± 2,1 кг соответственно, p = 0,003) [23]. РКИ, изучающих аналогичные эффекты метформина как немедленного, так и замедленного высвобождения у пациентов с ХСНсФВ и предиабетом/ИР, в доступных источниках нами найдено не было.

В нашем исследовании продемонстрировано ожидаемое положительное влияние метформина XR на глюкозо-инсулиновый гомеостаз у пациентов с предиабетом, ХСНсФВ и АО. Противоположная картина наблюдалась у пациентов из группы контроля, где уже через 6 мес. наблюдения увеличилась концентрация инсулина, гликированного гемоглобина и соответствующих расчетных индексов ИР – FIRI и HOMA-IR, данные закономерности сохранились и через 12 мес. (визит 3), что может в дальнейшем оказать неблагоприятный эффект на течение ХСНсФВ.

В упомянутом ранее исследовании MET-REMODEL было отмечено уменьшение глюкозы плазмы натощак через 12 мес. терапии метформином XR (p = 0,009) [11]. В отличие от MET-REMODEL, в исследовании CAMERA не продемонстрировано снижение глюкозы натощак (p = 0,064), но показано уменьшение значений гликированного гемоглобина (p < 0,0001), концентрации инсулина натощак (p = 0,0047) и индекса HOMA-IR (p = 0,0025) в группе приема метформина IR по сравнению с плацебо [20]. Различное влияние

метформина на показатели гликемического статуса в данных работах можно объяснить тем, что в них включались в различных пропорциях не только пациенты с предиабетом, но и с ИР. В исследовании MET-DIME 2021 г. у пациентов с метаболическим синдромом и диастолической дисфункцией продемонстрировано значимое снижение уровня индекса HOMA-IR в группе приема метформина IR как через 12 мес. терапии (p = 0,030), так и через 24 мес. (p = 0,044) [21], что подтверждает его благоприятный метаболический профиль у пациентов с ИР без сопутствующих нарушений углеводного обмена в когортах без выделения группы пациентов с ХСН или при ХСНнФВ.

Действительно, в выборке пациентов с ХСНнФВ и ИР гликемические эффекты метформина достаточно изучены. В исследовании A.K. Wong et al. 2012 г. при 4-месячном приеме метформина IR значимо снизился индекс FIRI (p < 0,0001) и уровень гликированного гемоглобина (p = 0,002) [22]. В исследовании A.N. Larsen et al. 2020 г. на аналогичной выборке в группе приема метформина XR в течение 6 мес. наблюдалось снижение уровня гликированного гемоглобина (p = 0,020), без влияния на индекс HOMA-IR (p = 0,240), уровень глюкозы (p = 0,480) и инсулина (p = 0,190) в сыворотке крови натощак [23]. Стоит отметить, что критерием ИР в исследовании A.K. Wong et al. являлось значение индекса FIRI ≥ 2,7, а в исследовании A.N. Larsen et al. уровень гликированного гемоглобина 5,5–6,4%, что затрудняет сопоставление их результатов.

Последние работы также подтверждают описанные выше позитивные эффекты метформина при наличии систолической дисфункции миокарда. В 2023 г. опубликованы данные A.M. Kamel et al. Исследователи включили 70 пациентов с ХСНнФВ (средняя ФВ ЛЖ 37 ± 8%) без СД2 и разделили их в соотношении 1:1 на группу приема метформина IR 2000 мг/сут и группу контроля, все пациенты находились на стандартной терапии ХСН. Терапия метформином IR через 12 мес. снизила уровень глюкозы плазмы натощак (p = 0,047) [24]. Важно отметить, что в настоящее время не получено убедительных данных, доказывающих, что контроль гликемии улучшает прогноз пациентов с ХСНнФВ и нарушениями углеводного обмена, для пациентов с ХСНсФВ данный вопрос остается неисследованным [25, 26].

В нашей работе на фоне 12-мес. приема метформина XR у пациентов с ХСНсФВ, предиабетом и ОА продемонстрировано повышение рСКФ на 8,8% по сравнению с исходным значением. Данный эффект отсутствовал на визите 2 (24-я нед. основного периода лечения), динамика рСКФ показана только на визите 3 (52-я нед.). В настоящее время увеличиваются научные данные о нефропротективном влиянии метформина, реализующемся на клеточном уровне [27]. Экспериментальные исследования на животных моделях, наряду с эпидемиологическими исследованиями, поддерживают применение метформина при СД2 / предиабете и хронической болезни почек, с учетом коррекции дозы препарата при рСКФ 30–60 мл/мин/1,73 м^2 [28–30]. Кроме того, в конце 2024 г. завершается плацебоконтролируемое РКИ RenoMet, изучающее нефропротективное действие метформина IR у лиц без СД при прогрессирующей хронической болезни почек (рСКФ 30–90 мл/мин/1,73 м^2). Стоит отметить, что в данное исследование включались пациенты с ХСН I–III ФК по NYHA[1].

Изучению влияния метформина на различные компартменты ЖТ у лиц с предиабетом и/или ИР в целом уделено недостаточно внимания, а при ХСНсФВ публикации нами не обнаружены. Одна из немногочисленных работ A.N. Larsen et al. 2020 г., в которой у пациентов с ХСНнФВ и ИР 6-мес. прием метформина XR 1500 мг/сут наряду со снижением массы тела сопровождался уменьшением жировой массы, оцененной с помощью биоэлектрического импеданса, однако, без разделения на депо ЖТ [23]. В исследовании MET-REMODEL терапия метформином XR в течение 12 мес. была ассоциирована с уменьшением площади подкожной ЖТ, измеренной при МРТ брюшной полости, на 8,8% (p = 0,003), тогда как существенного влияния на висцеральную жировую ткань (оценивалось пространство между верхней частью межпозвоночного диска L3 и основанием межпозвоночного диска L5) показано не было [11].

В нашей работе в группе приема метформина XR в дозе 1000–1500 мг в сут. отмечена редукция обоих изучаемых висцеральных жировых депо – эпикардиальной и предбрюшинной ЖТ. Оценка эпикардиальной ЖТ осуществлялась двумя методиками – ультразвуковым исследованием, являющимся широкодоступным и высоковоспроизводимым [31], и МРТ сердца, имеющей преимущество в изучении эпикардиальной ЖТ, благодаря обеспечению более точной визуализации висцерального и париетального листка перикарда [32]. Уменьшение эпикардиальной ЖТ, оцененной в различные фазы сердечного цикла, на визите 3 подтверждено как данными ЭхоКГ (оценка толщины в конце систолы) на 6,1%, так и МРТ сердца (оценка толщины в диастолу) – на 16,7% по сравнению с визитом 1. Стоит отметить, что через 6 мес. приема метформина XR (визит 2) статистически значимого изменения толщины эпикардиальной ЖТ при УЗИ зафиксировано не было, динамика была показана лишь через 12 мес. приема, а МРТ-липометрия выполнялась на 1-м и 3-м визитах (исходно и через 12 мес. наблюдения). В 2017 г. впервые в рамках открытого РКИ было изучено влияние терапии метформином IR в дозе 2000 мг/сут (n = 54) или его комбинации с лираглутидом (n = 41) на толщину эпикардиальной ЖТ у 95 пациентов с СД2 и ИМТ ≥2 7 кг/м^2. G. Iacobellis et al. показали, что по истечении 6 мес. снижение толщины эпикардиальной ЖТ по данным ЭхоКГ наблюдалось только в первой группе. К тому же в группе изолированного приема метформина IR не было выявлено динамики гликированного гемоглобина и ИМТ, в отличие от группы приема лираглутида. Возможно, это связано с исходными характеристиками пациентов, поскольку в группе приема метформина среднее значение массы тела и ИМТ были значимо ниже по сравнению с группой комбинированного лечения (p < 0,01), что, в том числе, могло повлиять на меньший регресс эпикардиальной ЖТ [12].

[1] Реестр клинических исследований США. Режим доступа: https://ichgcp.net/ru/clinical-trials-registry/NCT03831464.

В 2019 г. в исследовании M. Ziyrek et al. у пациентов с впервые выявленным СД2 (n = 47) монотерапия метформином IR 2000 мг/сут в течение 3 мес. привела не только к снижению ИМТ (исходно – 28,27 ± 2,71 кг/м^2; через 3 мес. – 27,29 ± 2,10 кг/м^2, p < 0,0001), но и толщины эпикардиальной ЖТ (исходно – 5,07 ± 1,33 мм; через 3 мес. – 4,76 ± 1,32 мм, p < 0,001) по данным ЭхоКГ [13]. В 2020 г. G. Iacobellis et al. в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании сравнивали влияние дапаглифлозина на фоне приема метформина IR (n = 50) и монотерапии метформином IR в дозе 2000 мг/сут (n = 50) на эпикардиальную ЖТ. В обеих группах через 6 мес. зарегистрировано уменьшение ультразвукового показателя толщины эпикардиальной ЖТ: для комбинации дапаглифлозина и метформина IR более выраженное – с 8,5 ± 2 до 6,8 ± 1,9 мм (p < 0,016), для монотерапии метформином IR – с 8,1 ± 2,4 до 7,4 ± 2,3 мм (p < 0,016). Более выраженный эффект на снижение массы тела и уровень гликированного гемоглобина также был зарегистрирован для группы комбинированного лечения [33]. Суммируя имеющиеся данные приведенных выше клинических исследований и результаты нашей работы, можно заключить, что уменьшение толщины эпикардиального жира на фоне приема метформина, как правило, сочетается с положительными эффектами препарата на массу тела и гликемический статус.

В 2020 г. положительное влияние метформина IR на уменьшение толщины эпикардиальной ЖТ продемонстрировано в неконтролируемом исследовании у детей (средний возраст 14,3 ± 2,1 года, n = 30, 43% – мужской пол) с ожирением и ИР. На фоне приема препарата в течение 3 мес. эхокардиографический показатель эпикардиального жира снизился с 6,4 ± 2,1 до 4,7 ± 2,0 мм (p = 0,008) [34]. Кроме того, учитывая высокую провоспалительную активность висцерального жирового компартмента, в современных исследованиях изучается не только влияние метформина на размеры эпикардиального жирового депо, но и на выраженность воспалительных процессов в нем [35, 36]. Так, в исследовании WJ. Chen et al. 2013 г. было показано, что терапия метформином IR 2000 мг/сут у мужчин (n = 78, в возрасте 45–65 лет) с СД2 и диастолической дисфункцией ЛЖ сопровождалась снижением уровня активина А (p =0,002), высвобождаемого из эпикардиальной ЖТ и связанного с сократительной дисфункцией и резистентностью кардиомиоцитов к инсулину [37].

Коллектив авторов во главе с C. Sardu в 2019 г. при сравнении воспалительного статуса и соотношения лептина к адипонектину в перикоронарной ЖТ у пациентов с острым инфарктом миокарда и предиабетом, направленных на аортокоронарное шунтирование, выявил, что у принимающих метформин как минимум в течение 6 мес. до включения в исследование указанные параметры были ниже по сравнению с пациентами без данной терапии (p < 0,001) [35]. Требуются дальнейшие исследования эффектов метформина на эпикардиальную ЖТ у пациентов с ХСНсФВ в связи с близостью данного жирового депо к подлежащему миокарду, что может способствовать усилению его повреждения, усугублению микрососудистой дисфункции и фиброза за счет паракринных и вазокринных эффектов, а, следовательно, и прогрессии ХСНсФВ [37].

Описание положительного влияния метформина на премезентериальную ЖТ при доступном нам литературном поиске найдено только для формы IR на модели крыс с неалкогольной жировой болезнью печени, вызванной диетой с высоким содержанием жиров [38]. Нами впервые в рамках РКИ продемонстрировано, что прием метформина XR приводил к уменьшению как площади, так и толщины премезентериальной ЖТ, оцененной по авторской запатентованной методике ультразвуковой липометрии, у пациентов с ХСНсФВ, АО и предиабетом, что позволяет говорить о его системном влиянии на различные висцеральные жировые депо.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия метформином XR в течение 12 мес. у пациентов с предиабетом, ХСНсФВ и абдоминальным ожирением на фоне оптимальной базовой терапии ХСН по сравнению с группой контроля оказала благоприятный эффект не только на антропометрические параметры (уменьшение окружности талии и бедер, массы тела, ИМТ), но и на показатели метаболизма глюкозы (снижение глюкозы и инсулина плазмы натощак, гликированного гемоглобина, индексов инсулинорезистентности HOMA-IR, FIRI), а также на размеры подкожного и висцеральных депо ЖТ: эпикардиальное (ультразвуковая и МРТ-оценка) и предбрюшинное.

Поступила / Received 17.05.2024
Поступила после рецензирования / Revised 19.08.2024
Принята в печать / Accepted 21.08.2024

Список литературы / References

1. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circ Res.* 2019;124(11):1598–1617. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.313572.
2. Packer M. Disease-treatment interactions in the management of patients with obesity and diabetes who have atrial fibrillation: the potential mediating influence of epicardial adipose tissue. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):121. https://doi.org/10.1186/s12933-019-0927-9.
3. Цыганкова ОВ, Бадин АР, Бондарева ЗГ, Ложкина НГ, Платонов ДЮ. Ассоциации половых гормонов с компонентами инсулин-глюкозного гомеостаза. *Ожирение и метаболизм.* 2018;15(2):3–10. https://doi.org/10.14341/omet9482.
Tsygankova OV, Badin AR, Bondareva ZG, Lozhkina NG, Platonov DY. Associations of sex hormones with components of insulin-glucose homeostasis. *Obesity and Metabolism.* 2018;15(2):3–10. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/omet9482.
4. Цыганкова ОВ, Евдокимова НЕ, Веретюк ВВ, Латынцева ЛД, Аметов АС. Инсулинорезистентность и хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса. Патогенетические и терапевтические перекрестки. *Сахарный диабет.* 2022;25(6):535–547. https://doi.org/10.14341/DM12916.
Tsygankova OV, Evdokimova NE, Veretyuk VV, Latyntseva LD, Ametov AS. Insulin resistance and heart failure with preserved ejection fraction. Pathogenetic and therapeutic crossroads. *Diabetes Mellitus.* 2022;25(6):535–547. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/DM12916.
5. Anthony SR, Guarnieri AR, Gozdiff A, Helsley RN, Owens AP, Tranter M. Mechanisms linking adipose tissue inflammation to cardiac hypertrophy and fibrosis. *Clin Sci (Lond).* 2019;133(22):2329–2344. https://doi.org/10.1042/CS20190578.
6. Christensen RH, Hansen CS, von Scholten BJ, Jensen MT, Pedersen BK, Schnohr P et al. Epicardial and pericardial adipose tissues are associated

with reduced diastolic and systolic function in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(8):2006–2011. https://doi.org/10.1111/dom.13758.
7. Baloglu I, Turkmen K, Selcuk NY, Tonbul HZ, Ozcicek A, Hamur H et al. The Relationship Between Visceral Adiposity Index and Epicardial Adipose Tissue in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2021;129(5):390–395. https://doi.org/10.1055/a-0892-4290.
8. Shi YJ, Dong GJ, Guo M. Targeting epicardial adipose tissue: A potential therapeutic strategy for heart failure with preserved ejection fraction with type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2023;14(6):724–740. https://doi.org/10.4239/wjd.v14.i6.724.
9. Zhang QH, Xie LH, Zhang HN, Liu JH, Zhao Y, Chen LH et al. Magnetic Resonance Imaging Assessment of Abdominal Ectopic Fat Deposition in Correlation With Cardiometabolic Risk Factors. *Front Endocrinol.* 2022;13:820023. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.820023.
10. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Шамхалова МШ, Сухарева ОЮ, Галстян ГР и др. *Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых*. 2022. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290_2.
11. Mohan M, Al-Talabany S, McKinnie A, Mordi IR, Singh JSS, Gandy SJ et al. A randomized controlled trial of metformin on left ventricular hypertrophy in patients with coronary artery disease without diabetes: the MET-REMODEL trial. *Eur Heart J.* 2019;40(41):3409–3417. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz203.
12. Iacobellis G, Mohseni M, Bianco SD, Banga PK. Liraglutide causes large and rapid epicardial fat reduction. *Obesity.* 2017;25(2):311–316. https://doi.org/10.1002/oby.21718.
13. Ziyrek M, Kahraman S, Ozdemir E, Dogan A. Metformin monotherapy significantly decreases epicardial adipose tissue thickness in newly diagnosed type 2 diabetes patients. *Rev Port Cardiol (Engl Ed).* 2019;38(6):419–423. https://doi.org/10.1016/j.repc.2018.08.010.
14. Цыганкова ОВ, Евдокимова НЕ, Латынцева ЛД. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса на фоне предиабета и абдоминального ожирения: компартменты жировых депо и кардиометаболические маркеры. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2023;7(1):22–29. https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-1-22-29.
Tsygankova OV, Evdokimova NE, Latyntseva LD. Chronic heart failure with preserved ejection fraction amid prediabetes and abdominal obesity: fat depot compartments and cardiometabolic risk markers. *RMJ. Medical Review.* 2023;7(1):22–29. (In Russ.) https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-1-22-29.
15. Агеев ФТ, Арутюнов ГП, Беграмбекова ЮЛ, Беленков ЮН, Бойцов СА, Васюк ЮА и др. Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4083. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083.
Ageev FT, Arutyunov GP, Begrambekova YuL, Belenkov YuN, Boytsov SA, Vasyuk YuA. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083.
16. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(12):1311–1319. https://doi.org/10.1016/j.echo.2009.10.013.
17. Рябиков АН, Малютина СК, Гулиев ЗЗ, Шахматов СГ, Ясюкевич НВ, Толкачева НЮ. *Способ диагностики метаболического синдрома путем ультразвуковой липометрии*. Патент RU 2677526 C1, 17.01.2019. Режим доступа: https://www1.fips.ru/publication-web/publications/document?type=doc&tab=IZPM&id=4072D320-2902-4627-A226-38AFB19FEFB6.
18. Гулиев ЗЗ, Рябиков АН, Малютина СК, Стрыгин АВ. Ультразвуковая оценка липометрических показателей: валидизация с помощью МС-КТ. *Медицина и образование в Сибири.* 2014;(3):55. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/ultrazvukovaya-otsenka-lipometricheskih-pokazateley-validizatsiya-s-pomoschyu-ms-kt.
Guliyev ZZ, Ryabikov AN, Malyutina SK, Strygin AV. Ultrasonic assessment of lipometric indicators: validization by means of MC-CT. *Medicine and Education in Siberia.* 2014;(3):55. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/ultrazvukovaya-otsenka-lipometricheskih-pokazateley-validizatsiya-s-pomoschyu-ms-kt.
19. Flüchter S, Haghi D, Dinter D, Heberlein W, Kühl HP, Neff W et al. Volumetric assessment of epicardial adipose tissue with cardiovascular magnetic resonance imaging. *Obesity.* 2007;15(4):870–878. https://doi.org/10.1038/oby.2007.591.
20. Preiss D, Lloyd SM, Ford I, McMurray JJ, Holman RR, Welsh P et al. Metformin for non-diabetic patients with coronary heart disease (the CAMERA study): a randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(2):116–124. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70152-9.
21. Ladeiras-Lopes R, Sampaio F, Leite S, Santos-Ferreira D, Vilela E, Leite-Moreira A et al. Metformin in non-diabetic patients with metabolic syndrome and diastolic dysfunction: the MET-DIME randomized trial. *Endocrine.* 2021;72(3):699–710. https://doi.org/10.1007/s12020-021-02687-0.
22. Wong AK, Symon R, AlZadjali MA, Ang DS, Ogston S, Choy A et al. The effect of metformin on insulin resistance and exercise parameters in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(11):1303–1310. https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs106.
23. Larsen AH, Jessen N, Nørrelund H, Tolbod LP, Harms HJ, Feddersen S et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of metformin on myocardial efficiency in insulin-resistant chronic heart failure patients without diabetes. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(9):1628–1637. https://doi.org/10.1002/ejhf.1656.
24. Kamel AM, Ismail B, Abdel Hafiz G, Sabry N, Farid S. Effect of Metformin on Oxidative Stress and Left Ventricular Geometry in Nondiabetic Heart Failure Patients: A Randomized Controlled Trial. *Metab Syndr Relat Disord.* 2024;22(1):49–58. https://doi.org/10.1089/met.2023.0164.
25. Issa VS, Amaral AF, Cruz FD, Ayub-Ferreira SM, Guimarães GV, Chizzola PR et al. Glycemia and prognosis of patients with chronic heart failure--subanalysis of the Long-term Prospective Randomized Controlled Study Using Repetitive Education at Six-Month Intervals and Monitoring for Adherence in Heart Failure Outpatients (REMADHE) trial. *Am Heart J.* 2010;159(1):90–97. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.10.027.
26. MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM, Petrie JR, Fisher M, McKelvie R et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2008;29(10):1224–1240. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn156.
27. Song A, Zhang C, Meng X. Mechanism and application of metformin in kidney diseases: An update. *Biomed Pharmacother.* 2021;138:111454. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111454.
28. Lalau JD, Kajbaf F, Bennis Y, Hurtel-Lemaire AS, Belpaire F, De Broe ME. Metformin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease Stages 3A, 3B, or 4. *Diabetes Care.* 2018;41(3):547–553. https://doi.org/10.2337/dc17-2231.
29. Charytan DM, Solomon SD, Ivanovich P, Remuzzi G, Cooper ME, McGill JB et al. Metformin use and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(5):1199–1208. https://doi.org/10.1111/dom.13642.
30. Roumie CL, Chipman J, Min JY, Hackstadt AJ, Hung AM, Greevy RA Jr et al. Association of Treatment With Metformin vs Sulfonylurea With Major Adverse Cardiovascular Events Among Patients With Diabetes and Reduced Kidney Function. *JAMA.* 2019;322(12):1167–1177. https://doi.org/10.1001/jama.2019.13206.
31. Василькова ТН, Мищенко ТА. Современные методы оценки эпикардиальной жировой ткани. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;38(1):46–57. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-46-57.
Vasilkova TN, Mischenko TA. Recent assessment methods of epicardial adipose tissue. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023;38(1):46–57. (In Russ.) https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-46-57.
32. Guglielmo M, Lin A, Dey D, Baggiano A, Fusini L, Muscogiuri G, Pontone G. Epicardial fat and coronary artery disease: Role of cardiac imaging. *Atherosclerosis.* 2021;321:30–38. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.02.008.
33. Iacobellis G, Gra-Menendez S. Effects of Dapagliflozin on Epicardial Fat Thickness in Patients with Type 2 Diabetes and Obesity. *Obesity.* 2020;28(6):1068–1074. https://doi.org/10.1002/oby.22798.
34. Güneş H, Güneş H, Özmen Ş, Çelik E, Temiz F. Effects of metformin on epicardial adipose tissue and atrial electromechanical delay of obese children with insulin resistance. *Cardiol Young.* 2020;30(10):1429–1432. https://doi.org/10.1017/S1047951120002103.
35. Sardu C, D'Onofrio N, Torella M, Portoghese M, Loreni F, Mureddu S et al. Pericoronary fat inflammation and Major Adverse Cardiac Events (MACE) in prediabetic patients with acute myocardial infarction: effects of metformin. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):126. https://doi.org/10.1186/s12933-019-0931-0.
36. Salvatore T, Galiero R, Caturano A, Vetrano E, Rinaldi L, Coviello F et al. Dysregulated Epicardial Adipose Tissue as a Risk Factor and Potential Therapeutic Target of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Diabetes. *Biomolecules.* 2022;12(2):176. https://doi.org/10.3390/biom12020176.
37. Chen WJ, Greulich S, van der Meer RW, Rijzewijk LJ, Lamb HJ, de Roos A et al. Activin A is associated with impaired myocardial glucose metabolism and left ventricular remodeling in patients with uncomplicated type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2013;12:150. https://doi.org/10.1186/1475-2840-12-150.
38. Yasmin T, Rahman MM, Khan F, Kabir F, Nahar K, Lasker S et al. Metformin treatment reverses high fat diet- induced non-alcoholic fatty liver diseases and dyslipidemia by stimulating multiple antioxidant and anti-inflammatory pathways. *Biochem Biophys Rep.* 2021;28:101168. https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2021.101168.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **О.В. Цыганкова, Н.Е. Апарцева**
Концепция и дизайн исследования – **О.В. Цыганкова, Н.Е. Апарцева, Л.Д. Латынцева, А.Н. Рябиков, Е.В. Каштанова**
Написание текста – **О.В. Цыганкова, Н.Е. Апарцева, Л.Д. Латынцева, А.Н. Рябиков, Е.В. Каштанова**
Сбор и обработка материала – **Н.Е. Апарцева, Л.Д. Латынцева, А.Н. Рябиков, Е.В. Каштанова**
Обзор литературы – **О.В. Цыганкова, Н.Е. Апарцева**
Анализ материала – **О.В. Цыганкова, Н.Е. Апарцева, Л.Д. Латынцева, А.Н. Рябиков, Е.В. Каштанова**
Статистическая обработка – **Н.Е. Апарцева**
Редактирование – **О.В. Цыганкова, Н.Е. Апарцева, Л.Д. Латынцева, А.Н. Рябиков, Е.В. Каштанова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **О.В. Цыганкова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Oksana V. Tsygankova, Natalia E. Apartseva**
Study concept and design – **Oksana V. Tsygankova, Natalia E. Apartseva, Lyudmila D. Latyntseva, Andrey N. Ryabikov, Elena V. Kashtanova**
Text development – **Oksana V. Tsygankova, Natalia E. Apartseva, Lyudmila D. Latyntseva, Andrey N. Ryabikov, Elena V. Kashtanova**
Collection and processing of material – **Natalia E. Apartseva, Lyudmila D. Latyntseva, Andrey N. Ryabikov, Elena V. Kashtanova**
Literature review – **Oksana V. Tsygankova, Natalia E. Apartseva**
Material analysis – **Oksana V. Tsygankova, Natalia E. Apartseva, Lyudmila D. Latyntseva, Andrey N. Ryabikov, Elena V. Kashtanova**
Statistical processing – **Natalia E. Apartseva**
Editing – **Oksana V. Tsygankova, Natalia E. Apartseva, Lyudmila D. Latyntseva, Andrey N. Ryabikov, Elena V. Kashtanova**
Approval of the final version of the article – **Oksana V. Tsygankova**

Информация об авторах:

Цыганкова Оксана Васильевна, д.м.н., профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; oksana_c.nsk@mail.ru

Апарцева Наталья Евгеньевна, аспирант, младший научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; nsk@gmail.com

Латынцева Людмила Дмитриевна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории неотложной кардиологии, Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; ludmilanov2010@mail.ru

Рябиков Андрей Николаевич, д.м.н., профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; главный научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; andrew_ryabikov@mail.ru

Каштанова Елена Владимировна, д.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник с в.о. заведующего лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; elekastanova@yandex.ru

Information about the authors:

Oksana V. Tsygankova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Physicians, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; Senior Researcher, Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Research of Therapeutic Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; 175/1, B. Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; oksana_c.nsk@mail.ru

Natalia E. Apartseva, Postgraduate Student, Junior Researcher, Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life Cycle, Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; 175/1, B. Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; evdokimova1735.nsk@gmail.com

Lyudmila D. Latyntseva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Emergency Cardiology, Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; 175/1, B. Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; ludmilanov2010@mail.ru

Andrey N. Ryabikov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Physicians, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; Chief Researcher Laboratory of Ethiopathogenesis and Clinics of Internal Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; 175/1, B. Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; andrew_ryabikov@mail.ru

Elena V. Kashtanova, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Leading Researcher with the Assigned Responsibilities of the Head of the Laboratory of Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Research of Therapeutic Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; 175/1, B. Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; elekastanova@yandex.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-409

Оригинальная статья / Original article

Влияние терапии метформином на развитие дефицита витамина B12 у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

И.Г. Королева[1], Ж.М. Сизова[1], Е.В. Ших[1], В.Л. Захарова[1]✉, zakharova_v_l@staff.sechenov.ru, **Н.Н. Шиндряева[1,2], М.В. Мельник[1]**

[1] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

[2] Городская поликлиника №2; 117556, Россия, Москва, ул. Фруктовая, д. 12

Резюме

Введение. На протяжении последних десятилетий метформин является препаратом выбора в лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Однако его длительное применение ведет к ряду побочных эффектов, например развитию дефицита витамина B12 (VB12).

Цель. Оценить безопасность применения метформина в реальной клинической практике при лечении пациентов с СД2 по данным анализа частоты встречаемости дефицита VB12.

Материалы и методы. В условиях городской поликлиники обследовано 60 пациентов с СД2 в возрасте от 27 до 65 лет. Средняя анамнестическая длительность СД2 составила 68 [4; 291] мес. Все пациенты находились на подобранной гипогликемической терапии: монотерапию метформином получали 19 (31,7%) пациентов, метформин в составе комбинированной терапии – 41 (68,3%) пациент. Средняя продолжительность терапии метформином составила 62 [3; 291] мес. Всем пациентам был проведен анализ содержания VB12 в сыворотке крови в зависимости от длительности приема метформина.

Результаты. Средний уровень VB12 у обследованных пациентов составил 345 [99; 770] пг/мл. Нормальный уровень VB12 отмечен у 51 (85%) пациента (386 [221; 770] пг/мл), дефицит VB12 (<200 пг/мл) выявлен у 9 (15%) пациентов (146 [99; 195] пг/мл), отличия между уровнями VB12 достоверны ($p < 0,05$). При этом у 37 (61,7%) пациентов с нормальным уровнем VB12 его значения были расценены как пограничные (в диапазоне 200–450 пг/мл) и составили 335 [221; 470] пг/мл. Дефицит VB12 чаще развивался у пациентов, принимающих метформин более 1 года (16,7%), пограничное значение уровня VB12 чаще обнаруживалось у пациентов, принимающих метформин менее года (58,3%) и более 5 лет (71%). Однако зависимость уровня VB12 от длительности приема метформина оказалась недостоверна ($p > 0,05$).

Выводы. Применение метформина приводит к развитию дефицита VB12 у каждого шестого пациента с СД2 преимущественно после одного года лечения.

Ключевые слова: уровень витамина B12, контроль гликемии, сахароснижающая терапия, холотранскобаламин, длительность приема метформина

Для цитирования: Королева ИГ, Сизова ЖМ, Ших ЕВ, Захарова ВЛ, Шиндряева НН, Мельник МВ. Влияние терапии метморфином на развитие дефицита витамина B12 у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет*. 2024;18(16):284–290. https://doi.org/10.21518/ms2024-409.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effect of metformin therapy on the development of vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes mellitus

Irina G. Koroleva[1], Zhanna M. Sizova[1], Evgenia V. Shikh[1], Valeria L. Zakharova[1]✉, zakharova_v_l@staff.sechenov.ru, **Natalia N. Shindryaeva[1,2], Mariya V. Melnik[1]**

[1] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

[2] City Polyclinic No. 2; 12, Fruktovaya St., Moscow, 117556, Russia

Abstract

Introduction. For the past decades, metformin has been the drug of choice for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). However, its long-term use leads to a number of side effects, such as the development of vitamin B12 deficiency (VB12).

Aim. Assess the safety of metformin use in real clinical practice in the treatment of patients with type 2 diabetes based on the analysis of the incidence of VB12 deficiency.

Materials and methods. Sixty patients with T2DM aged 27 to 65 years were examined in a city polyclinic. The average anamnestic duration of T2DM was 68 [4; 291] months. All patients were on selected hypoglycemic therapy: 19 patients (31.7%) received metformin monotherapy, and 41 patients (68.3%) received metformin as part of combination therapy. The average duration of metformin therapy was 62 [3; 291] months. All patients underwent analysis of the VB12 content in the blood serum depending on the duration of metformin intake.

© Королева ИГ, Сизова ЖМ, Ших ЕВ, Захарова ВЛ, Шиндряева НН, Мельник МВ, 2024

Results. The average VB12 level in the examined patients was 345 [99; 770] pg/ml. Normal VB12 levels were observed in 51 (85%) patients (386 [221; 770] pg/ml), VB12 deficiency (<200 pg/ml) was detected in 9 (15%) patients (146 [99; 195] pg/ml), the differences between VB12 levels were significant ($p < 0.05$). At the same time, in 37 (61.7%) patients with normal VB12 levels, its values were assessed as borderline (in the range of 200–450 pg/ml), and amounted to 335 [221; 470] pg/ml. VB12 deficiency developed more often in patients taking metformin for more than 1 year (16.7%), borderline VB12 levels were more often found in patients taking metformin for less than a year (58.3%) and more than 5 years (71%). However, the dependence of VB12 levels on the duration of metformin intake was not significant ($p > 0.05$).
Conclusion. Metformin use results in the development of VB12 deficiency in every sixth patient with T2DM, primarily after one year of treatment.

Keywords: diabetes mellitus, metformin, vitamin B12, holotranscobalamin, vitamin B12 deficiency

For citation: Koroleva IG, Sizova ZM, Shikh EV, Zakharova VL, Shindryaeva NN, Melnik MV. Effect of metformin therapy on the development of vitamin b12 deficiency in patients with type 2 diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(16):284–290. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-409.

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

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении последних десятилетий метформин является препаратом выбора при лечении пациентов с СД2, которым в мире страдают 537 млн человек [1]. Метформин, по разным оценкам, принимают около 70% пациентов [1–3]. Применение метформина сопряжено с хорошей антигипергликемической активностью, низким риском развития гипогликемии, периферическим анорексигенным действием, однако при его длительном употреблении возможно развитие ряда побочных эффектов, в т. ч. дефицита VB12 [4–6]. Распространенность дефицита VB12 у данной категории пациентов колеблется от 5,8 до 52% и зависит от длительности приема препарата и его дозировки [7–9]. Наиболее вероятно, что дефицит VB12 развивается между тремя месяцами и пятью годами применения метформина [10–12]. Дефицит VB12, выступающего кофактором ферментов, участвующих в процессе синтеза ДНК, миелина и жирных кислот, может привести к ряду клинических последствий, которые включают гематологические нарушения (например, мегалобластную анемию и образование гиперсегментированных нейтрофилов), прогрессирующую аксональную демиелинизацию и периферическую нейропатию [13–15]. Диагностическими критериями дефицита VB12 являются снижение в крови уровня цианокобаламина, холотранскобаламина (форма витамина B12, связанного с транспортным белком транскобаламином) [16–18], а также повышение уровней гомоцистеина и метилмалоновой кислоты, анализ уровня которых необходим при пограничных значениях цианокобаламина и холотранскобаламина или несоответствии их значений и клинической картины [19, 20]. Однако, несмотря на обоснованность риска развития дефицита VB12 при приеме метформина, на сегодняшний день существуют лишь единичные рекомендации по контролю за развитием этого состояния у пациентов с СД2 [21]. Так, в 2018 г. в совместном отчете Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) было предложено проведение регулярного обследования пациентов, принимающих метформин [22], а позднее ADA был предложен периодический мониторинг уровня VB12 у пациентов, принимающих метформин [23]. В 2020 г. экспертами KDIGO было предложено ежегодное обследование пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), принимающих метформин более 4 лет или подверженных риску развития дефицита VB12 (в случае имеющегося нарушения всасывания при мальабсорбции, приверженности к веганской диете и пр.) [24]. В настоящее время в России ежегодный скрининг уровня VB12 не включен в задачу мониторинга пациентов с СД2, в т. ч. при развитии диабетической нейропатии [25]. Однако в декабре 2022 г. экспертным советом при Российском научном медицинском обществе терапевтов (РНМОТ) была принята резолюция «Недостаточность/дефицит витамина B12 в клинической практике», провозглашающая необходимость разработки и внедрения в практику врача четкого алгоритма действий по ведению пациентов с клиническим и лабораторно установленным дефицитом VB12 [26].

Целью исследования явилась оценка частоты встречаемости дефицита VB12 у пациентов с СД2, получающих терапию метформином.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В условиях городской поликлиники Департамента здравоохранения г. Москвы обследованы 60 пациентов СД2: 27 мужчин (45%) и 33 женщины (55%) – в возрасте от 27 до 65 лет, средний возраст пациентов составил 56,4 ± 7,8 лет. Анамнестическая длительность СД2 колебалась от 4 мес. до 24 лет. Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались артериальная гипертония – 38 (63,3%) пациентов, ишемическая болезнь сердца – 19 (31,7%), фибрилляция предсердий – 9 (15%), хроническая сердечная недостаточность – 24 (40%), желчекаменная болезнь – 7 (11,7%), ХБП – 21 (35%) пациент. Избыточная масса тела и ожирение зарегистрированы у 58 (96,7%) обследованных пациентов. В исследование не включались пациенты с диагностированными заболеваниями желудочно-кишечного тракта, сопровождающимися нарушением всасывания, и установленными онкологическими заболеваниями.

Анамнестическая и демографическая характеристика пациентов с СД2 представлена в *табл. 1*.

Все пациенты находились на ранее подобранной сахароснижающей терапии, включающей метформин. При этом монотерапию метформином получали 19 (31,7%) пациентов (средняя суточная доза составила 2000 мг), метформин в составе комбинированной терапии – 41 (68,3%) пациент (средняя суточная доза метформина составила 1 694 мг). В качестве компонентов комбинированной терапии в различных вариантах с метформином применялись производные сульфонилмочевины (глимепирид, гликлазид) у 14 (23,3%) пациентов, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (вилдаглиптин, линаглиптин) – у 8 (13,3%), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (эмпаглифлозин, дапаглифлозин) – у 26 (43,3%), аналог глюкагоноподобного пептида-1 (семаглутид, дулоглутид, ликсисенатид) – у 6 (10%) и в некоторых случаях инсулин – у 5 (8,3%) пациентов. Средняя продолжительность терапии метформином составила 62 [3; 291] мес.

Для оценки наличия или отсутствия дефицита VB12 всем пациентам, включенным в исследование, было проведено исследование уровней VB12 и холотранскобаламина (holo-TC) в сыворотке крови. Полученные результаты проанализированы с учетом пола пациентов, длительности СД2, продолжительности приема метформина, наличия или отсутствия неврологической симптоматики и гематологических признаков мегалобластной анемии. Оценка неврологической симптоматики выполнена по шкале Total Symptom Score (TSS).

Исследование выполнено с соблюдением всех этических норм проведения клинических исследований с участием человека, включающих получение и подписание пациентом информированного добровольного согласия на участие в исследовании, и в соответствии с разрешением Локального этического комитета на проведение данного исследования (протокол №02-23 от 26.01.2023 г.).

Статистическая обработка данных, полученных в исследовании, проведена с использованием пакета прикладных программ для персональных компьютеров Microsoft Excel с применением анализа вариационных рядов с характеристикой распределения частот, статистики Вилкоксона в случае некорректности применения параметрических методов статистики. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и минимального и максимального значений. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. При сравнении нормально распределенных количественных показателей, рассчитанных для двух связанных выборок, использовался парный t-критерий Стьюдента, различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Таблица 1. Характеристика пациентов с СД2, включенных в исследование
Table 1. Characteristics of patients with T2DM enrolled in the study

Показатель	Значение
Всего пациентов, n из них: мужчин, n (%) женщин, n (%)	60 27 (45) 33 (55)
Средний возраст, лет (M ± SD)	56,4 ± 7,8
Анамнестическая длительность СД2, мес. (Me [min; max])	68,3 [4; 291]
Курение, n (%)	18 (30)
Избыточная масса тела, n (%)	16 (26,7)
Ожирение, n (%) в т. ч.: 1-й степени, n (%) 2-й степени, n (%) 3-й степени, n (%)	42 (70) 23 (38,3) 9 (15) 10 (16,7)

Таблица 2. Результаты лабораторного исследования уровней витамина B12 и холотранскобаламина у пациентов с СД2
Table 2. Results of laboratory testing of vitamin B12 and holotranscobalamin levels in patients with T2DM

Лабораторные показатели	Полученные результаты	Референтные значения, ед. измерения
Гемоглобин (M ± SD)	147,5 ± 14,5	117–172 г/л
Витамин B12 (Me [min; max])	345 [99; 770]	200–770 пг/мл
Холотранскобаламин (Me [min; max])	119 [12; 256]	25,1–165 пмоль/л

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

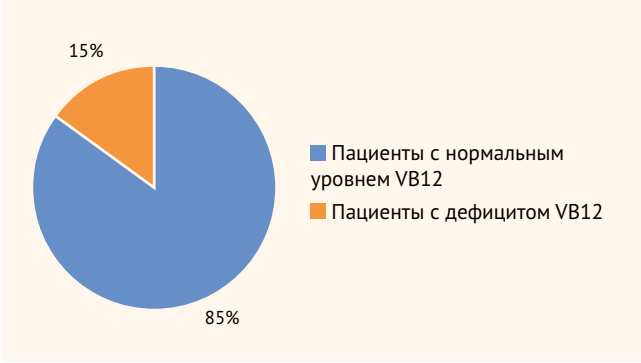
Согласно данным лабораторного обследования, средний уровень VB12 у всех пациентов с СД2, включенных в исследование, составил 345 [99; 770] пг/мл; средний уровень holo-TC, активной формы витамина B12 – 119 [12; 256] пмоль/л (*табл. 2*). Ни у одного пациента, включенного в исследование, не было выявлено мегалобластной анемии, показатели гликемического контроля (гликозилированный гемоглобин – HbA1c) находились в пределах нормальных значений.

У 51 (85%) пациента, включенного в исследование, выявлен нормальный уровень VB12, составивший 386 [221; 770] пг/мл (*рис.*). Средний уровень holo-TC у этих пациентов также находился в пределах референсного диапазона – 118,6 [51,1; 256] пмоль/л, при том что у 11 (21,5%) из них он превышал нормальные значения – 190,6 [167,6; 256] пмоль/л.

Дефицит VB12 (уровень < 200 пг/мл) выявлен у 9 (15%) пациентов (146 [99; 195] пг/мл). Средний уровень holo-TC у пациентов с выявленным дефицитом VB12 составил 18,6 [12,5; 35,9] пмоль/л. Дефицит holo-TC (уровень < 25 пмоль/л) зафиксирован у 7 (77,8%) пациентов, пограничное значение уровня holo-TC (25–50 пмоль/л) обнаружено у 2 (22,2%) пациентов.

Несмотря на то что диагностическим критерием дефицита VB12 считается его уровень в сыворотке < 200 пг/мл, существует слабая корреляция между таким показателем и характерными для дефицита VB12 симптомами [27].

● ***Рисунок.*** Распределение пациентов на группы в зависимости от уровня витамина B12
● ***Figure.*** Allocation of patients to treatment groups according to their vitamin B12 levels



В то же время сопоставление клинических, нейровизуализационных и лабораторных данных демонстрирует возможность формирования функционального дефицита витамина B12 и при уровне кобаламина < 450 пг/мл [28]. Согласно результатам обследования у 37 (61,7%) пациентов с нормальным уровнем VB12 его значения были расценены как пограничные (в диапазоне 200–450 пг/мл) и составили 335 [221; 450] пг/мл. Таким образом, только у 14 (23,3%) пациентов с СД2, принимающих метформин, выявлены абсолютно нормальные значения VB12.

В связи с тем, что длительность приема метформина влияет на формирование недостаточности/дефицита VB12, был проанализирован уровень VB12 и holo-TC у пациентов, принимавших метформин менее года, в течение 1–5 и более 5 лет (*табл. 3*). Согласно полученным данным, в группе пациентов с минимальной продолжительностью приема метформина (менее 1 года) отмечены самые высокие уровни и VB12, и holo-TC, при том что их максимальное снижение (статистически значимое, $p < 0,05$) выявлено в группе пациентов, получавших препарат в течение 1–5 лет. Уровни VB12 и holo-TC в группе пациентов с длительным приемом метформина (более 5 лет) были ниже, чем в группе пациентов, принимавших препарат менее 1 года, однако это различие не было статистически значимым.

Все пациенты находились на постоянной сахароснижающей терапии, включающей метформин. При этом монотерапию метформином получали 19 (31,7%) пациентов (средняя суточная доза составила 2 000 мг), метформин в составе комбинированной терапии – 41 (68,3%) больной (средняя суточная доза метформина составила 1 694 мг). В качестве компонентов комбинированной терапии в различных вариантах с метформином сочетались производные сульфонилмочевины (глимепирид, гликлазид) у 14 (23,3%) пациентов, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (вилдаглиптин, линаглиптин) у 8 (13,3%), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (эмпаглифлозин, дапаглифлозин) у 26 (43,3%), аналог глюкагоноподобного пептида 1 (семаглутид, дулоглутид, ликсисенатид) у 6 (10%) и инсулин у 5 (8,3%) пациентов. Средняя продолжительность терапии метформином составила 62 [3; 291] мес.

Пограничное значение уровня VB12 обнаруживалось у всех категорий пациентов с разной длительностью приема метформина: среди пациентов, принимающих метформин менее года (58,3%), от 1 года до 5 лет (47,1%) и более 5 лет (71%). Однако зависимость уровня VB12 от длительности приема метформина оказалась недостоверна ($p > 0,05$). Средний уровень holo-TC у пациентов с пограничными значениями VB12 составил 117,9 [51,1; 210,2] пмоль/л.

При сопоставлении средних значений VB12 и holo-TC в группах пациентов с нормальными значениями, пограничными показателями и их дефицитом зарегистрированы достоверные отличия этих показателей в разных группах. Обращает внимание значимо меньшая длительность приема метформина в группе пациентов с абсолютно нормальными показателями VB12, тогда как длительность приема метформина в группах пациентов с пограничными значениями и дефицитом VB12 была сопоставима (*табл. 4*).

Хорошо известно, что недостаточность и дефицит VB12 могут вызывать широкий спектр нарушений в периферической и центральной нервной системе [26–28], а при наличии когнитивных нарушений исключение дефицита витамина B12 должно быть обязательным этапом диагностики пациента [26]. Вместе с тем развитие нейропатии у пациентов с СД2 является частым и самостоятельным процессом, не связанным исключительно с недостаточностью/дефицитом VB12 [29, 30].

Среди обследованных пациентов диабетическая полинейропатия (ПНП) была диагностирована у 30 пациентов (50%). Согласно шкале TSS выраженность и частота

● ***Таблица 3.*** Результаты лабораторного исследования уровней витамина B12 и холотранскобаламина у пациентов с СД2 в зависимости от длительности приема метформина
● ***Table 3.*** Results of laboratory testing of vitamin B12 and holotranscobalamin levels in patients with T2DM according to the duration of Metformin use

	Длительность приема метформина		
	<1 года (n = 12) Группа 1	1–5 лет (n = 17) Группа 2	>5 лет (n = 31) Группа 3
Средняя длительность приема метформина, мес.	8,1 [3; 11]	27,1 [17; 51]*	144 [62; 291]#
Средний уровень VB12, пг/мл	390,5 [139; 640]	295 [122; 770]**	335 [99; 753]
Средний уровень holo-TC, пмоль/л	126,5 [12,5; 256]	102,7 [14,4; 210,2]**	113,8 [13,5; 203,3]

* Достоверность отличий между показателями 1-й и 2-й группы. ** $p < 0,05$. # Достоверность отличий между показателями 1-й и 3-й группы.

● ***Таблица 4.*** Показатели средних значений витамина B12 и холотранскобаламина у пациентов с СД2 в группах с нормальными/пограничными значениями и дефицитом
● ***Table 4.*** Average levels of vitamin B12 and holotranscobalamin in patients with T2DM in the groups with normal/borderline levels and deficiency

	Уровень VB12		
	Нормальные значения (>450 пг/мл) Группа 1 (n = 14)	Пограничные значения (200–450 пг/мл) Группа 2 (n = 37)	Дефицит VB12 (<200 пг/мл) Группа 3 (n = 9)
Средняя длительность приема метформина, мес.	22 [3; 125]	63,2 [4; 291,3]*	60 [80; 86]#
Средний уровень VB12, пг/мл	593 [467; 770]	335 [221; 470]**	146 [99; 195]#,^
Средний уровень holo-TC, пмоль/л	159 [102; 235,9]	117,9 [51,1; 210,2]**	18,6 [12,5; 35,9]#,^

* Достоверность отличий между показателями 1-й и 2-й группы. ** p < 0,05. # Достоверность отличий между показателями 1-й и 3-й группы. ^ Достоверность отличий между показателями 2-й и 3-й группы.

● ***Таблица 5.*** Результаты оценки по шкале TSS пациентов с СД2 в зависимости от уровня VB12
● ***Table 5.*** Results of TSS assessment of patients with T2DM according to their VB12 levels

Группа пациентов по уровню VB12	С нормальными значениями VB12 (>450 пг/мл) Группа 1		С пограничными значениями VB12 (200–450 пг/мл) Группа 2		С дефицитом VB12 (<200 пг/мл) Группа 3	
	ПНП+	ПНП-	ПНП+	ПНП-	ПНП+	ПНП-
Значение	6,33 [3,66; 9,32]	1 [0; 4]	4,66 [0; 9,65]	1 [0; 6]	8,83 [3,99; 13,65]	1 [0; 1,33]*
Среднее значение по группе	2,83 [0; 9,32]**		2,33 [0; 9,65]#		7,99 [0;13,65]	

* Достоверность отличий между показателями 1-й и 3-й группы. ** p < 0,05. # Достоверность отличий между показателями 2-й и 3-й группы.

каждого из 4 основных симптомов нейропатии (парестезии, жжение, онемение и боли в конечностях) оценивались в баллах. Суммируя показатели по каждому из анализируемых симптомов, можно получить индекс TSS, характеризующий выраженность клинических проявлений нейропатии. Этот индекс может варьировать в пределах от 0 (при полном отсутствии симптомов) до 14,64 (все симптомы максимально выражены).

При сопоставлении результатов оценки по шкале TSS и показателей VB12 и holo-TC оказалось, что показатели по шкале TSS среди группы пациентов с нормальными значениями уровней VB12 и holo-TC составили 2,83 [0; 9,32] балла. У 5 из 14 пациентов с нормальными значениями уровней VB12 и holo-TC диагностирована диабетическая ПНП, а показатели по шкале TSS составили 6,33 [3,66; 9,32] балла. Среди 9 пациентов с нормальными значениями уровней VB12 и holo-TC, у которых не было клинически подтвержденной диабетической ПНП, показатель по шкале TSS составил 1 [0; 4] балл (*табл. 5*).

В группе пациентов с пограничными значениями уровней VB12 и holo-TC показатели по шкале TSS составили 2,33 [0; 9,65] балла. Наличие ПНП клинически подтверждено у 19 пациентов (51,4%), которые имели средний показатель по шкале TSS 4,66 [0; 9,65] балла. У исследуемых пациентов из числа тех, кто не имел клинически подтвержденного наличия полинейропатии (48,6%), средний уровень по шкале TSS составил 1 [0; 6] балл.

Среди лиц с выявленным дефицитом VB12 показатели по шкале TSS составили 7,99 [0; 13,65] балла. Наличие ПНП клинически подтверждено у 6 пациентов (66,7%), которые имели средний показатель по шкале TSS 8,83 [3,99; 13,65] балла. У тех пациентов, которые не имели клинически подтвержденной ПНП (33,3%), средний уровень по шкале TSS составил 1 [0; 1,33] балл.

ВЫВОДЫ

Таким образом, пациенты с СД2, принимающие метформин или содержащие его комбинированные препараты, находятся в зоне повышенного риска развития дефицита VB12. Вместе с тем лабораторная диагностика дефицита VB12 имеет определенные трудности, поскольку общее содержание этого витамина в сыворотке крови не является высокоспецифичным и чувствительным показателем и не всегда достоверно отражает его содержание в организме.

Это требует проведения дополнительных исследований в виде определения уровня holo-TC, не всегда выполнимых в рутинной практике. Патологические процессы, возникающие при дефиците VB1, затрагивают многие органы и системы, при этом характер и тяжесть клинических проявлений в каждом случае индивидуальны и зависят от длительности и степени выраженности дефицита.

Применение метформина приводит к развитию дефицита VB12 у каждого шестого пациента с СД2 при длительности приема более 1 года и holo-TC у каждого восьмого пациента с СД2 преимущественно после 5 лет лечения метформином. Выраженность неврологической симптоматики по шкале Total Symptom Score тем больше, чем ниже уровень VB12.

Поступила / Received 20.08.2024
Поступила после рецензирования / Revised 07.09.2024
Принята в печать / Accepted 12.09.2024

Список литературы / References

1. 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.
2. Wakeman M, Archer DT. Metformin and Micronutrient Status in Type 2 Diabetes: Does Polypharmacy Involving Acid-Suppressing Medications Affect Vitamin B12 Levels? *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:2093–2108. https://doi.org/10.2147/DMSO.S237454.
3. Sayedali E, Yalin AE, Yalin S. Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 2023;14(5):585–593. https://doi.org/10.4239/wjd.v14.i5.585.
4. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JI et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2020 Executive Summary. *Endocr Pract*. 2020;26(1):107–139. https://doi.org/10.4158/CS-2019-0472.
5. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022;65(12):1925–1966. https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2.
6. Alhaji JH. Vitamin B12 Deficiency in Patients with Diabetes on Metformin: Arab Countries. *Nutrients*. 2022;14(10):2046. https://doi.org/10.3390/nu14102046.
7. Hashem MM, Esmael A, Nassar AK, El-Sherif M. The relationship between exacerbated diabetic peripheral neuropathy and metformin treatment in type 2 diabetes mellitus. *Sci Rep*. 2021;11(1):1940. https://doi.org/10.1038/s41598-021-81631-8.
8. Martin D, Thaker J, Shreve M, Lamerato L, Budzynska K. Assessment of vitamin B12 deficiency and B12 screening trends for patients on metformin: a retrospective cohort case review. *BMJ Nutr Prev Health*. 2021;4(1):30–35. https://doi.org/10.1136/bmjnph-2020-000193.
9. Kim J, Ahn CW, Fang S, Lee HS, Park JS. Association between metformin dose and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes. *Medicine*. 2019;98(46):e17918. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000017918.
10. Herbert L, Ribar A, Mitchell S, Phillips C. Discovering metformin-induced vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes in primary care. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2019;33(2):174–180. https://doi.org/10.1097/JXX.0000000000000312.
11. Marathe PH, Gao HX, Close KL. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *J Diabetes*. 2017;9(4):320–324. https://doi.org/10.1111/1753-0407.12524.
12. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ et al. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1754–1761. https://doi.org/10.1210/jc.2015-3754.
13. Infante M, Leoni M, Caprio M, Fabbri A. Long-term metformin therapy and vitamin B12 deficiency: An association to bear in mind. *World J Diabetes*. 2021;12(7):916–931. https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i7.916.
14. Ankar A, Kumar A. *Vitamin B12 Deficiency*. Treasure Island (FL): StatPearls; 2022. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441923/.
15. Valdés-Ramos R, Guadarrama-López AL, Martínez-Carrillo BE, Benítez-Arciniega AD. Vitamins and type 2 diabetes mellitus. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2015;15(1):54–63. https://doi.org/10.2174/1871530314666141111103217.
16. Tiwari A, Kumar Singh R, Satone PD, Meshram RJ. Metformin-Induced Vitamin B12 Deficiency in Patients With Type-2 Diabetes Mellitus. *Cureus*. 2023;15(10):e47771. https://doi.org/10.7759/cureus.47771.
17. Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen AL, Brito A, Guéant JL, Miller JW et al. Vitamin B12 deficiency. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17040. https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.54.
18. Herrmann W, Obeid R, Schorr H, Geisel J. Functional vitamin B12 deficiency and determination of holotranscobalamin in populations at risk. *Clin Chem Lab Med*. 2003;41(11):1478–1488. https://doi.org/10.1515/CCLM.2003.227.
19. Khattab R, Albannawi M, Alhajjmohammed D, Alkubaish Z, Althani R, Altheeb L et al. Metformin-Induced Vitamin B12 Deficiency among Type 2 Diabetes Mellitus' Patients: A Systematic Review. *Curr Diabetes Rev*. 2023;19(4):e180422203716. https://doi.org/10.2174/1573399818666220418080959.
20. Hannibal L, Lysne V, Bjørke-Monsen AL, Behringer S, Grünert SC, Spiekerkoetter U et al. Biomarkers and Algorithms for the Diagnosis of Vitamin B12 Deficiency. *Front Mol Biosci*. 2016;3:27. https://doi.org/10.3389/fmolb.2016.00027.
21. Out M, Kooy A, Lehert P, Schalkwijk CA, Stehouwer CDA. Long-term treatment with metformin in type 2 diabetes and methylmalonic acid: Post hoc analysis of a randomized controlled 4.3year trial. *J Diabetes Complications*. 2018;32(2):171–178. https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.11.001.
22. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669–2701. https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5.
23. American Diabetes Association. 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl. 1):S34–S39. https://doi.org/10.2337/dc21-S003.
24. de Boer IH, Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C et al. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2020;98(4 Suppl.):S1–S115. https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.06.019.
25. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Мокрышева НГ, Андреева ЕН, Безлепкина ОБ и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией ИИ Дедова, МВ Шестаковой, АЮ Майорова. 11-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2023;26(2 Suppl.):1–157. https://doi.org/10.14341/DM13042.
Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYu, Mokrysheva NG, Andreeva EN, Bezlepkina OB et al. Standards of Specialized Diabetes Care / Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYu. 11th ed. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2 Suppl.):1–157. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/DM13042.
26. Болиева ЛЗ, Болотина ЛВ, Галстян ГР, Драпкина ОМ, Екушева ЕВ, Каприн АД и др. Резолюция Совета экспертов «Недостаточность/дефицит витамина В12 в клинической практике». *Терапия*. 2023;(1):116–121. https://doi.org/10.18565/therapy.2023.1.116-121.
Bolieva LZ, Bolotina LV, Galstyan GR, Drapkina OM, Ekusheva EV, Kaprin AD et al. Resolution of the Expert Council Vitamin B12 deficiency in clinical practice. *Therapy*. 2023;(1):116–121. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/therapy.2023.1.116-121.
27. Ших ЕВ, Сизова ЖМ, Астаева МО. Пероральное применение цианокобаламина при функциональном дефиците витамина В12: эффективность и безопасность. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(4):109–115. https://doi.org/10.14412/20742711-2021-4-109-115.
Shikh EV, Sizova ZM, Astaeva MO. Oral administration of cyanocobalamin for functional vitamin B12 deficiency: efficacy and safety. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(4):109–115. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/20742711-2021-4-109-115.
28. Полякова ОА, Клепикова МВ, Остроумова ОД. Диагностика В12-дефицитной анемии и способы ее коррекции в разных клинических ситуациях. *Non nocere. Новый терапевтический журнал*. 2021;(11):64–74. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/non-nocere/2021/11.
Polyakova OA, Klepikova MV, Ostroumova OD. Diagnosis of B12-deficiency anemia and ways to correct it in different clinical situations. *Non Nocere. Novy Terapevticheskiy Zhurnal*. 2021;(11):64–74 (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/non-nocere/2021/11.
29. Ахмеджанова ЛТ, Баринов АН, Строков ИА. Диабетические и недиабетические полинейропатии у пациентов с сахарным диабетом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(4):113–120. https://doi.org/10.17116/jnevro201811841113-120.
Akhmedzhanova LT, Barinov AN, Strokov IA. Diabetic and non-diabetic neuropathies in patients with diabetes mellitus. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(4):113–120. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro201811841113-120.
30. Olt S, Oznas O. Investigation of the vitamin B12 deficiency with peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus treated using metformin. *North Clin Istanb*. 2017;4(3):233–236. https://doi.org/10.14744/nci.2017.98705.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **И.Г. Королева, Ж.М. Сизова, Е.В. Ших**
Концепция и дизайн исследования – **Ж.М. Сизова, Е.В. Ших, Н.Н. Шиндряева**
Написание текста – **И.Г. Королева, В.Л. Захарова**
Сбор и обработка материала – **И.Г. Королева**
Обзор литературы – **И.Г. Королева**
Анализ материала – **В.Л. Захарова, М.В. Мельник**
Статистическая обработка – **И.Г. Королева**
Редактирование – **Ж.М. Сизова, Е.В. Ших, Н.Н. Шиндряева, М.В. Мельник**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Ж.М. Сизова, Е.В. Ших**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Irina G. Koroleva, Zhanna M. Sizova, Evgenia V. Shikh**
Study concept and design – **Zhanna M. Sizova, Evgenia V. Shikh, Natalia N. Shindryaeva**
Text development – **Irina G. Koroleva, Valeria L. Zakharova**
Collection and processing of material – **Irina G. Koroleva**
Literature review – **Irina G. Koroleva**
Material analysis – **Valeria L. Zakharova, Mariya V. Melnik**
Statistical processing – **Irina G. Koroleva**
Editing – **Zhanna M. Sizova, Evgenia V. Shikh, Natalia N. Shindryaeva, Mariya V. Melnik**
Approval of the final version of the article – **Zhanna M. Sizova, Evgenia V. Shikh**

Информация об авторах:

Королева Ирина Геннадьевна, аспирант кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; https://orcid.org/0000-0001-9758-1259; koroleva_i_g@staff.sechenov.ru

Сизова Жанна Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; https://orcid.org/0000-0002-1242-7074; sizova_zh_m@staff.sechenov.ru

Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, директор Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; https://orcid.org/0000-0001-6589-7654; shikh_e_v@staff.sechenov.ru

Захарова Валерия Леонидовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; https://orcid.org/0000-0001-5407-6906; zakharova_v_l@staff.sechenov.ru

Шиндряева Наталья Николаевна, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; главный врач, Городская поликлиника №2; 117556, Россия, Москва, ул. Фруктовая, д. 12; https://orcid.org/0000-0001-6560-2756; shindryaeva_n_n@staff.sechenov.ru

Мельник Мария Валерьевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; https://orcid.org/0000-0001-8800-4628; melnik_m_v@staff.sechenov.ru

Information about the authors:

Irina G. Koroleva, Postgraduate Student of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/0000-0001-9758-1259; koroleva_i_g@staff.sechenov.ru

Zhanna M. Sizova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/0000-0002-1242-7074; sizova_zh_m@staff.sechenov.ru

Evgenia V. Shikh, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Director Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/0000-0001-6589-7654; shikh_e_v@staff.sechenov.ru

Valeria L. Zakharova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/0000-0001-5407-6906; zakharova_v_l@staff.sechenov.ru

Natalia N. Shindryaeva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases, Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Chief Medical Officer, City Polyclinic No. 2; 12, Fruktovaya St., Moscow, 117556, Russia; https://orcid.org/0000-0001-6560-2756; shindryaeva_n_n@staff.sechenov.ru

Mariya V. Melnik, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor, Professor of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/0000-0001-8800-4628; melnik_m_v@staff.sechenov.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-386

Обзорная статья / Review article

Патогенетическая связь микробиома и метаболических нарушений на фоне артериальной гипертензии и подагры у пациентов с сахарным диабетом

С.Д. Синюшкина[1], https://orcid.org/0000-0001-9325-1746, ss.snowflake@yandex.ru
А.В. Горинова[1], https://orcid.org/0000-0002-1105-5088, alena_gorinova@mail.ru
А.С. Белоусова[1], https://orcid.org/0000-0002-2322-6497, alinka.belous2002@yandex.ru
Ю.А. Сорокина[1], https://orcid.org/0000-0001-8430-237X, zwx@inbox.ru
О.В. Занозина[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0003-1830-3600, zwx2@mail.ru

[1] Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, д. 10/1

[2] Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190

Резюме

Кардиометаболические заболевания являются одной из актуальных проблем современной медицины. В настоящее время большое внимание уделяется изучению вопроса общности патогенеза сахарного диабета, подагры и артериальной гипертензии. Одной из фармакологических мишеней является коррекция кишечного микробиома и дисбиоза как неотъемлемого звена развития системного воспаления и эндотоксинемии, в т. ч. приводящих к развитию данных патологий. В статье приведены результаты научных исследований, посвященных изучению влияния кишечного микробиома на развитие кардиометаболических заболеваний. Основной целью исследований является поиск рациональной фармакологической терапии кишечного дисбиоза для лечения коморбидных больных. Доказано, что совместно со стандартной медикаментозной терапией, учитывая патогенетические особенности развития кардиометаболических заболеваний, целесообразно применение препаратов, влияющих на кишечный микробиом. Основным классическим подходом можно назвать применение пробиотических препаратов, содержащих живые бактерии. Перспективным направлением стало применение пребиотиков совместно с пробиотическими препаратами для поддержки роста нормофлоры кишечника. Однако данный подход требует длительного периода коррекции флоры, что подтолкнуло к идее использования постбиотиков – сигнальных молекул – продуктов жизнедеятельности микрофлоры для более направленного и быстрого воздействия на патологические процессы как в кишечнике, так и на систему органов в целом. Такой подход дал начало развитию синбиотиков – комплекса микроорганизмов, факторов роста и метаболитов, что позволило более эффективно воздействовать на дисбиотические процессы при различных патологиях, в т. ч. дислипидемии и кардиоваскулярных заболеваниях. Коррекция нарушения проницаемости кишечного барьера поможет предотвратить развитие системных осложнений, связанных с хроническими патологиями. В статье также приведена авторская схема патогенеза кардиометаболических заболеваний, основанная на изучении актуальных научных исследований.

Ключевые слова: микрофлора, дисбиоз, эндотоксемия, пробиотики, пребиотики, постбиотики, синбиотики, кардиометаболические заболевания, системное воспаление

Для цитирования: Синюшкина СД, Горинова АВ, Белоусова АС, Сорокина ЮА, Занозина ОВ. Патогенетическая связь микробиома и метаболических нарушений на фоне артериальной гипертензии и подагры у пациентов с сахарным диабетом. *Медицинский совет*. 2024;18(16):292–301. https://doi.org/10.21518/ms2024-386.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pathogenetic relationship of microbiome and metabolic disorders on the background of hypertension and gout: Potential targets of pharmacotherapy

Snezhana D. Sinyushkina[1], https://orcid.org/0000-0001-9325-1746, ss.snowflake@yandex.ru
Alena V. Gorinova[1], https://orcid.org/0000-0002-1105-5088, alena_gorinova@mail.ru
Alina S. Belousova[1], https://orcid.org/0000-0002-2322-6497, alinka.belous2002@yandex.ru
Yulia A. Sorokina[1], https://orcid.org/0000-0001-8430-237X, zwx@inbox.ru
Olga V. Zanozina[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0003-1830-3600, zwx2@mail.ru

[1] Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia

[2] Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko; 190, Rodionov St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia

© Синюшкина СД, Горинова АВ, Белоусова АС, Сорокина ЮА, Занозина ОВ, 2024

Abstract
Cardiometabolic diseases are one of the urgent problems of modern medicine. Currently, much attention is being paid to the study of the common pathogenesis of diabetes mellitus, gout and hypertension. One of the pharmacological targets is the correction of the intestinal microbiome and dysbiosis, as an integral link in the development of systemic inflammation and endotoxinemia, leading to the development of these pathologies. The article presents the results of scientific research devoted to the study of the effect of the intestinal microbiome on the development of cardiometabolic diseases. The main goal of the research is to find a rational pharmacological therapy of intestinal dysbiosis for the treatment of comorbid patients. It has been proved that, together with standard drug therapy, taking into account the pathogenetic features of the development of cardiometabolic diseases, it is advisable to use drugs that affect the intestinal microbiome. The main classical approach is the use of probiotic drugs containing live bacteria. The use of probiotics in combination with probiotic drugs to support the growth of intestinal normoflora has become a promising direction. However, this approach requires a long period of correction of the microflora, which prompted the idea of using postbiotics – signaling molecules – products of the vital activity of the microflora for a more targeted and rapid effect on pathological processes, both in the intestine and on the organ system as a whole. This approach promotes the beginning of the development of synbiotics, a complex of microorganisms, growth factors and metabolites that made it possible to more effectively influence on dysbiotic processes in various pathologies, including dyslipidemia and cardiovascular diseases. Correction of intestinal barrier permeability disorders will help prevent the development of systemic complications associated with chronic pathologies. The article also presents the author's scheme of the pathogenesis of cardiometabolic diseases, based on the study of current scientific research.

Keywords: microflora, dysbiosis, endotoxemia, probiotics, prebiotics, postbiotics, synbiotics, cardiometabolic diseases, systemic inflammation

For citation: Sinyushkina SD, Gorinova AV, Belousova AS, Sorokina YuA, Zanozina OV. Pathogenetic relationship of microbiome and metabolic disorders on the background of hypertension and gout: Potential targets of pharmacotherapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(16):292–301. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-386.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время неуклонно возрастает заболеваемость различными хроническими заболеваниями, ассоциированными с метаболическими нарушениями [1, 2]. В частности, такие заболевания, как сахарный диабет (СД), подагра и артериальная гипертензия (АГ), могут быть объединены термином «кардиометаболические заболевания». Кроме этого, не являются редкостью случаи коморбидной патологии. По данным зарубежных исследований, наиболее частым сочетанием патологических состояний является одновременное наличие у пациентов СД и сердечно-сосудистых заболеваний [3]. В свою очередь, гиперурикемия является фактором риска развития и прогрессирования гипертонии, атеросклероза, инсулинорезистентности, СД и хронической болезни почек (ХБП) [4].

Актуальном вопросом является поиск точек соприкосновения в патогенезе представленных нозологий. Одним из направлений, занимающихся данным вопросом, является изучение влияния кишечного микробиома и дисбиоза на развитие кардиометаболических заболеваний [5]. В исследованиях активно описываются механизмы влияния дисбаланса кишечной микробиоты на развитие нарушений углеводного обмена, эндотелиальной дисфункции, дислипидемии, нарушения регуляции артериального давления, нарушения пуринового обмена, увеличение веса и мн. др. Основным ограничением исследований является проблема интерпретации полученных данных. Ввиду многообразия состава микрофлоры и вариабельности показателей вызывает затруднение выявление взаимосвязи того или иного патологического сдвига в организме пациента с определенным микробиомом. Тем не менее на данный момент уже сформированы некоторые метаболические фенотипы хронических заболеваний – сахарный диабет, болезнь Альцгеймера, ожирение, даже аутизм, что создает предпосылки к созданию и подбору фармакотерапевтических подходов для коррекции и профилактики нарушений микробиоты. В данной статье будут рассмотрены данные изменения в контексте поиска общих патогенетических звеньев, а также возможные подходы фармакологической коррекции.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-ГО ТИПА

Одной из патологий, в отношении патогенеза которой активно изучается роль дисбиоза кишечной микробиоты, является СД 2-го типа. В частности, авторы отмечают, что значимый вклад в патогенетические механизмы развития СД вносит снижение содержания в составе микробиома кишечника *Akkermansia muciniphila* [6–8], что приводит к нарушению целостности муцинового слоя [9]. Муциновый барьер слизистой оболочки кишки предотвращает хроническое воспаление [10]. При этом сам вид данных микроорганизмов признан противовоспалительным агентом и является нормальной составляющей микробиома, определяется в кале здорового человека [11].

В условиях дисбаланса кишечного микробиома и снижения содержания *A. muciniphila* имеет место нарушение целостности кишечного барьера с повышением проницаемости слизистой оболочки, что, в свою очередь, поддерживает поступление липополисахарида (ЛПС) в систему кровообращения [12]. Определенную роль в поддержании барьерной функции слизистой кишечника, регуляции его проницаемости и снижении эндотоксинемии принимают микроорганизмы рода *Bifidobacterium*, содержание которых у пациентов с сахарным диабетом также снижено [13].

Повышенная продукция ЛПС у пациентов с дисбиозом обусловлена превалированием в составе микробиома грамотрицательных микроорганизмов (некоторые штаммы *Bacteroides, Proteobacteria, Enterobacter, Escherichia*), в ходе разрушения мембраны которых он и выделяется [14]. Данный агент, в свою очередь, обеспечивает метаболическую эндотоксинемию и хроническое вялотекущее воспаление, лежащие в основе патогенеза сахарного диабета [15]. Также отмечается, что ЛПС является стимулятором продукции цитокинов, провоцирующих инсулинорезистентность. Механизм реализации данного эффекта заключается в следующем: ЛПС является лигандом для Toll-подобных рецепторов 4-го типа (TLR-4), которые запускают синтез провоспалительных цитокинов, способных нарушать пострецепторную реализацию инсулинового сигнала [16], а также индуцируют апоптоз β-клеток поджелудочной железы [17].

В настоящее время изучается прогностическая и клиническая ценность *A. muciniphila*. В частности, в исследовании [8] показано, что уменьшение содержания данных микроорганизмов отмечается на субклиническом этапе прогрессирования СД, соответственно, может быть применено на ранних этапах диагностики. Авторы работы [18] отмечают снижение *A. muciniphila* в составе микробиома пациентов с СД, а также отрицательную корреляцию между их содержанием и уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c). Отмечается отрицательная корреляция между *A. muciniphila* и избыточным весом и гипергликемией [19].

Ранее обсуждался тот факт, что у пациентов с СД обеднены микроорганизмы, продуцирующие короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК). Стоит отметить, что данные сигнальные молекулы участвуют в регуляции углеводного обмена за счет следующих механизмов:

- взаимодействуя с рецепторами свободных жирных кислот GPR43 и GPR119, КЦЖК стимулируют секрецию инкретина глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) энтероэндокринными клетками [20–22];
- ГПП-1, в свою очередь, стимулируют выработку инсулина β-клетками поджелудочной железы за счет стимулирования их пролиферации и ингибирования апоптоза [23–25];
- КЦЖК стимулируют экспрессию переносчика глюкозы 4-го типа (GLUT4), соответственно, увеличивают поглощение ее клетками организма [26];
- КЦЖК могут оказывать воздействие на метаболизм глюкозы в печени, подавляя гликолиз и глюконеогенез и увеличивая гликогеногенез, способствуя снижению уровня глюкозы крови [27].

Для пациентов с СД характерно снижение содержания бактерий, вырабатывающих КЦЖК, что приводит к нарушению описанных выше регуляторных механизмов, снижению инкретинового эффекта и развитию инсулинорезистентности [6, 7].

ПОДАГРА

В основе патогенеза подагры лежит повышение уровня мочевой кислоты в крови (гиперурикемия). Но не только клинически манифестная подагра, но и субклиническая гиперурикемия способствует прогрессированию нарушений углеводного обмена. В вопросе развития гиперурикемии, в свою очередь, наибольший интерес в настоящее время представляет сопутствующий дисбиоз, поскольку около 30% экскреции мочевой кислоты приходится на кишечник [28]. При изучении метаболизма пуринов у пациентов с подагрой было выявлено, что они в основном расщепляются ксантиноксидазой до мочевой кислоты, при этом дальнейший этап ее кишечной экскреции нарушен, что и вызывает гиперурикемию [29, 30].

Экскреция мочевой кислоты через кишечник происходит при участии ксантиноксидазы, продуцируемой, в частности, *Escherichia coli* [31] и способствующей превращению ксантина, продукта пуринового обмена, в мочевую кислоту, а также ряда других ферментов – уриказы, аллантоиназы и аллантоиказы, которые последовательно расщепляет мочевую кислоту до мочевины и продуцируются представителями рода *Lactobacillus* [32]. По данным литературы, отмечается, что у пациентов с гиперурикемией и подагрой наблюдается дисбаланс в составе кишечного микробиома в виде повышения содержания *E. coli* [31] и снижения *Lactobacillus* [29], в результате чего в кишечнике пациентов с данной патологией наблюдается усиленное образование мочевой кислоты, которая в дальнейшем не способна полностью метаболизироваться в безопасный продукт обмена. В исследовании [33] в результате анализа состава кишечной микробиоты пациентов с СД и высоким, средним, низким содержанием мочевой кислоты, соответственно, было выявлено, что в первой группе преобладали такие микроорганизмы, как *Escherichia* и *Shigella*, что подтверждает описанную выше гипотезу.

Lactobacillus paracasei подавляют активность белка NLRP3, основного компонента одноименной инфламмасомы, участвующей в активной выработке провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1β, ИЛ-18) в макрофагах [34] и развитии острого приступа подагрического артрита [35], и, наоборот, увеличивают продукцию противовоспалительных цитокинов, включая ИЛ-10 [36]. В условиях сниженного у пациентов с подагрой содержания представителей *Lactobacillus* данный защитный механизм нарушен.

Также отмечается, что у лиц с гиперурикемией снижено содержание *Bifidobacterium*, соответственно, имеет место нарушение проницаемости кишечного барьера [37]. Это важно рассмотреть в совокупности с еще одной особенностью кишечного микробиома таких пациентов – повышение общего содержания грамотрицательных микроорганизмов, в частности, некоторые исследования показали, что значительно увеличивается количество *Bacteroides* [38, 39]. Продукт распада их клеточной стенки (ЛПС), попадая в системный кровоток, провоцирует образование провоспалительных цитокинов через стимуляцию TLR4 и поддерживает хроническое воспаление как важный компонент патогенеза подагры [40–42].

В исследовании [29] было показано, что у пациентов с подагрой отмечается значительное снижение *Faecalibacterium prausnitzii,* – это бутират-продуцирующие

микроорганизмы, обладающие защитными свойствами в отношении хронического воспаления. В частности, продуцируемый ими бутират резко снижает активность провоспалительного ИЛ-12 при одновременном повышении противовоспалительного ИЛ-10 [43]. Также он обладает ингибирующим воздействием на деацетилазу гистонов, подавляя продукцию провоспалительного ИЛ-1β в макрофагах [44]. Бутират способствует нормализации функции кишечного барьера за счет поддержания стабильности и целостности эпителиального барьера путем регуляции экспрессии белков плотных соединений (tight junction proteins – TJs), таких как клаудин и белки окклюдирующих соединений (zonula occludens) [45–47].

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

АГ представляет собой мультифакториальное заболевание, одним из звеньев патогенеза которого в настоящее время рассматривают нарушение состава кишечного микробиома. Дисбиоз, ассоциированный с повышением артериального давления, демонстрируется как на лабораторных животных [48], так и в исследованиях пациентов [49].

Один из механизмов, который играет роль в нарушении регуляции артериального давления, считают увеличение представительства фила *Proteobacteria* – грамотрицательных микроорганизмов [50], при разрушении клеточной стенки которых происходит избыточное образование ЛПС [51]. Эндотоксинемия и синдром системного воспалительного ответа в настоящее время также рассматриваются как звенья патогенеза АГ [52]. Другое нарушение, позволяющее реализовываться описанному механизму, выявленное у лиц, страдающих повышением артериального давления, – снижение содержания КЦЖК-продуцирующих микроорганизмов и нарушение целостности кишечного барьера вследствие этого [53]. В исследовании [54] были проанализированы маркеры функциональной полноценности эпителиального барьера кишечника: у пациентов с артериальной гипертензией относительно здоровых лиц были повышены ЛПС, зонулин и белок, связывающий жирные кислоты (I-FABP), что указывает на нарушение барьерной функции кишечника и активацию компенсаторных и защитных механизмов.

Отмечается, что КЦЖК также являются важными сигнальными молекулами, поскольку способны через активацию GPR41 и GPR43 рецепторов вызывать сосудорасширяющий эффект, тем самым снижать уровень артериального давления [55, 56]. Таким образом, КЦЖК ассоциируются с более низким артериальным давлением [57, 58], а при развитии АГ содержание их продуцентов в микробиоме снижается [59].

ЛПС как активатор выработки провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6), в свою очередь, негативно воздействует на регуляцию деятельности сердечно-сосудистой системы. В экспериментах на животных было показано, что ЛПС через стимуляцию TLR4 приводит к усилению выброса норадреналина и вегетативной дисфункции в виде увеличения ЧСС, а также ослабляет чувствительность барорецепторного рефлекса [60].

Определенную роль в прогрессировании артериальной гипертензии, особенно у пациентов с хронической болезнью почек, играют уремические токсины, являющиеся метаболитами микробиоты кишечника, в частотности индоксилсульфат (indoxylsulfate – IS) [61]. В норме триптофан метаболизируется представителями кишечного микробиома в индол и индолуксусную кислоту, а печенью – в индоксилсульфат, после чего связанные с альбумином фракции экскретируется почками путем тубулярной канальцевой секреции, а несвязанные токсины выводятся посредством клубочковой фильтрации [62, 63]. В свою очередь, при хронической болезни почек почечная экскреция данного уремического токсина нарушается, соответственно, его концентрация в крови повышается [64, 65]. В исследованиях отмечают следующие возможные негативные воздействия индоксилсульфата: он может способствовать развитию тубулоинтерстициального фиброза, снижать жизнеспособность подоцитов почечного клубочка, а также индуцировать заболевания периферических сосудов и тромбоз сосудистого русла [66–68]. Таким образом, это может провоцировать развитие нефрогенной артериальной гипертензии (как ренопаренхиматозной, так и реноваскулярной).

Еще один уремический токсин, который играет роль в прогрессировании почечной патологии и ассоциированной с ней артериальной гипертензии, – триметиламин-N-оксид (TMAO), являющийся продуктом распада холина, фосфатидилхолина и пищевого L-карнитина, повышение концентрации которого ассоциировано с увеличением представительства бактерий рода *Prevotella*, которое также характерно для лиц с артериальной гипертензией [69]. TMAO стимулирует тубулярный интерстициальный фиброз [70], его уровень значительно повышен у пациентов с хронической болезнью почек по сравнению со здоровыми лицами [71]. Он провоцирует образование атеросклеротических бляшек за счет стимуляции накопления холестерина макрофагами и образования пенистых клеток [72], а также стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов и поддерживает системное воспаление [73].

ОБЩНОСТЬ ПАТОГЕНЕЗА С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ДИСБИОЗА

Если перейти к рассмотрению патогенеза описанных ранее патологий в контексте коморбидности, то можно выделить основной механизм – эндотоксинемия и поддержание хронического воспаления. На уровне микробиома это связано с повышением содержания у пациентов различных представителей грамотрицательных микроорганизмов и, соответственно, ЛПС [5], с одной стороны. С другой стороны, уменьшение содержания микроорганизмов, участвующих в поддержании целостности кишечного барьера (КЦЖК-продуцирующие микроорганизмы, *A. muciniphila*, *Bifidobacterium*), приводит к повышению его проницаемости и поступлению ЛПС в системный кровоток [6, 74, 75]. Через активацию TLR4-рецепторов ЛПС индуцирует продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6).

В настоящее время рассматривается вопрос взаимосвязи кардиометаболических заболеваний и метаболического синдрома с хроническим воспалением. Например, в литературе отмечается, что между концентрацией провоспалительных цитокинов и повреждением рецепторов инсулина есть положительная корреляция, а с транслокацией GLUT4 на плазматическую мембрану – отрицательная, что провоцирует инсулинорезистентность [76, 77]. При подагре провоспалительные цитокины способствуют усугублению повреждающего воздействия на суставы, а также развитию подагрических приступов [78]. Маркеры воспалительных реакций сейчас также рассматриваются как неблагоприятные прогностические факторы развития сердечно-сосудистой патологии [61].

На *рисунке* представлена разработанная авторским коллективом схема патогенеза, обобщающая описанные выше данные и определяющая общие механизмы воздей

ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ В КОНТЕКСТЕ КОРРЕКЦИИ КИШЕЧНОГО ДИСБИОЗА И ОБЩНОСТИ ПАТОГЕНЕЗА КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

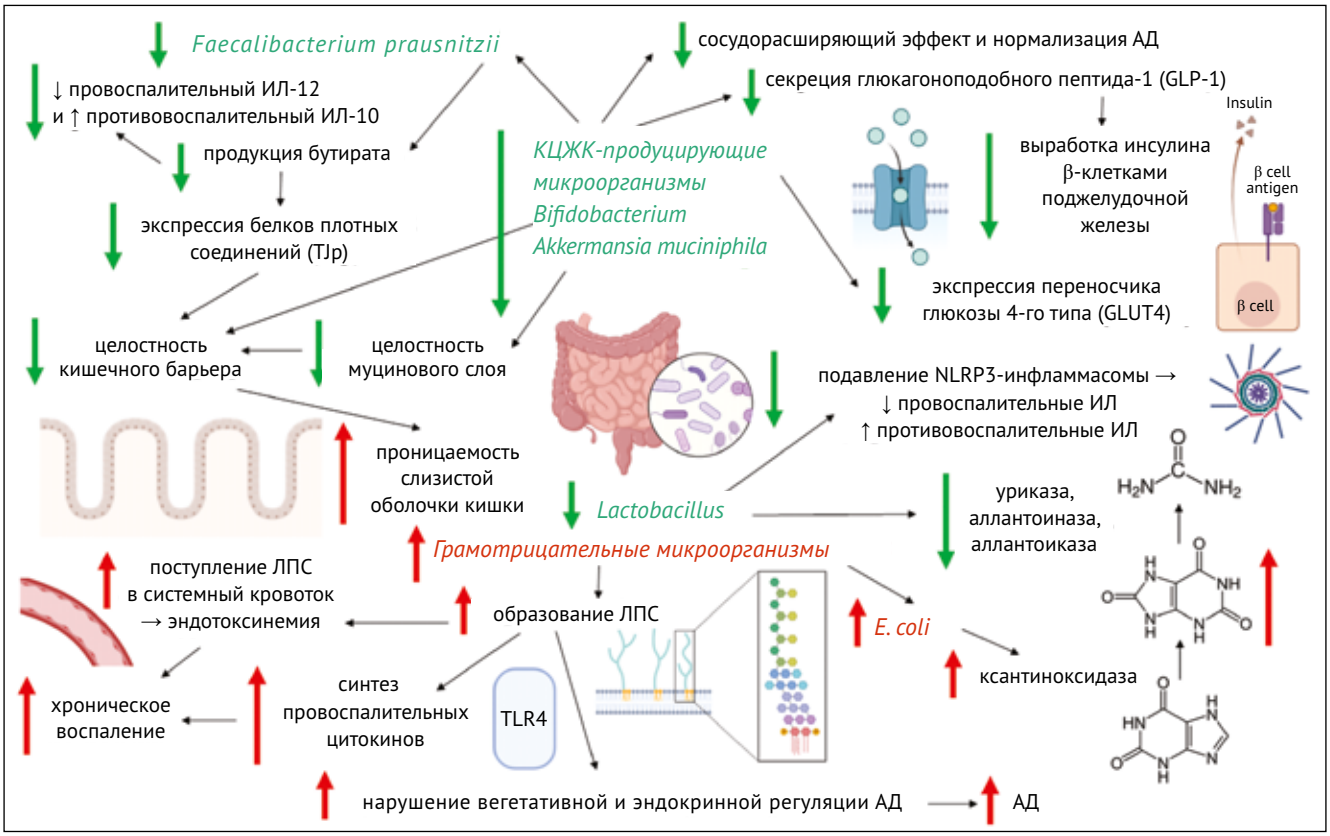
Подбор и оптимизация терапевтических подходов с учетом особенности патогенетических механизмов становятся все более актуальным для коморбидных пациентов [5]. В данном разделе предлагаем рассмотреть возможности медикаментозной терапии с двух позиций: опосредованное воздействие лекарственных препаратов на кишечный микробиом и связанные с ним эффекты и непосредственная коррекция дисбиоза пробиотическими штаммами.

Многие лекарственные препараты, успешно использующиеся в терапии рассмотренных нами ранее кардиометаболических заболеваний, обладают способностью косвенно регулировать состав кишечной микробиоты либо корректировать ассоциированные с ней метаболические изменения. В частности, один из наиболее изученных лекарственных препаратов первого ряда – метформин обладает благоприятным влиянием на состав кишечного микробиома: он увеличивает относительную численность родов *Akkermansia*, *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, а также КЦЖК-продуцирующих микроорганизмов [79–81]. Это приводит к восстановлению целостности кишечного барьера, уменьшению уровня метаболической эндотоксинемии, восстановлению реализации инкретинового эффекта. Современными препаратами в терапии СД 2-го типа являются глиптины или ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), влияние которых на состав микробиома активно изучается. В частности, в работах [82, 83] на лабораторных животных с сахарным диабетом было выявлено увеличение содержания КЦЖК-продуцирующих микроорганизмов.

Отдельно стоит остановиться на рассмотрении плейотропных эффектов ряда противодиабетических

Рисунок. Общие механизмы патогенеза сахарного диабета, подагры и артериальной гипертензии, связанные с изменением состава кишечного микробиома

Figure. Common pathogenic mechanisms of diabetes mellitus, gout and arterial hypertension, associated with changes in gut microbiome composition



препаратов, оказывающих воздействие на уровень мочевой кислоты. Механизм действия ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ2) заключается в снижении реабсорбции натрия и глюкозы в проксимальных канальцах почек, что приводит к увеличению доставки натрия в macula densa и активации тубулогломерулярной обратной связи, вазоконстрикции афферентных артериол и снижению внутриклубочкового давления [84, 85]. Таким образом, помимо антигипергликемического эффекта, данные препараты проявляют антигипертензивный и нефропротективный эффекты [86], поэтому являются важной составляющей терапии не только СД 2-го типа, но и хронической сердечной недостаточности и ХБП [87]. В настоящее время в экспериментах изучается влияние этих препаратов на метаболизм мочевой кислоты. В частности, отмечается, что ингибирование НГЛТ2 снижает внутриклеточные уровни гипоксантина путем подавления активности ферментов, обеспечивающих активность пентозофосфатного пути как источника рибозы для синтеза пуриновых оснований [88]. Основным гипоурикемическим механизмом, описываемым в литературе, является способность данных препаратов вызывать усиление почечной экскреции мочевой кислоты [89–91]. Среди других противодиабетических препаратов способность корректировать уровень мочевой кислоты описана у иДПП-4, в частности, отмечается, что линаглиптин может эффективнее других препаратов этой группы работать у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и гиперурикемией [92].

В патогенезе гиперурикемии особую роль уделяют неадекватно повышенной активности ксантиноксидазы, приводящей к повышенному образованию мочевой кислоты. Отмечается, что активность этого фермента положительно коррелирует с инсулинорезистентностью, индексом массы тела, низкосистемным воспалением [93], а также негативным клиническим исходом у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [94]. В терапии гиперурикемии и подагры распространен аллопуринол, однако в настоящее время широко изучаются непуриновые селективные ингибиторы ксантиноксидазы, которые демонстрируют органопротективные эффекты [95] и корректируют метаболизм пуринов на модели ишемически-реперфузионного повреждения почек у мышей [96].

Применение ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) является основой терапии артериальной гипертензии, обладая рядом сопутствующих эффектов: эти препараты обеспечивают снижение внутриклубочкового давления и клубочковой гиперфильтрации [97–99] и, соответственно, нефропротективный эффект, снижают пред- и постнагрузку на сердце и оказывают кардиопротективный эффект, а также уменьшают индуцированный ангиотензином II окислительный стресс, воспаление и фиброз [100]. В экспериментах изучается воздействие лекарственных препаратов данной группы на кишечный микробиом: в работах описывается увеличение *Lactobacillus* [101], *Bifidobacterium* и КЦЖК-продуцентов [102] у спонтанно-гипертензивных крыс при применении сартанов.

Наряду со стандартной медикаментозной терапией, учитывая патогенетические особенности развития кардиометаболических заболеваний, отмечается целесообразность применения препаратов, влияющих на кишечный микробиом. Пробиотики – препараты на основе живых представителей штаммов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, которые позволяют подавлять воспаление, защищать и восстанавливать слизистый барьер кишечника, подавляя хроническое затяжное воспаление [103].

В настоящее время оценивается целесообразность добавления пробиотических добавок в качестве дополнительного метода коррекции гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом. В метаанализе [104] отмечено, что уровень HbA1c (8 исследований, 489 пациентов, $p = 0,02$), уровень глюкозы крови натощак (14 исследований, 842 пациента, $p = 0,003$) и резистентность к инсулину (8 исследований, 524 пациента, $p < 0,00001$) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа статистически значимо снижались в случае, если они принимали пробиотики.

Следующее поколение пробиотиков, таких как *F. prausnitzii* и *A. muciniphila,* показало многообещающие результаты у пациентов с гиперурикемией [105]. В работе [33] авторы отмечают, что важно нормализовать у пациентов с гиперурикемией содержание в микробиоме КЦЖК-продуцирующих микроорганизмов, в частности *Faecalibacterium,* для нормализации продукции бутирата и целостности кишечного барьера. *Lactobacillus brevis* и *Lactobacillus gasseri* потенциально могут использоваться в качестве пробиотиков для ликвидации гиперурикемии за счет утилизации промежуточных продуктов пуринового метаболизма [106] и, соответственно, снижения уровня мочевой кислоты у пациентов с нарушением ряда реакций пуринового обмена вследствие дисбиоза [107].

Изучается возможность применения пробиотических штаммов и у пациентов с артериальной гипертензией. Исследования, проведенные у таких пациентов, а также на животных моделях показали, что мероприятия, направленные на изменение микробиоты кишечника (обогащенная пищевыми волокнами диета и пробиотики) приводили к снижению артериального давления. Так, применение пробиотического штамма *Lactobacillus murinus* у лабораторных животных, находившихся на высокосолевой диете, приводило к нормализации артериального давления. Приведенные примеры показывают значительную роль дисбиотических изменений кишечной микробиоты в развитии артериальной гипертензии [61, 64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значимый вклад вносит рациональное питание и соблюдение определенной диеты. Так, например, избыточное поступление лейцина с пищевыми продуктами при высокобелковой диете (молочные и мясные продукты (говядина), яйца, соевые бобы, арахис, миндаль) приводит к сдвигу в микрофлоре кишечника, что, в свою очередь, стимулирует воспаление в эндотелии сосудов и прогрессирование атеросклероза [108]. Однако подобный тип рациона питания считается необходимым для роста

нормальной микрофлоры, наряду с пребиотиками и пищевыми волокнами растительного происхождения. Пребиотики представляют собой различные соединения, необходимые для поддержания роста полезной микрофлоры. Невозможно колонизировать кишечник необходимыми микроорганизмами без дополнительных факторов роста, поэтому колонии могут просто погибнуть при агрессивном росте патогенной микрофлоры. Основными источниками служат пектины, инулин, олигомеры маннозы, фруктаны [109, 110]. Они широко представлены в продуктах питания, но для получения терапевтической концентрации требуется большой объем пищевых продуктов, что в ряде случаев не представляется возможным или будет неэффективным из-за превалирования патогенной флоры и/или подавления нормофлоры.

Комплексный подход – рациональная фармакотерапия основного заболевания, диета, прием пробиотических и пребиотических препаратов, способствующих более эффективному контролю заболевания, снижению интенсивности прогрессирования осложнений. Так, например, синбиотические препараты (состоящие из микроорганизмов и пребиотиков) не только эффективно снижали уровень общего холестерина, инсулинорезистентности, но и способствовали снижению артериального давления и вязкости крови [111]. Помимо пребиотических и синбиотических препаратов, перспективным подходом представляется использование постбиотиков. Определение постбиотиков было опубликовано ISAPP в 2021 г. и относится к получению неживых микроорганизмов и/или их компонентов, которое приносит пользу для здоровья хозяина [112]. Они включают широкий спектр компонентов, таких как инактивированные микробные клетки, компоненты клеточной стенки, функциональные белки, пептиды, КЦЖК, полиамины, витамины, бактериоцины и другие биологически активные метаболиты. Точный состав постбиотиков, образующихся в результате метаболизма пробиотиков, зависит от используемого пробиотического штамма, условий роста и доступных для ферментации субстратов. Данный аспект позволяет направленно воздействовать на тот или иной процесс – снижение воспалительного процесса, проницаемости, уровня липидов, минуя длительный этап нормализации состава микрофлоры, что не исключает ее коррекции в последующем для снижения интенсивности прогрессирования патологии [113]. Некоторые постбиотики уже нашли свое место в терапии некоторых заболеваний, например синдроме раздраженной кишки [114], анемии [115], колоректальном раке [116].

В настоящее время кишечный дисбиоз рассматривается как неотъемлемая часть патогенеза многих заболеваний, в т. ч. кардиометаболических, к которым можно отнести сахарный диабет, подагру, артериальную гипертензию. В основе развития данных патологий лежит в т. ч. развитие хронического системного воспаления и эндотоксинемии вследствие нарушения состава микробиома и проницаемости кишечного барьера. Понимание этой общности патогенеза стоит также учитывать и при назначении пациентам, в особенности коморбидным, медикаментозной терапии.

Поступила / Received 15.08.2024
Поступила после рецензирования / Revised 07.09.2024
Принята в печать / Accepted 09.09.2024

Список литературы / References

1. Newgard CB. Metabolomics and Metabolic Diseases: Where Do We Stand? *Cell Metabolism*. 2017;25(1):43–56. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.09.018.
2. Xu C, Cao Z. Cardiometabolic diseases, total mortality, and benefits of adherence to a healthy lifestyle: a 13-year prospective UK Biobank study. *J Transl Med*. 2022;20(1):234. https://doi.org/10.1186/s12967-022-03439-y.
3. Zemedikun DT, Gray LJ, Khunti K, Davies MJ, Dhalwani NN. Patterns of Multimorbidity in Middle-Aged and Older Adults: An Analysis of the UK Biobank Data. *Mayo Clinic Proceedings*. 2018;93(7):857–866. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.02.012.
4. Barkas F, Elisaf M, Liberopoulos E, Kalaitzidis R, Liamis G. Uric acid and incident chronic kidney disease in dyslipidemic individuals. *Cur Med Res Opin*. 2018;34(7):1193–1199. https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1372157.
5. Wang Z, Li Y, Liao W, Huang J, Liu Y, Li Z et al. Gut microbiota remodeling: A promising therapeutic strategy to confront hyperuricemia and gout. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:935723. https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.935723.
6. Cunningham AL, Stephens JW, Harris DA. Gut microbiota influence in type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Gut Pathog*. 2021;13(1):50. https://doi.org/10.1186/s13099-021-00446-0.
7. Zhao L, Lou H, Peng Y, Chen S, Zhang Y, Li X. Comprehensive relationships between gut microbiome and faecal metabolome in individuals with type 2 diabetes and its complications. *Endocrine*. 2019;66(3):526–537. https://doi.org/10.1007/s12020-019-02103-8.
8. Yassour M, Lim MY, Yun HS, Tickle TL, Sung J, Song YM et al. Sub-clinical detection of gut microbial biomarkers of obesity and type 2 diabetes. *Genome Med*. 2016;8(1):17. https://doi.org/10.1186/s13073-016-0271-6.
9. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(22):9066–9071. https://doi.org/10.1073/pnas.1219451110.
10. Grondin JA, Kwon YH, Far PM, Haq S, Khan WI. Mucins in Intestinal Mucosal Defense and Inflammation: Learning From Clinical and Experimental Studies. *Front Immunol*. 2020;11:2054. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02054.
11. Li J, Yang G, Zhang Q, Liu Z, Jiang X, Xin Y. Function of Akkermansia muciniphila in type 2 diabetes and related diseases. *Front Microbiol*. 2023;14:1172400. https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1172400.
12. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D et al. Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance. *Diabetes*. 2007;56(7):1761–1772. https://doi.org/10.2337/db06-1491.
13. Sedighi M, Razavi S, Navab-Moghadam F, Khamseh ME, Alaei-Shahmiri F, Mehrtash A et al. Comparison of gut microbiota in adult patients with type 2 diabetes and healthy individuals. *Microbial Pathogenesis*. 2017;111:362–369. https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.08.038.
14. Qin X, Zou H. The role of lipopolysaccharides in diabetic retinopathy. *BMC Ophthalmol*. 2022;22(1):86. https://doi.org/10.1186/s12886-022-02296-z.
15. Gomes JMG, Costa JDA, Alfenas RDCG. Metabolic endotoxemia and diabetes mellitus: A systematic review. *Metabolism*. 2017;68:133–144. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.12.009.
16. Grinevich VN, Tkacheva ON, Egshatyan LV, Sas EI, Efimov OI. Contribution of the gut microbiota to the pathogenesis of insulin resistance (literature review). *Profil Med*. 2015;18(1):54. https://doi.org/10.17116/profmed201518154-58.
17. Sikalidis AK, Maykish A. The Gut Microbiome and Type 2 Diabetes Mellitus: Discussing A Complex Relationship. *Biomedicines*. 2020;8(1):8. https://doi.org/10.3390/biomedicines8010008.
18. Shih CT, Yeh YT, Lin CC, Yang LY, Chiang CP. Akkermansia muciniphila is Negatively Correlated with Hemoglobin A1c in Refractory Diabetes. *Microorganisms*. 2020;8(9):1360. https://doi.org/10.3390/microorganisms8091360.
19. Gao X, Huynh BT, Guillemot D, Glaser P, Opatowski L. Inference of Significant Microbial Interactions From Longitudinal Metagenomics Data. *Front Microbiol*. 2018;9:2319. https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02319.

20. Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, Parker HE, Habib AM, Diakogiannaki E et al. Short-Chain Fatty Acids Stimulate Glucagon-Like Peptide-1 Secretion via the G-Protein – Coupled Receptor FFAR2. *Diabetes*. 2012;61(2):364–371. https://doi.org/10.2337/db11-1019.
21. Mandøe MJ, Hansen KB, Hartmann B, Rehfeld JF, Holst JJ, Hansen HS. The 2-monoacylglycerol moiety of dietary fat appears to be responsible for the fat-induced release of GLP-1 in humans. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(3):548–555. https://doi.org/10.3945/ajcn.115.106799.
22. Parada Venegas D, De la Fuente MK, Landskron G, González MJ, Quera R, Dijkstra G et al. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Front Immunol*. 2019;10:277. https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00277.
23. Sternini C, Anselmi L, Rozengurt E. Enteroendocrine cells: a site of 'taste' in gastrointestinal chemosensing. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008;15(1):73–78. https://doi.org/10.1097/MED.0b013e3282f43a73.
24. Amato A, Cinci L, Rotondo A, Serio R, Faussone-Pellegrini MS, Vannucchi MG et al. Peripheral motor action of glucagon-like peptide-1 through enteric neuronal receptors: GLP-1 and intestinal motility. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22(6):664. https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01476.x.
25. Covasa M, Stephens RW, Toderean R, Cobuz C. Intestinal Sensing by Gut Microbiota: Targeting Gut Peptides. *Front Endocrinol*. 2019;10:82. https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00082.
26. He J, Zhang P, Shen L, Niu L, Tan Y, Chen L et al. Short-Chain Fatty Acids and Their Association with Signalling Pathways in Inflammation, Glucose and Lipid Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6356. https://doi.org/10.3390/ijms21176356.
27. Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(10):577–591. https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.128.
28. Méndez-Salazar EO, Vázquez-Mellado J, Casimiro-Soriguer CS, Dopazo J, Çubuk C, Zamudio-Cuevas Y et al. Taxonomic variations in the gut microbiome of gout patients with and without tophi might have a functional impact on urate metabolism. *Mol Med*. 2021;27(1):50. https://doi.org/10.1186/s10020-021-00311-5.
29. Guo Z, Zhang J, Wang Z, Ang KY, Huang S, Hou Q et al. Intestinal Microbiota Distinguish Gout Patients from Healthy Humans. *Sci Rep*. 2016;6(1):20602. https://doi.org/10.1038/srep20602.
30. Xing SC, Meng DM, Chen Y, Jiang G, Liu XS, Li N et al. Study on the Diversity of Bacteroides and Clostridium in Patients with Primary Gout. *Cell Biochem Biophys*. 2015;71(2):707–715. https://doi.org/10.1007/s12013-014-0253-5.
31. Crane JK, Naeher TM, Broome JE, Boedeker EC. Role of Host Xanthine Oxidase in Infection Due to Enteropathogenic and Shiga-Toxigenic Escherichia coli. McCormick BA, ed. *Infect Immun*. 2013;81(4):1129–1139. https://doi.org/10.1128/IAI.01124-12.
32. Hsieh CY, Lin HJ, Chen CH, Lai ECC, Yang YHK. Chronic kidney disease and stroke. *Lancet Neurol*. 2014;13(11):1071. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70199-1.
33. Zhang W, Wang T, Guo R, Cui W, Yu W, Wang Z et al. Variation of Serum Uric Acid Is Associated With Gut Microbiota in Patients With Diabetes Mellitus. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;11:761757. https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.761757.
34. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440(7081):237–241. https://doi.org/10.1038/nature04516.
35. Joosten LA, Netea MG, Mylona E, Koenders MI, Malireddi RK, Oosting M et al. Engagement of fatty acids with toll-like receptor 2 drives interleukin-1β production via the ASC/caspase 1 pathway in monosodium urate monohydrate crystal-induced gouty arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(11):3237–3248. https://doi.org/10.1002/art.27667.
36. Yamazaki T, Ohshio K, Sugamata M, Morita Y. Lactic acid bacterium, Lactobacillus paracasei KW3110, suppresses inflammatory stress-induced caspase-1 activation by promoting interleukin-10 production in mouse and human immune cells. *PLoS ONE*. 2020;15(8):e0237754. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237754.
37. Елисеев МС, Харламова ЕН, Желябина ОВ, Лила АМ. Микробиота как новый патогенетический фактор развития хронической гиперурикемии и подагры. Часть I: современное состояние проблемы. *Современная ревматология*. 2022;16(5):7–12. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-5-7-12.
Eliseev MS, Kharlamova EN, Zhelyabina OV, Lila AM. Microbiota as a new pathogenetic factor in the development of chronic hyperuricemia and gout. Part I: the current state of the problem. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2022;16(5):7–12. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-5-7-12.
38. Henson MA. Interrogation of the perturbed gut microbiota in gouty arthritis patients through in silico metabolic modeling. *Eng Life Sci*. 2021;21(7):489–501. https://doi.org/10.1002/elsc.202100003.
39. Chu Y, Sun S, Huang Y, Gao Q, Xie X, Wang P et al. Metagenomic analysis revealed the potential role of gut microbiome in gout. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2021;7(1):66. https://doi.org/10.1038/s41522-021-00235-2.
40. Vaure C, Liu Y. A Comparative Review of Toll-Like Receptor 4 Expression and Functionality in Different Animal Species. *Front Immunol*. 2014;5:316. https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00316.
41. Lv Q, Xu D, Zhang X, Yang X, Zhao P, Cui X et al. Association of Hyperuricemia With Immune Disorders and Intestinal Barrier Dysfunction. *Front Physiol*. 2020;11:524236. https://doi.org/10.3389/fphys.2020.524236.
42. Xu D, Lv Q, Wang X, Cui X, Zhao P, Yang X et al. Hyperuricemia is associated with impaired intestinal permeability in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2019;317(4):G484–G492. https://doi.org/10.1152/ajpgi.00151.2019.
43. Säemann MD, Böhmig GA, Osterreicher CH, Burtscher H, Parolini O, Diakos C et al. Anti-inflammatory effects of sodium butyrate on human monocytes: potent inhibition of IL-12 and up-regulation of IL-10 production. *FASEB J*. 2000;14(15):2380–2382. https://doi.org/10.1096/fj.00-0359fje.
44. Cleophas MC, Crişan TO, Lemmers H, Toenhake-Dijkstra H, Fossati G, Jansen TL et al. Suppression of monosodium urate crystal-induced cytokine production by butyrate is mediated by the inhibition of class I histone deacetylases. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):593–600. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206258.
45. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM et al. Changes in Gut Microbiota Control Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in High-Fat Diet–Induced Obesity and Diabetes in Mice. *Diabetes*. 2008;57(6):1470–1481. https://doi.org/10.2337/db07-1403.
46. Wang HB, Wang PY, Wang X, Wan YL, Liu YC. Butyrate Enhances Intestinal Epithelial Barrier Function via Up-Regulation of Tight Junction Protein Claudin-1 Transcription. *Dig Dis Sci*. 2012;57(12):3126–3135. https://doi.org/10.1007/s10620-012-2259-4.
47. Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*. 2016;7(3):189–200. https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1134082.
48. Li J, Zhao F, Wang Y, Chen J, Tao J, Tian G et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome*. 2017;5(1):14. https://doi.org/10.1186/s40168-016-0222-x.
49. Verhaar BJH, Collard D, Prodan A, Levels JHM, Zwinderman AH, Bäckhed F et al. Associations between gut microbiota, faecal short-chain fatty acids, and blood pressure across ethnic groups: the HELIUS study. *Eur Heart J*. 2020;41(44):4259–4267. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa704.
50. Razavi AC, Potts KS, Kelly TN, Bazzano LA. Sex, gut microbiome, and cardiovascular disease risk. *Biol Sex Differ*. 2019;10(1):29. https://doi.org/10.1186/s13293-019-0240-z.
51. Raetz CRH, Whitfield C. Lipopolysaccharide Endotoxins. *Annu Rev Biochem*. 2002;71(1):635–700. https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.71.110601.135414.
52. Kotrova AD, Shishkin AN, Ermolenko EI, Saraykina DA, Volovnikova VA. Gut microbiota and hypertension. *Arter Gipertenz*. 2021;26(6):620–628. https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-6-620-628.
53. Chambers ES, Preston T, Frost G, Morrison DJ. Role of Gut Microbiota-Generated Short-Chain Fatty Acids in Metabolic and Cardiovascular Health. *Curr Nutr Rep*. 2018;7(4):198–206. https://doi.org/10.1007/s13668-018-0248-8.
54. Kim S, Goel R, Kumar A, Qi Y, Lobaton G, Hosaka K et al. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clin Sci (Lond)*. 2018;132(6):701–718. https://doi.org/10.1042/CS20180087.
55. Ivanova AYu, Rysenkova EYu, Smirnova MD, Fofanova TV, Medvedev OS. Antioxidant effect of gut microbiota on cardiovascular system. *Kardio Vestn*. 2021;16(2):15. https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211602115.
56. Busnelli M, Manzini S, Chiesa G. The Gut Microbiota Affects Host Pathophysiology as an Endocrine Organ: A Focus on Cardiovascular Disease. *Nutrients*. 2019;12(1):79. https://doi.org/10.3390/nu12010079.
57. Huart J, Leenders J, Taminiau B, Descy J, Saint-Remy A, Daube G et al. Gut Microbiota and Fecal Levels of Short-Chain Fatty Acids Differ Upon 24-Hour Blood Pressure Levels in Men. *Hypertension*. 2019;74(4):1005–1013. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12588.
58. Sun S, Lulla A, Sioda M, Winglee K, Wu MC, Jacobs DRJr et al. Gut Microbiota Composition and Blood Pressure: The CARDIA Study. *Hypertension*. 2019;73(5):998–1006. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12109.
59. Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, Li E, Ahmari N, Carvajal JM et al. Gut Dysbiosis Is Linked to Hypertension. *Hypertension*. 2015;65(6):1331–1340. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315.
60. Masson GS, Nair AR, Dange RB, Silva-Soares PP, Michelini LC, Francis J. Toll-Like Receptor 4 Promotes Autonomic Dysfunction, Inflammation and Microglia Activation in the Hypothalamic Paraventricular Nucleus: Role of Endoplasmic Reticulum Stress. *PLoS ONE*. 2015;10(3):e0122850. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122850.
61. Barantsevich NE, Konradi AO, Barantsevich EP. Arterial hypertension: The role of gut microbiota. *Arter Gipertenz*. 2020;25(5):460–466. https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-5-460-466.
62. Suchy-Dicey AM, Laha T, Hoofnagle A, Newitt R, Sirich TL, Meyer TW et al. Tubular Secretion in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(7):2148–2155. https://doi.org/10.1681/ASN.2014121193.

63. Lin CJ, Chen HH, Pan CF, Chuang CK, Wang TJ, Sun FJ et al. p-cresylsulfate and indoxyl sulfate level at different stages of chronic kidney disease. *J Clin Lab Anal*. 2011;25(3):191–197. https://doi.org/10.1002/jcla.20456.
64. Wu IW, Hsu KH, Lee CC, Sun CY, Hsu HJ, Tsai CJ et al. p-Cresyl sulphate and indoxyl sulphate predict progression of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(3):938–947. https://doi.org/10.1093/ndt/gfq580.
65. Ellis RJ, Small DM, Vesey DA, Johnson DW, Francis R, Vitetta L et al. Indoxyl sulphate and kidney disease: Causes, consequences and interventions. *Nephrology*. 2016;21(3):170–177. https://doi.org/10.1111/nep.12580.
66. Fujii H, Goto S, Fukagawa M. Role of Uremic Toxins for Kidney, Cardiovascular, and Bone Dysfunction. *Toxins*. 2018;10(5):202.https://doi.org/10.3390/toxins10050202.
67. Motojima M, Hosokawa A, Yamato H, Muraki T, Yoshioka T. Uremic toxins of organic anions up-regulate PAI-1 expression by induction of NF-κB and free radical in proximal tubular cells. *Kidney Int*. 2003;63(5):1671–1680. https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00906.x.
68. Kim SM, Song IH. The clinical impact of gut microbiota in chronic kidney disease. *Korean J Intern Med*. 2020;35(6):1305–1316. https://doi.org/10.3904/kjim.2020.411.
69. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT et al. Intestinal microbiota metabolism of l-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*. 2013;19(5):576–585. https://doi.org/10.1038/nm.3145.
70. Tang WH, Wang Z, Kennedy DJ, Wu Y, Buffa JA, Agatisa-Boyle B et al. Gut Microbiota-Dependent Trimethylamine *N* -Oxide (TMAO) Pathway Contributes to Both Development of Renal Insufficiency and Mortality Risk in Chronic Kidney Disease. *Circ Res*. 2015;116(3):448–455. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305360.
71. Missailidis C, Hällqvist J, Qureshi AR, Barany P, Heimbürger O, Lindholm B et al. Serum Trimethylamine-N-Oxide Is Strongly Related to Renal Function and Predicts Outcome in Chronic Kidney Disease. *PLoS ONE*. 2016;11(1):e0141738. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141738.
72. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, DuGar B et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011;472(7341):57–63. https://doi.org/10.1038/nature09922.
73. Chen K, Zheng X, Feng M, Li D, Zhang H. Gut Microbiota-Dependent Metabolite Trimethylamine N-Oxide Contributes to Cardiac Dysfunction in Western Diet-Induced Obese Mice. *Front Physiol*. 2017;8:139. https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00139.
74. Ohira H, Tsutsui W, Fujioka Y. Are Short Chain Fatty Acids in Gut Microbiota Defensive Players for Inflammation and Atherosclerosis? *J Atheroscler Thromb*. 2017;24(7):660–672. https://doi.org/10.5551/jat.RV17006.
75. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK et al. Gut Microbiota in Human Adults with Type 2 Diabetes Differs from Non-Diabetic Adults. *PLoS ONE*. 2010;5(2):e9085. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009085.
76. Kojta I, Chacińska M, Błachnio-Zabielska A. Obesity, Bioactive Lipids, and Adipose Tissue Inflammation in Insulin Resistance. *Nutrients*. 2020;12(5):1305. https://doi.org/10.3390/nu12051305.
77. Schnabel RB, Hasenfuß G, Buchmann S, Kahl KG, Aeschbacher S, Osswald S et al. Heart and brain interactions: Pathophysiology and management of cardio-psycho-neurological disorders. *Herz*. 2021;46(2):138–149. https://doi.org/10.1007/s00059-021-05022-5.
78. Klück V, Liu R, Joosten LAB. The role of interleukin-1 family members in hyperuricemia and gout. *Joint Bone Spine*. 2021;88(2):105092. https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2020.105092.
79. Wu H, Esteve E, Tremaroli V, Khan MT, Caesar R, Mannerås-Holm L et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naive type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat Med*. 2017;23(7):850–858. https://doi.org/10.1038/nm.4345.
80. Rodriguez J, Hiel S, Delzenne NM. Metformin: old friend, new ways of action–implication of the gut microbiome? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018;21(4):294–301. https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000468.
81. Shin NR, Lee JC, Lee HY, Kim MS, Whon TW, Lee MS et al. An increase in the *Akkermansia* spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut*. 2014;63(5):727–735. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303839.
82. Yan X, Feng B, Li P, Tang Z, Wang L. Microflora Disturbance during Progression of Glucose Intolerance and Effect of Sitagliptin: An Animal Study. *J Diabetes Res*. 2016;2016:2093171. https://doi.org/10.1155/2016/2093171.
83. Zhang Q, Xiao X, Li M, Yu M, Ping F, Zheng J et al. Vildagliptin increases butyrate-producing bacteria in the gut of diabetic rats. *PLoS ONE*. 2017;12(10):e0184735. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184735.
84. Sugahara M, Pak WLW, Tanaka T, Tang SCW, Nangaku M. Update on diagnosis, pathophysiology, and management of diabetic kidney disease. *Nephrology*. 2021;26(6):491–500. https://doi.org/10.1111/nep.13860.
85. Packer M. Fetal Reprogramming of Nutrient Surplus Signaling, O-GlcNAcylation, and the Evolution of CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2023;34(9):1480–1491. https://doi.org/10.1681/ASN.0000000000000177.
86. Lingli X, Wenfang X. Characteristics and molecular mechanisms through which SGLT2 inhibitors improve metabolic diseases: A mechanism review. *Life Sci*. 2022;300:120543. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120543.
87. Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, Fleming J, Mahoney D, Maulion C et al. Empagliflozin in Heart Failure: Diuretic and Cardiorenal Effects. *Circulation*. 2020;142(11):1028–1039. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045691.
88. Lu YP, Zhang ZY, Wu HW, Fang LJ, Hu B, Tang C et al. SGLT2 inhibitors improve kidney function and morphology by regulating renal metabolic reprogramming in mice with diabetic kidney disease. *J Transl Med*. 2022;20(1):420. https://doi.org/10.1186/s12967-022-03629-8.
89. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(12):761–772. https://doi.org/10.1038/s41569-020-0406-8.
90. Novikov A, Fu Y, Huang W, Freeman B, Patel R, van Ginkel C et al. SGLT2 inhibition and renal urate excretion: role of luminal glucose, GLUT9, and URAT1. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2019;316(1):F173–F185. https://doi.org/10.1152/ajprenal.00462.2018.
91. Suijk DLS, Van Baar MJB, Van Bommel EJM, Iqbal Z, Krebber MM, Vallon V et al. SGLT2 Inhibition and Uric Acid Excretion in Patients with Type 2 Diabetes and Normal Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022;17(5):663–671. https://doi.org/10.2215/CJN.11480821.
92. Liu Z, Kong H, Zhang B. Narrative literature review of antidiabetic drugs' effect on hyperuricemia: elaborating actual data and mechanisms. *J Cosmet Laser Ther*. 2024;13(6):e240070. https://doi.org/10.1530/EC-24-0070.
93. Washio K, Kusunoki Y, Murase T, Nakamura T, Osugi K, Ohigashi M et al. Xanthine oxidoreductase activity is correlated with insulin resistance and subclinical inflammation in young humans. *Metabolism*. 2017;70:51–56. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.01.031.
94. Otaki Y, Watanabe T, Kinoshita D, Yokoyama M, Takahashi T, Toshima T et al. Association of plasma xanthine oxidoreductase activity with severity and clinical outcome in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2017;228:151–157. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.077.
95. Tanaka K, Nakayama M, Kanno M, Kimura H, Watanabe K, Tani Y et al. Renoprotective effects of febuxostat in hyperuricemic patients with chronic kidney disease: a parallel-group, randomized, controlled trial. *Clin Exp Nephrol*. 2015;19(6):1044–1053. https://doi.org/10.1007/s10157-015-1095-1.
96. Tani T, Okamoto K, Fujiwara M, Katayama A, Tsuruoka S. Metabolomics analysis elucidates unique influences on purine / pyrimidine metabolism by xanthine oxidoreductase inhibitors in a rat model of renal ischemia-reperfusion injury. *Mol Med*. 2019;25(1):40. https://doi.org/10.1186/s10020-019-0109-y.
97. Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest*. 1986;77(6):1925–1930. https://doi.org/10.1172/JCI112521.
98. Anders HJ, Davis JM, Thurau K. Nephron Protection in Diabetic Kidney Disease. Ingelfinger JR, ed. *N Engl J Med*. 2016;375(21):2096–2098. https://doi.org/10.1056/NEJMcibr1608564.
99. Packer M. Hyperuricemia and Gout Reduction by SGLT2 Inhibitors in Diabetes and Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(2):371–381. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.10.030.
100. Benigni A, Cassis P, Remuzzi G. Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging. *EMBO Mol Med*. 2010;2(7):247–257. https://doi.org/10.1002/emmm.201000080.
101. Xiong Y, He Y, Chen Z, Wu T, Xiong Y, Peng Y et al. Lactobacillus induced by irbesartan on spontaneously hypertensive rat contribute to its antihypertensive effect. *J Hypertens*. 2024;42(3):460–470. https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003613.
102. Dong S, Liu Q, Zhou X, Zhao Y, Yang K, Li L et al. Effects of Losartan, Atorvastatin, and Aspirin on Blood Pressure and Gut Microbiota in Spontaneously Hypertensive Rats. *Molecules*. 2023;28(2):612. https://doi.org/10.3390/molecules28020612.
103. Jia Q, Li H, Zhou H, Zhang X, Zhang A, Xie Y et al. Role and Effective Therapeutic Target of Gut Microbiota in Heart Failure. *Cardiovasc Ther*. 2019;2019:5164298. https://doi.org/10.1155/2019/5164298.
104. Tao YW, Gu YL, Mao XQ, Zhang L, Pei YF. Effects of probiotics on type II diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Transl Med*. 2020;18(1):30. https://doi.org/10.1186/s12967-020-02213-2.
105. Vallianou N, Stratigou T, Christodoulatos GS, Tsigalou C, Dalamaga M. Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, Postbiotics, and Obesity: Current Evidence, Controversies, and Perspectives. *Curr Obes Rep*. 2020;9(3):179–192. https://doi.org/10.1007/s13679-020-00379-w.
106. Wang H, Mei L, Deng Y, Liu Y, Wei X, Liu M et al. Lactobacillus brevis DM9218 ameliorates fructose-induced hyperuricemia through inosine degradation and manipulation of intestinal dysbiosis. *Nutrition*. 2019;62:63–73. https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.11.018.
107. Hamada T, Hisatome I, Wakimizu T, Kato M, Gotou T, Koga A et al. *Lactobacillus gasseri* PA-3 reduces serum uric acid levels in patients with marginal

hyperuricemia. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2022;41(4):361–369. https://doi.org/10.1080/15257770.2022.2039702.
108. Zhang X, Kapoor D, Jeong SJ, Fappi A, Stitham J, Shabrish V et al. Identification of a leucine-mediated threshold effect governing macrophage mTOR signalling and cardiovascular risk. *Nat Metab*. 2024;6(2):359–377. https://doi.org/10.1038/s42255-024-00984-2.
109. Yadav MK, Kumari I, Singh B, Sharma KK, Tiwari SK. Probiotics, prebiotics and synbiotics: Safe options for next-generation therapeutics. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2022;106(2):505–521. https://doi.org/10.1007/s00253-021-11646-8.
110. Sanders ME, Merenstein DJ, Reid G, Gibson GR, Rastall RA. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(10):605–616. https://doi.org/10.1038/s41575-019-0173-3.
111. Oniszczuk A, Oniszczuk T, Gancarz M, Szymańska J. Role of Gut Microbiota, Probiotics and Prebiotics in the Cardiovascular Diseases. *Molecules*. 2021;26(4):1172. https://doi.org/10.3390/molecules26041172.
112. Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, Lebeer S, Quigley EMM et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(9):649–667. https://doi.org/10.1038/s41575-021-00440-6.
113. Ji J, Jin W, Liu SJ, Jiao Z, Li X. Probiotics, prebiotics, and postbiotics in health and disease. *MedComm*. 2023;4(6):e420. https://doi.org/10.1002/mco2.420.
114. Kavita OmH, Chand U, Kushawaha PK. Postbiotics: An alternative and innovative intervention for the therapy of inflammatory bowel disease. *Microbiol Res*. 2024;279:127550. https://doi.org/10.1016/j.micres.2023.127550.
115. Zakrzewska Z, Zawartka A, Schab M, Martyniak A, Skoczeń S, Tomasik PJ, Wędrychowicz A. Prebiotics, Probiotics, and Postbiotics in the Prevention and Treatment of Anemia. *Microorganisms*. 2022;10(7):1330. https://doi.org/10.3390/microorganisms10071330.
116. Kvakova M, Kamlarova A, Stofilova J, Benetinova V, Bertkova I. Probiotics and postbiotics in colorectal cancer: Prevention and complementary therapy. *World J Gastroenterol*. 2022;28(27):3370–3382. https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i27.3370.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Ю.А. Сорокина, О.В. Занозина**
Концепция и дизайн исследования – **Ю.А. Сорокина**
Написание текста – **С.Д. Синюшкина, А.В. Горинова, А.С. Белоусова**
Сбор и обработка материала – **С.Д. Синюшкина, А.В. Горинова, А.С. Белоусова**
Обзор литературы – **С.Д. Синюшкина, А.В. Горинова, А.С. Белоусова, Ю.А. Сорокина**
Анализ материала – **Ю.А. Сорокина, О.В. Занозина**
Редактирование – **Ю.А. Сорокина**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Ю.А. Сорокина, О.В. Занозина**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Yulia A. Sorokina, Olga V. Zanozina**
Study concept and design – **Yulia A. Sorokina**
Text development – **Snezhana D. Sinyushkina, Alena V. Gorinova, Alina S. Belousova**
Collection and processing of material – **Snezhana D. Sinyushkina, Alena V. Gorinova, Alina S. Belousova**
Literature review – **Snezhana D. Sinyushkina, Alena V. Gorinova, Alina S. Belousova, Yulia A. Sorokina**
Material analysis – **Yulia A. Sorokina, Olga V. Zanozina**
Editing – **Yulia A. Sorokina**
Approval of the final version of the article – **Yulia A. Sorokina, Olga V. Zanozina**

Информация об авторах:

Синюшкина Снежана Дмитриевна, студент лечебного факультета, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, д. 10/1; ss.snowflake@yandex.ru
Горинова Алена Владиславовна, студент лечебного факультета, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, д. 10/1; alena_gorinova@mail.ru
Белоусова Алина Сергеевна, студент лечебного факультета, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, д. 10/1; alinka.belous2002@yandex.ru
Сорокина Юлия Андреевна, к.б.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, д. 10/1; zwx@inbox.ru
Занозина Ольга Владимировна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии имени В.Г. Вогралика, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, д. 10/1; заведующая отделением эндокринологии, Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190; zwx2@mail.ru

Information about the authors:

Snezhana D. Sinyushkina, Student, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; ss.snowflake@yandex.ru
Alena V. Gorinova, Student, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; alena_gorinova@mail.ru
Alina S. Belousova, Student, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; alinka.belous2002@yandex.ru
Yulia A. Sorokina, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of General and Clinical Pharmacology, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; zwx@inbox.ru
Olga V. Zanozina, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy and General Medical Practice named after V.G. Vogralik, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; Head of the Department of Endocrinology, Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko; 190, Rodionov St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia; zwx2@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-429

Оригинальная статья / Original article

Снижение уровня витамина D как фактор ухудшения остеоинтеграции при дентальной имплантации

И.А. Иловайская✉, https://orcid.org/0000-0003-3261-7366, irena.ilov@yandex.ru
М.А. Амхадова, https://orcid.org/0000-0002-9105-0796
А.А. Кадиев, https://orcid.org/0009-0009-4594-8990
И.С. Амхадов, https://orcid.org/0000-0003-2973-8351
М.А. Джабраилова, https://orcid.org/0009-0001-3886-2605
Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

Резюме
Введение. Снижение уровня витамина D рассматривается как возможный фактор неуспешной дентальной имплантации. Однако исследований хорошего качества на этот предмет достаточно мало, часть исследований была проведена на животных моделях.
Цель. Выявить возможное влияние уровня витамина D на параметры остеоинтеграции при дентальной имплантации.
Материалы и методы. Было проведено ретроспективное одновыборочное когортное наблюдательное неинтервенционное исследование. Обследовано 78 пациенток, прошедших дентальную имплантацию, которых распределили на 3 группы: до 44 лет включительно – группа 1 (n = 20), 45–60 лет – группа 2 (n = 34), 60 лет и старше – группа 3 (n = 24). Всем пациенткам перед проведением имплантации выполняли: витамин D, ФСГ, эстрадиол, ТТГ, своб. Т4, компьютерную томографию костей челюсти, определение индексов состояния десен и пародонта. В момент установки имплантата и в момент протезирования определялся коэффициент стабильности имплантата (КСИ).
Результаты. Показатели концентрации витамина D, эстрадиола, плотности челюстной кости, КСИ на момент установки и на момент протезирования были статистически значимо ниже в группе 3. Дефицит/недостаточность витамина D встречались у 38%, 58%, 88% пациенток в группах 1, 2, 3 соответственно (p < 0,001). Отношение шансов выявить снижение витамина D в группе 3 по сравнению с группой 2 было 13,1 (ДИ 95% 2,9–60,2), по сравнению с группой 1 – 5,7 (ДИ 95% 1,4–22,6). Отношение шансов увеличения сроков остеоинтеграции при дефиците витамина D по сравнению с оптимальными значениями составило 11,6 (ДИ 95% 2,3–59,1), по сравнению с недостаточностью – 5,7 (ДИ 95% 1,4–24,1). Показатели витамина D статистически значимо обратно коррелировали с гигиеническими индексами состояния пародонта.
Выводы. Снижение уровня витамина D можно рассматривать как фактор ухудшения остеоинтеграции при дентальной имплантации, так как это ассоциировано с удлинением сроков остеоинтеграции за счет снижения плотности костной ткани челюсти и ухудшения состояния пародонта.

Ключевые слова: витамин D, дентальная имплантация, коэффициент стабильности имплантата, остеоинтеграция, пародонт

Для цитирования: Иловайская ИА, Амхадова МА, Кадиев АА, Амхадов ИС, Джабраилова МА. Снижение уровня витамина D как фактор ухудшения остеоинтеграции при дентальной имплантации. *Медицинский совет.* 2024;18(16):302–309. https://doi.org/10.21518/ms2024-429.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Decreased vitamin D levels as a factor of deterioration of osseointegration during dental implantation

Irena A. Ilovayskaya✉, https://orcid.org/0000-0003-3261-7366, irena.ilov@yandex.ru
Malkan A. Amkhadova, https://orcid.org/0000-0002-9105-0796
Arsen A. Kadiev, https://orcid.org/0009-0009-4594-8990
Islam S. Amkhadov, https://orcid.org/0000-0003-2973-8351
Mariam A. Dzhabrailova, https://orcid.org/0009-0001-3886-2605
Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

Abstract
Introduction. Decreased vitamin D levels are considered as a possible factor in dental implantation failure. However, there are lack of good quality studies on this topic, some of which were conducted on animal models.
Aim. To identify the possible role of vitamin D levels on osseointegration parameters during dental implantation.
Materials and methods. A retrospective single-sample cohort observational non-interventional study was conducted. 78 female patients who underwent dental implantation were examined, who were divided into 3 groups: up to 44 years old, group 1 (n = 20), 45-60 years old, group 2 (n = 34), 60 years and older, group 3 (n = 24). All patients were examined before implantation: vitamin D, FSH, estradiol, TSH, free T4, computed tomography of the jaw bones, indices of the gums and periodontium condition, also the implant stability quotient (ISQ) was determined at the time of implant placement and at the time of prosthetics.
Results. The concentrations of vitamin D, estradiol, jaw bone density, and ISQ at the time of implantation and at the time of prosthetics were significantly lower in group 3. Vitamin D deficit/insufficiency occurred in 38%, 58%, 88% of patients in groups 1, 2, 3,

© Иловайская ИА, Амхадова МА, Кадиев АА, Амхадов ИС, Джабраилова МА, 2024

respectively (p < 0.001). The ratio of chances to detect a decrease in vitamin D was 13.1 (CI 95% 2.9–60.2) in group 3 compared to group 2, and 5.7 (CI 95% 1.4–22.6) compared to group 1. The ratio of the chances for an increase of osseointegration time was 11.6 (CI 95% 2.3–59.1) in case of vitamin D deficiency compared to optimal values, and 5.7 (CI 95% 1.4–24.1) compared to a insufficiency condition. Vitamin D levels significantly inversely correlated with hygienic indices of periodontal condition.
Conclusion. A decrease vitamin D levels can be strongly considered as a factor in the deterioration of osseointegration during dental implantation, since this is associated with an extended period of osseointegration due to a decrease in the bone density of the jaw and a worse periodontal condition.

Keywords: vitamin D, dental implantation, implant stability quotient (ISQ), osseointegration, periodontal disease

For citation: Ilovayskaya IA, Amkhadova MA, Kadiev AA, Amkhadov IS, Dzhabrailova MA. Decreased vitamin D levels as a factor of deterioration of osseointegration during dental implantation. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(16):302–309. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-429.

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

ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных задач современной хирургической стоматологии является выявление и устранение различных факторов неудач дентальной имплантации, причинами которых, за пределами особенностей имплантата и квалификации хирурга, являются качество костной ткани и активность остеогенеза [1, 2]. Витамин D оказывает разнообразные положительные эффекты на обменные процессы в костной ткани [3–6], включая противовоспалительные паракринные влияния [7], и поэтому можно теоретически обосновать его положительное влияние на процессы остеоинтеграции дентальных имплантатов. В связи с этим среди факторов, влияющих в стоматологической практике на плотность и метаболизм костной ткани, в нескольких недавних систематических обзорах активно рассматривалось снижение уровня витамина D [8–11]. Однако исследований хорошего качества на этот предмет достаточно мало, часть исследований была проведена на животных моделях [12-14]. В последнем систематическом обзоре исследований с участием 1462 пациентов (4450 зубных имплантатов) авторы подтверждают связь между достаточным уровнем витамина D и успешной остеоинтеграцией зубных имплантатов, предполагая, что дефицит витамина D является потенциальным фактором риска увеличения неудач [10]. Частота потери имплантатов варьировала в пределах от 3,9% до 11,4%, и наихудшие результаты отмечались у пациентов с тяжелым дефицитом витамина D, особенно в сочетании с такими факторами риска, как курение и заболевания пародонта [10]. Тем не менее в другом метаанализе и недавно опубликованном оригинальном исследовании не было показано такой строгой ассоциации [8, 15].

Первый этап российского многоцентрового неинтервенционного регистрового исследования по методу «поперечных срезов» показал, что в репрезентативной выборке географических регионов РФ частота дефицита и недостаточности витамина D составила 84% [16]. Таким образом, в реальной клинической практике вероятность встретиться с пациентом со сниженными уровнями витамина D крайне высока. Тем не менее популяционный скрининг дефицита или недостаточности витамина D не рекомендован ни отечественными, ни зарубежными клиническими рекомендациями [5, 6, 17, 18]. В реальной клинической практике до половины назначений исследования уровня витамина D оказываются неоправданными [19]. Поэтому поиск групп риска, в которых определение уровня витамина D и изучение его влияния на результаты дентальной имплантации, является актуальной задачей современных медицинских междисциплинарных исследований.

Цель исследования – выявить возможное влияние уровня витамина D на параметры остеоинтеграции при дентальной имплантации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 78 пациенток, прошедших в период с января 2022 г. по июнь 2023 г. планирование и процедуру дентальной имплантации в отделении хирургической стоматологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт имени М.Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского).

Критерии включения в исследование:

- диагноз «частичная адентия зубов на нижней челюсти»,
- показания к проведению дентальной имплантации,
- возраст от 30 до 80 лет,
- женский пол,
- наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- тяжелые формы соматических и эндокринных заболеваний,
- острые инфекционные и вирусные заболевания,
- аллергические реакции в анамнезе,
- беременность и лактация,
- непереносимость компонентов предполагаемого лечения,
- отказ от предложенных методов обследования и лечения.

Возраст пациенток классифицировался в соответствии с возрастными периодами ВОЗ, где возрастной период от 20 до 44 лет считается молодым возрастом (соответствует репродуктивному возрасту), от 45 до 59 лет – средним возрастом (соответствует перименопаузе и ранней фазе постменопаузы), от 60 до 75 лет – пожилым возрастом (соответствует поздней фазе постменопаузы). В соответствии с возрастом пациентки были распределены на 3 группы: группа 1 – 20 пациенток молодого возраста (до 44 лет включительно), группа 2 – 34 пациентки среднего возраста (45–59 лет включительно), группа 3 – 24 пациентки пожилого возраста.

Всем пациенткам при планировании имплантации выполнялись:

- исследования: определение уровней витамина D, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола, тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (своб. Т4);
- конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ) с определением в специальной программе параметров плотности костной ткани нижней и верхней челюсти в единицах Хаунсфилда (HU);
- определение индекса Федорова – Володкиной, индекса нуждаемости в лечении болезней пародонта (CPITN), папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (PMA).

Витамин D в виде 25(OH)D_3 в сыворотке крови определялся методом высокоэффективной жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии; уровень витамина D интерпретировался как дефицит при показателях < 20 нг/мл, недостаточность витамина D – 20–30 нг/мл и оптимальные (целевые) показатели > 30 нг/мл.

Уровни фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола, тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (своб. Т4) исследовались при помощи иммуноферментного анализа. Забор крови для исследований проводился утром натощак, у женщин с сохранным менструальным циклом – в раннюю фолликулиновую фазу.

Индекс гигиены по Федорову – Володкиной определялся по стандартной методике с высушиванием эмали и нанесением раствора калия йодида на внешнюю поверхность нижних фронтальных зубов для подсчета интенсивности окрашивания: 1 балл – окрашивание отсутствует; 2 балла – окрашена четверть поверхности; 3 балла – окрашивание половины поверхности; 4 балла – окрашивается ¾ поверхности; 5 баллов – окрашивание всей поверхность зуба. Индекс подсчитывался путем суммы индексов каждого окрашенного зуба, деленной на 6. Итоговый результат определял качество гигиены: 1,1–1,5 – высокое; 1,6–2 – удовлетворительное; 2,1–2,5 – неудовлетворительное; 2,6–3,4 – низкое; менее 3,5 – очень низкое.

Индекс CPITN оценивался в баллах по стандартной методике, где: 0 – отсутствие симптомов заболевания тканей пародонта, 1 – появление крови после незначительного физического воздействия, 2 – наличие наддесневых твердых зубных отложений, 3 – пародонтальный карман глубиной до 0,5 см, 4 – пародонтальный карман от 0,5 см и более.

Индекс PMA рассчитывался по стандартной формуле «сумма баллов/n*3», где n означает количество зубов с очагами воспаления и поражения десен, а баллы отражали степень поражения десен: при отсутствии воспаления – 0 баллов, при поражении десневого сосочка – 1 балл, при поражении краевой области десны – 2 балла, в случае воспаления альвеолярного участка – 3 балла. Индекс PMA выражался в % и означал при показателях < 30% легкую степень поражения десен, 30–60% – среднюю, а > 60% – тяжелую степень.

Дентальная имплантация проводилась по классической схеме в 2 этапа: установка имплантата в кость и ушивание раны наглухо, через три-шесть месяцев раскрытие имплантата и установка формирователя десны. Имплантаты устанавливались с использованием навигационного хирургического шаблона. В момент установки дентального имплантата определялась первичная стабильность имплантата с использованием аппарата IS3. Использовался специальный штифт (пега), который прикреплялся к имплантату и заряжался электромагнитными волнами для измерения частоты резонанса, измерения в герцах переводились в коэффициент стабильности имплантата (КСИ) по шкале от 1 (самый низкий уровень стабильности) до 100 (самый высокий уровень стабильности).

На втором этапе дентальной имплантации, через 3 мес., при установке формирователей десны у пациентов повторно определялся КСИ. Если этот показатель был > 70, проводилось протезирование, если < 70 – пациентам устанавливался формирователь десны, а протезирование откладывалось еще на 2 мес.

Дизайн исследования был одобрен на заседании независимого этического комитета ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», протокол №1 от 22.01.2015 г. Тип исследования: ретроспективное одновыборочное когортное наблюдательное неинтервенционное.

Данные были внесены в электронную таблицу Microsoft Office Excel; статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью средств Microsoft Office Excel (пакет Office 365 от 2020 г.) и программы Statistica 13.2 (Dell Inc., США) с использованием непараметрических методов вследствие отсутствия нормального распределения количественных значений выборок в соответствии с критерием Шапиро – Уилка в модуле описательной статистики.

Для количественных переменных рассчитывали медианы и квартили. Результаты обработки непараметрических данных представлены в виде «медиана [интерквартильный размах Q25–Q75]».

Определение статистической значимости различий переменных трех независимых групп проводилось с помощью критерия Краскела – Уоллиса, а при сравнении двух групп использовался U-тест Манна – Уитни с дальнейшим апостериорным анализом с поправкой Бонферрони на множественные сравнения. Анализ качественных данных проводился с помощью точного критерия Фишера с поправкой Бонферрони при попарных сравнениях. Для определения статистической значимости различий категориальных переменных в независимых группах использовался тест хи-квадрат (χ^2). Отношение шансов рассчитывалось при помощи онлайн-калькулятора https://medstatistic.ru/calculators/calcrisk.html.

За критический уровень значимости при проверке гипотез был принят $p < 0,05$. При апостериорных попарных сравнениях использовалась поправка Бонферрони, критический уровень значимости был принят $p = 0,05/3 = 0,01667$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристики пациенток, включенных в исследование, представлены в *таблице*. У пациенток различных возрастных групп статистически значимо отличались показатели концентрации витамина D, эстрадиола, коэффициента стабильности имплантата как на момент установки, так

и на момент протезирования, плотности челюстной кости – все эти показатели были статистически значимо ниже у пациенток старшего возраста. При попарном сравнении между группами не было выявлено статистически значимых отличий уровня витамина D между группами 1 и 2 (p = 0,04 при критическом уровне значимости 0,01667), однако эти различия были достоверными при сравнении показателей групп 1 и 3 (p < 0,001) и групп 2 и 3 (p < 0,001).

Дефицит и недостаточность витамина D встречались статистически значимо чаще в группах более старшего возраста (*рис. 1*) (p < 0,001 для множественного сравнения групп) – у 38%, 58% и 88% пациенток в группах 1, 2 и 3 соответственно. При этом при попарном сравнении частоты встречаемости сниженного уровня витамина D различия между группами 1 и 2 не достигли порога статистической значимости (p = 0,678), в то время как различия между группами 2 и 3 (p = 0,010 при критическом уровне значимости 0,01667) и между группами 1 и 3 (p < 0,001 при критическом уровне значимости 0,01667) были достоверными. Отношение шансов выявить дефицит/недостаточность витамина D в старшей (60+) возрастной группе составило 13,1 (доверительный интервал 95% 2,9–60,2) (p < 0,001) по сравнению с молодым (до 45 лет) возрастом и 5,7 (доверительный интервал 95% 1,4–22,6) (p < 0,001) по сравнению со средней возрастной группой (45–59 лет).

Корреляционный анализ между уровнем витамина D и возрастом пациенток выявил статистически значимую обратную взаимосвязь средней силы между этими показателями (*рис. 2*). Так как пациентки в группах различались между собой не только по возрасту, но и по стадии репродуктивного старения (группа 1 – репродуктивный период, группа 2 – перименопауза и ранняя постменопауза, группа 3 – поздняя постменопауза), мы провели корреляционный анализ между уровнями витамина D и эстрадиола (*рис. 3*), и действительно, была обнаружена статистически значимая прямая взаимосвязь средней силы между этими параметрами. Таким образом, на уровень витамина D оказывают влияние как возраст, так и эстрогенная обеспеченность организма, что необходимо учитывать при планировании дентальной имплантации. Ранее уже проводились исследования, которые демонстрировали положительную прямую корреляцию между показателями стоматологического здоровья и уровнем эстрогенов у женщин [20, 21], однако эти исследования касались показателей микробиоты ротовой полости и состояния слюнных желез, а не качества кости и/или процессов имплантации.

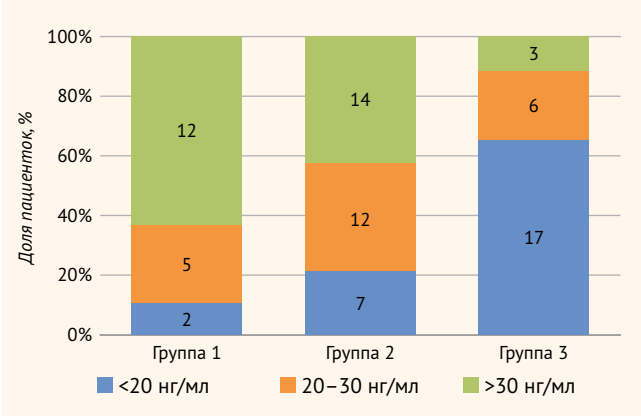
Уровень витамина D прямо коррелировал с показателями плотности костной ткани по данным КЛКТ (*рис. 4*). В недавнем небольшом ретроспективном исследовании с участием 30 пациентов, так же как и в нашей работе, была выявлена положительная взаимосвязь между уровнем витамина D и плотностью костной ткани [22]. В нашем

● ***Таблица.*** Клинико-биохимические характеристики пациенток, проходивших дентальную имплантацию
● ***Table.*** Clinical and biochemical characteristics of patients undergoing dental implant surgery

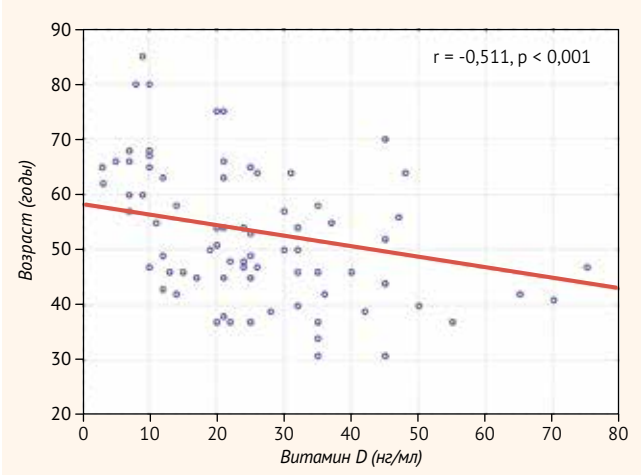
Характеристики	Группа 1 n = 20	Группа 2 n = 34	Группа 3 n = 24	p
Возраст, годы	39 [37–42]	49 [46–54]	66 [64–72]	<0,001
Витамин D, нг/мл	35 [22; 45]	25 [19; 35]	10 [7,5; 21]	<0,001
ФСГ, мЕд/мл	9,8 [7–13]	21,5 [13–29]	32 [22–76]	<0,001
Эстрадиол, пмоль/л	121 [75; 221]	51 [31; 83]	24,5 [13; 35]	<0,001
ТТГ, мЕд/мл	2,6 [1,4–4,8]	2,8 [1,8–4,6]	3,0 [1,0–4,9]	0,593
Своб. Т4, пмоль/л	12,5 [11–16]	12 [11–15]	11 [10–14]	0,083
КСИ на момент установки	80 [72; 82]	72 [69; 76]	65 [62; 69]	<0,001
КСИ на момент протезирования	85 [80; 88]	80 [76; 85]	75 [74; 78]	<0,001
Плотность костной ткани, HU	1005 [850–1300]	865 [650–950]	595 [345; 867]	<0,001
Индекс Федорова – Володкиной	2 [1,5–2,0]	2 [1,6–2,2]	2,5 [2,1–2,6]	0,0006

Примечание. КСИ – коэффициент стабильности имплантата.

● ***Рисунок 1.*** Частота дефицита (<20 нг/мл) и недостаточности (20–30 нг/мл) витамина D в различных возрастных группах обследованных пациенток
● ***Figure 1.*** Frequency of vitamin D deficiency (<20 ng/ml) and insufficiency (20–30 ng/ml) among different age groups of examined patients



● ***Рисунок 2.*** Взаимосвязь между уровнем витамина D и возрастом пациенток, проходивших дентальную имплантацию
● ***Figure 2.*** Association between vitamin D levels and age of patients undergoing dental implant surgery

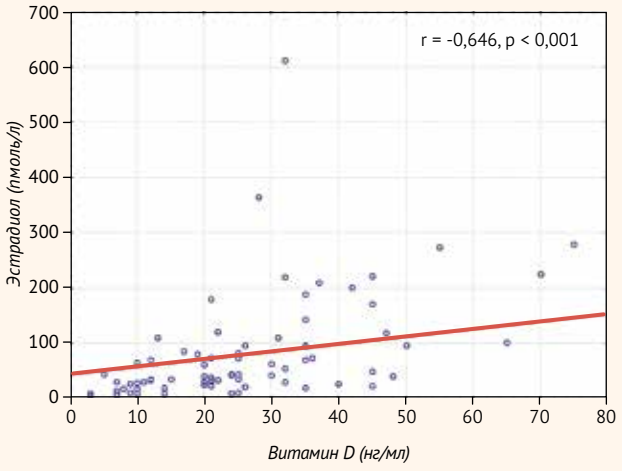


исследовании участников было в 2,5 раза больше, что делает эти выводы более валидными.

При проведении корреляционного анализа были выявлены прямые статистически значимые взаимосвязи средней силы между уровнем витамина D и КСИ как на момент установки имплантата, так и через 3 мес., а также в момент протезирования (*рис. 5A, B, C*). Уровень витамина D был статистически значимо выше у пациенток, которым была проведена имплантация через 3 мес., по сравнению с пациентками, которым была проведена имплантация через 5 мес.: 25 [20–35] нг/мл и 10 [9–21] нг/мл соответственно (p < 0,001). КСИ зависит как от методики установки и дизайна имплантата, так и от структуры костной ткани и сроков остеоинтеграции [1, 2]. В нашем исследовании было показано, что и плотность костной ткани, и КСИ, и сроки остеоинтеграции статистически значимо коррелируют с уровнем витамина D – плотность костной ткани и КСИ как на момент имплантации, так и на момент протезирования выше, а сроки остеоинтеграции меньше у пациенток с более высокими концентрациями витамина D. Отношение шансов увеличения сроков остеоинтеграции

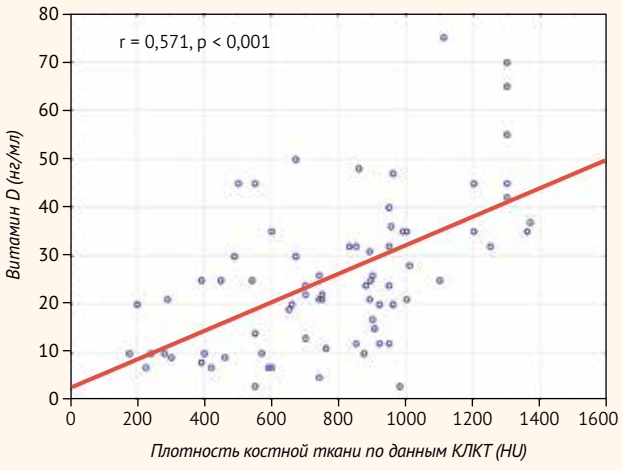
● ***Рисунок 3.*** Взаимосвязь между уровнем витамина D и уровнем эстрадиола у пациенток, проходивших дентальную имплантацию

● ***Figure 3.*** Association between vitamin D levels and estradiol levels in patients undergoing dental implant surgery



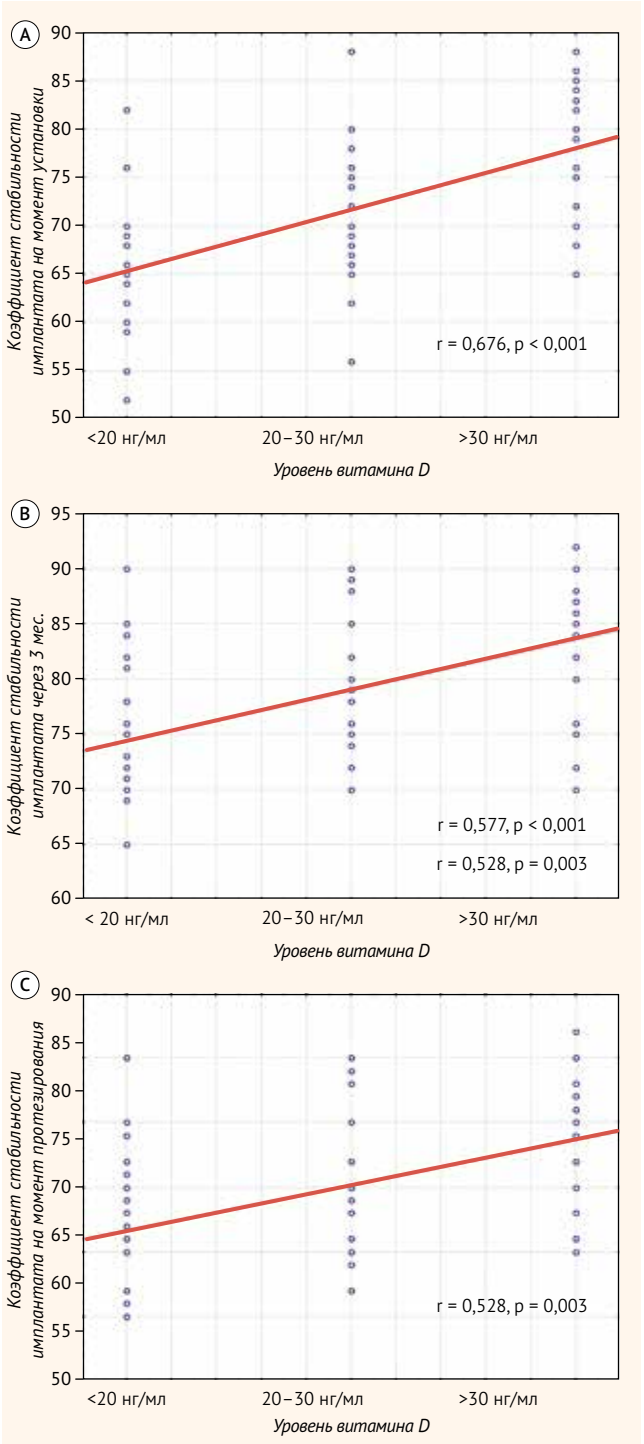
● ***Рисунок 4.*** Взаимосвязь между уровнем витамина D и плотностью костной ткани у пациенток, проходивших дентальную имплантацию

● ***Figure 4.*** Association between vitamin D levels and bone density in patients undergoing dental implant surgery



● ***Рисунок 5.*** Взаимосвязи между уровнем витамина D и коэффициентом стабильности имплантата на момент имплантации (A), через 3 мес. (B) и на момент протезирования (C)

● ***Figure 5.*** Association between vitamin D levels and the implant stability quotient (ISQ) at the time of dental implant surgery (A), at 3 months (B) and at the time of dental prosthetics (C)



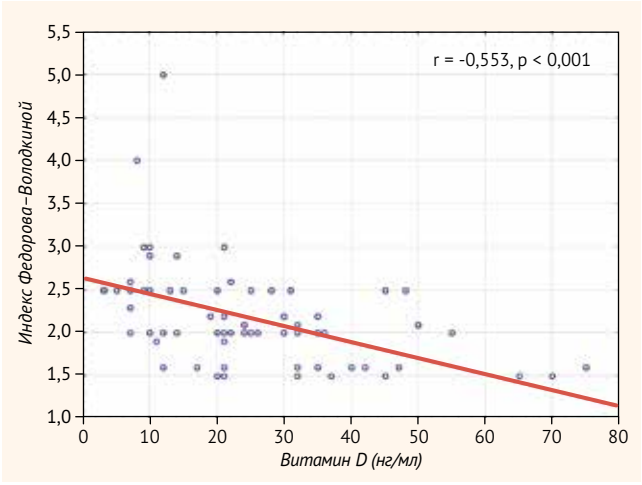
при уровне витамина D < 20 нг/мл составило 11,6 (доверительный интервал 95% 2,3–59,1) (p < 0,001) по сравнению с оптимальными значениями > 30 нг/мл и 5,7 (доверительный интервал 95% 1,4–24,1) (p < 0,001) по сравнению с показателями 20–30 нг/мл; при этом отношение шансов не достигло статистической значимости при сравнении сроков остеоинтеграции при недостаточности витамина D по сравнению с оптимальными значениями: 2,0 (доверительный интервал 95% 0,3–13,3).

Интересно, что показатели гигиены ротовой полости также зависели от уровня витамина D: индекс Федорова – Володкиной (*рис. 6*), CPITN (*рис. 7*, r = -0,436, p < 0,001) и PMA (*рис. 8*, r = -0,615, p < 0,001) статистически значимо обратно коррелировали с показателями витамина D. При оценке уровня витамина D в подгруппах пациенток в зависимости от показателей PMA и CPITN отмечалось: чем хуже были эти показатели, тем ниже был уровень витамина D у обследованных женщин.

При показателях PMA < 30%, 30–60% и > 60% уровень витамина D составил 35 [24–45] нг/мл, 20,5 [10,5–25,5] нг/мл и 10 [8–10] нг/мл соответственно и статистически

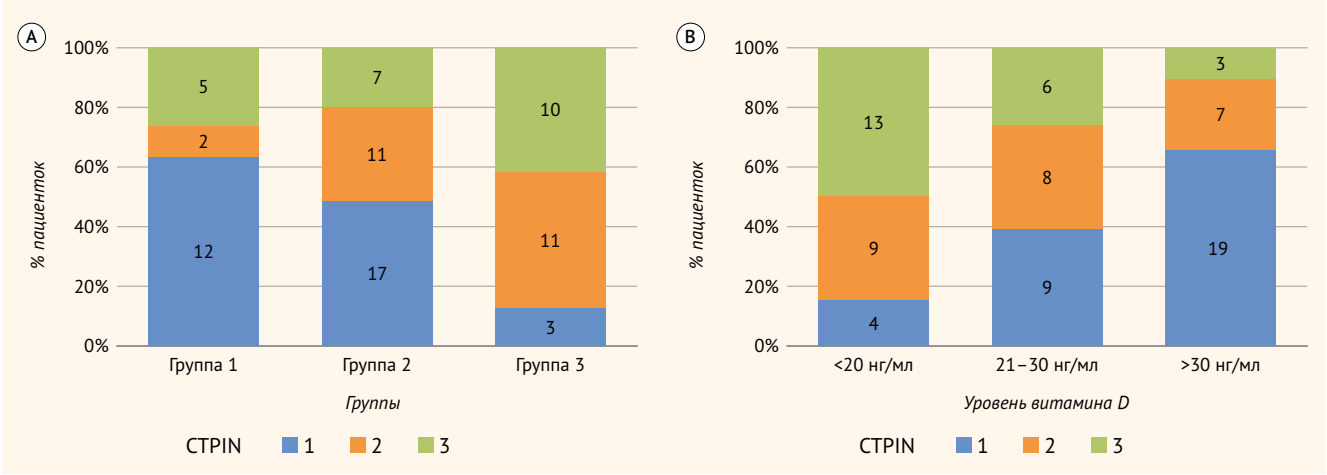
● ***Рисунок 6.*** Взаимосвязь между уровнем витамина D и индексом Федорова – Володкиной у пациенток, проходивших дентальную имплантацию

● ***Figure 6.*** Association between vitamin D levels and the Fedorov – Volodkina index in patients undergoing dental implant surgery



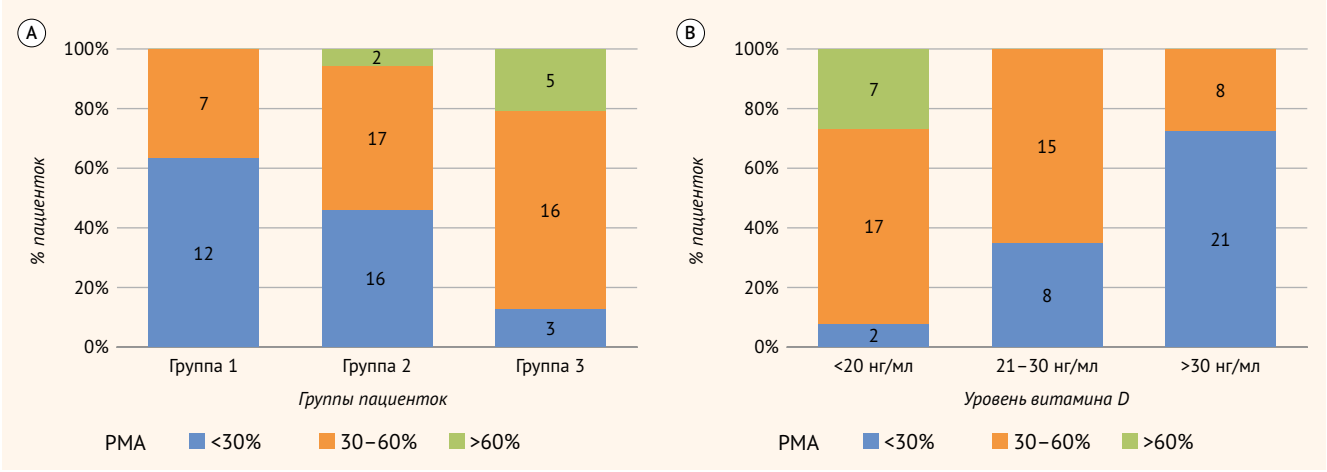
● ***Рисунок 7.*** Распределение показателя CTPIN в зависимости от возраста (A) и уровня витамина D (B) у обследованных пациенток

● ***Figure 7.*** Distribution of community periodontal index of treatment needs (CPITN) by age (A) and vitamin D levels (B) in examined patients



● ***Рисунок 8.*** Распределение папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (PMA) в зависимости от возраста (A) и уровня витамина D (B) у обследованных пациенток

● ***Figure 8.*** Distribution of papillary-marginal-alveolar index (PMA) by age (A) and vitamin D levels (B) in examined patients



значимо различался как при множественном сравнении подгрупп ($p < 0,002$), так и при попарном сравнении: был выше при PMA < 30% по сравнению с PMA 30–60% ($p < 0,001$ при критическом уровне значимости 0,01667) и по сравнению PMA > 60% ($p < 0,001$ при критическом уровне значимости 0,01667), а также был выше при PMA 30–60% по сравнению с PMA > 60% ($p = 0,011$ при критическом уровне значимости 0,01667).

При показателях CPITN 1, 2 и 3 уровень витамина D составил 32 [21–40] нг/мл, 21 [9–30] нг/мл и 14 [10–25] нг/мл соответственно и статистически значимо различался при множественном сравнении подгрупп ($p = 0,010$), а также был выше при CPITN 1 по сравнению с CPITN 2 ($p = 0,008$ при критическом уровне значимости 0,01667) и по сравнению с CPITN 3 ($p < 0,001$ при критическом уровне значимости 0,01667), хотя не было достоверных различий при сравнении подгрупп CPITN 2 и 3 ($p = 0,11$).

Данные литературы о значимости взаимосвязи низкого уровня витамина D с ухудшением процессов остеоинтеграции при дентальной имплантации неоднозначны. Более того, во многом делался акцент только на ранних потерях имплантатов, частота которых не была статистически значимо ассоциирована с низкими концентрациями витамина D [23].

В нашем исследовании не было зафиксировано ранних потерь имплантатов, но был сделан акцент на особенности процесса остеоинтеграции в зависимости от уровня витамина D, что важно и для долгосрочного прогноза.

ВЫВОДЫ

Пациенток пожилой возрастной группы (60 лет и старше), нуждающихся в проведении дентальной остеоинтеграции, можно считать группой риска по дефициту/недостаточности витамина D, так как в большинстве (88%) случаев у этих пациенток отмечался уровень витамина D ниже целевого. Полученные данные увеличивают пул свидетельств о том, что снижение уровня витамина D можно рассматривать как фактор ухудшения остеоинтеграции при дентальной имплантации, так как дефицит/недостаточность витамина D ассоциированы со снижением плотности костной ткани челюсти, ухудшением гигиенического благополучия ротовой полости, снижением коэффициента стабильности имплантата как на момент установки, так и на момент протезирования, а также с удлинением сроков остеоинтеграции. Эти патологические изменения особенно выражены при концентрациях витамина D менее 20 нг/мл.

Мы предлагаем рассматривать женщин возрастной группы 60 лет и старше, планирующих дентальную имплантацию, как группу риска снижения уровня витамина D и проводить у них определение уровня витамина D на этапе планирования хирургического вмешательства. В случае выявления дефицита витамина D целесообразно назначение лекарственной терапии этого состояния.

Поступила / Received 03.09.2024
Поступила после рецензирования / Revised 18.09.2024
Принята в печать / Accepted 20.09.2024

Список литературы / References

1. Махмудов ТГ. Коэффициент стабильности дентальных имплантатов и его связь с биомаркерами костного метаболизма. *Клиническая стоматология.* 2020;(3):61–65. https://doi.org/10.37988/1811-153X_2020_3_61.
Mahmudov TG. The stability coefficient of dental implants and its relationship with biomarkers of bone metabolism. *Clinical Dentisty (Russia).* 2020;(3):61–65. (In Russ.) https://doi.org/10.37988/1811-153X_2020_3_61.
2. Кулаков АА, Каспаров АС, Порфенчук ДА. Факторы, влияющие на остеоинтеграцию и применение ранней функциональной нагрузки для сокращения сроков лечения при дентальной имплантации. *Стоматология.* 2019;98(4):107–115. https://doi.org/10.17116/stomat201998041107.
Kulakov AA, Kasparov AS, Porfenchuk DA. Factors affecting osteointegration and the use of early functional load to reduce the duration of treatment in dental implantation. *Stomatologiya.* 2019;98(4):107–115. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/stomat201998041107.
3. Пигарова ЕА, Петрушкина АА. Неклассические эффекты витамина D. *Остеопороз и остеопатии.* 2017;20(3):90–101. https://doi.org/10.14341/osteo2017390-101.
Pigarova EA, Petrushkina AA. Non-classical effects of vitamin D. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2017;20(3):90–101. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/osteo2017390-101.
4. Janoušek J, Pilařová V, Macáková K, Nomura A, Veiga-Matos J, da Silva DD et al. Vitamin D: sources, physiological role, biokinetics, deficiency, therapeutic use, toxicity, and overview of analytical methods for detection of vitamin D and its metabolites. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2022;59(8):517–554. https://doi.org/10.1080/10408363.2022.2070595.
5. Мельниченко ГА, Намазова-Баранова ЛС, Громова ОА, Драпкина ОМ, Каронова ТЛ, Куликова КС и др. Профилактика и лечение дефицита витамина D: выбор оптимального подхода. *Вопросы современной педиатрии.* 2021;20(4):338–345. https://doi.org/10.15690/vsp.v20i4.2246.
Melnichenko GA, Namazova-Baranova LS, Gromova OA, Drapkina OM, Karonova TL, Kulikova KS et al. Prevention and treatment of vitamin D deficiency: choosing the optimal approach. *Current Pediatrics.* 2021;20(4):338–345. (In Russ.) https://doi.org/10.15690/vsp.v20i4.2246.
6. Пигарова ЕА, Рожинская ЛЯ, Белая ЖЕ, Дзеранова ЛК, Каронова ТЛ, Ильин АВ и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии.* 2016;62(4):60–84. https://doi.org/10.14341/probl201662460-84.
Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya JE, Dzeranova LK, Karonova TL, Ilyin AV et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problemy Endokrinologii.* 2016;62(4):60–84. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/probl201662460-84.
7. Lopez AG, Kerlan V, Desailloud R. Non-classical effects of vitamin D: Non-bone effects of vitamin D. *Ann Endocrinol.* 2021;82(1):43–51. https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.12.002.
8. Alsulaimani L, Alqarni A, Almarghlani A, Hassoubah M. The Relationship Between Low Serum Vitamin D Level and Early Dental Implant Failure: A Systematic Review. *Cureus.* 2022;14(1):e21264. https://doi.org/10.7759/cureus.21264.
9. Bazal-Bonelli S, Sánchez-Labrador L, Cortés-Bretón Brinkmann J, Cobo-Vázquez C, Martínez-Rodríguez N, Beca-Campoy T et al. Influence of Serum Vitamin D Levels on Survival Rate and Marginal Bone Loss in Dental Implants: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(16):10120. https://doi.org/10.3390/ijerph191610120.
10. Buzatu BLR, Buzatu R, Luca MM. Impact of Vitamin D on Osseointegration in Dental Implants: A Systematic Review of Human Studies. *Nutrients.* 2024;16(2):209. https://doi.org/10.3390/nu16020209.
11. Diachkova E, Trifonova D, Morozova E, Runova G, Ashurko I, Ibadulaeva M et al. Vitamin D and Its Role in Oral Diseases Development. Scoping Review. *Dent J.* 2021;9(11):129. https://doi.org/10.3390/dj9110129.
12. Werny JG, Sagheb K, Diaz L, Kämmerer PW, Al-Nawas B, Schiegnitz E. Does vitamin D have an effect on osseointegration of dental implants? A systematic review. *Int J Implant Dent.* 2022;8(1):16. https://doi.org/10.1186/s40729-022-00414-6.
13. Makke A. Vitamin D Supplementation for Prevention of Dental Implant Failure: A Systematic Review. *Int J Dent.* 2022;2022:2845902. https://doi.org/10.1155/2022/2845902.
14. Waskiewicz K, Oth O, Kochan N, Evrard L. Risk factors generally neglected in oral surgery and implantology: the high LDL-cholesterol and the insufficient level of vitamin D. *Rev Med Brux.* 2018;39(2):70–77. https://doi.org/10.30637/2018.17-075.
15. Francis JR, Barber HD, Beals D, Siu T. The Relationship of Low-Serum Vitamin D and Early Dental Implant Failure. *J Oral Implantol.* 2024;50(3):215–218. https://doi.org/10.1563/aaid-joi-D-23-00168.
16. Авдеева ВА, Суплотова ЛА, Пигарова ЕА, Рожинская ЛЯ, Трошина ЕА. Дефицит витамина D в России: первые результаты регистрового неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности витамина D в различных географических регионах страны. *Проблемы эндокринологии.* 2021;67(2):84–92. https://doi.org/10.14341/probl12736.
Avdeeva VA, Suplotova LA, Pigarova EA, Rozhinskaya LY, Troshina EA. Vitamin D deficiency in Russia: the first results of a registered, non-interventional study of the frequency of vitamin D deficiency and insufficiency

in various geographic regions of the country. *Problemy Endokrinologii*. 2021;67(2):84–92. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/probl12736.
17. Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, Diab DL, Kiely ME, Lazaretti-Castro M et al. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(8):1907–1947. https://doi.org/10.1210/clinem/dgae290.
18. Lapauw B, Laurent MR, Rozenberg S, Body JJ, Bruyère O, Gielen E et al. When and How to Evaluate Vitamin D Status? A Viewpoint from the Belgian Bone Club. *Nutrients*. 2024;16(15):2388. https://doi.org/10.3390/nu16152388.
19. Пигарова ЕА, Глазьева ВС, Поваляева АА, Дзеранова ЛК, Беловалова ИМ, Дедов ИИ. Особенности диагностики и лечения пациентов с дефицитом витамина D в условиях реальной клинической практики. *Ожирение и метаболизм*. 2024;21(2):151–160. https://doi.org/10.14341/omet13094.
Pigarova EA, Glazieva VS, Povaliaeva AA, Dzeranova LK, Belovalova IM, Dedov II. Features of diagnosis and treatment of patients with vitamin D deficiency in real clinical practice. *Obesity and Metabolism*. 2024;21(2):151–160. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/omet13094.
20. Макеева ИМ, Селифанова ЕИ, Маргарян ЭГ, Гулуа ММ, Сазанская Л.С. Исследование микрофлоры полости рта у женщин в пре- и постменопаузе. *Российская стоматология*. 2019;12(2):16–18. https://doi.org/10.17116/rosstomat20191202116.
Makeeva IM, Selifanova EI, Margaryan EG, Gulua MM, Sazanskaya LS. Study of microflora of the oral cavity in pre- and postmenopausal women. *Russian Journal of Stomatology*. 2019;12(2):16–18. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/rosstomat20191202116.
21. Ли С, Орешака О. Оценка клинико-лабораторных показателей состояния полости рта и слюнных желез у женщин с хирургической менопаузой на фоне системной заместительной гормональной терапии. *Проблемы стоматологии*. 2018;14(1):26–32. Режим доступа: https://riorpub.com/upload/21232f297a57a5a743894a0e4a801fc3/files/7b19a00bfa79b83783776135ed0a08fc.pdf.
Li S, Oreshaka O. Evaluation of clinical and laboratory characteristics of the oral cavity and salivary glands in women with surgical menopause during systemic hormone replacement therapy. *Actual Problems in Dentistry*. 2018;14(1):26–32. (In Russ.) Available at: https://riorpub.com/upload/21232f297a57a5a743894a0e4a801fc3/files/7b19a00b-fa79b83783776135ed0a08fc.pdf
22. Dhawan P, Kaur H, Singh S. Correlation of Serum Vitamin D with Crestal Bone Level in Dental Implant Patients Using CBCT: A Clinical Retrospective Study. *J Contemp Dent Pract*. 2023;24(7):415–418. https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-3537.
23. Mangano FG, Oskouei SG, Paz A, Mangano N, Mangano C. Low serum vitamin D and early dental implant failure: Is there a connection? A retrospective clinical study on 1740 implants placed in 885 patients. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2018;12(3):174–182. https://doi.org/10.15171/joddd.2018.027.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **И.А. Иловайская**
Концепция и дизайн исследования – **И.А. Иловайская, М.А. Амхадова**
Написание текста – **А.А. Кадиев**
Сбор и обработка материала – **А.А. Кадиев, М.А. Джабраилова**
Обзор литературы – **А.А. Кадиев, И.С. Амхадов**
Анализ материала – **И.А. Иловайская, М.А. Амхадова, А.А. Кадиев, И.С. Амхадов, М.А. Джабраилова**
Статистическая обработка – **И.А. Иловайская, А.А. Кадиев**
Редактирование – **И.А. Иловайская, М.А. Амхадова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **И.А. Иловайская, М.А. Амхадова, А.А. Кадиев, И.С. Амхадов, М.А. Джабраилова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Irena A. Ilovayskaya**
Study concept and design – **Irena A. Ilovayskaya, Malkan A. Amkhadova**
Text development – **Arsen A. Kadiev**
Collection and processing of material – **Arsen A. Kadiev, Mariam A. Dzhabrailova**
Literature review – **Arsen A. Kadiev, Islam S. Amkhadov**
Material analysis – **Irena A. Ilovayskaya, Malkan A. Amkhadova, Arsen A. Kadiev, Islam S. Amkhadov, Mariam A. Dzhabrailova**
Statistical processing – **Irena A. Ilovayskaya, Arsen A. Kadiev**
Editing – **Irena A. Ilovayskaya, Malkan A. Amkhadova**
Approval of the final version of the article – **Irena A. Ilovayskaya, Malkan A. Amkhadova, Arsen A. Kadiev, Islam S. Amkhadov, Mariam A. Dzhabrailova**

Информация об авторах:

Иловайская Ирэна Адольфовна, д.м.н., профессор курса частной эндокринологии факультета усовершенствования врачей, заведующая отделением нейроэндокринных заболеваний отдела общей эндокринологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; irena.ilov@yandex.ru
Амхадова Малкан Абдурашидовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой хирургической стоматологии и имплантологии факультета усовершенствования врачей, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2
Кадиев Арсен Асланович, аспирант кафедры хирургической стоматологии и имплантологии факультета усовершенствования врачей, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2
Амхадов Ислам Султанович, к.м.н., доцент кафедры хирургической стоматологии и имплантологии факультета усовершенствования врачей, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2
Джабраилова Марьям Абуевна, ассистент кафедры хирургической стоматологии и имплантологии факультета усовершенствования врачей, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

Information about the authors:

Irena A. Ilovayskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Private Endocrinology Course, Faculty of Advanced Medical Trainnig, Head of the Neuroendocrine Diseases Department, Unit of General Endocrinology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia
Malkan A. Amkhadova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgical Dentistry and Implantology, Faculty of Advanced Medical Trainnig, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia
Arsen A. Kadiev, Postgraduate Student of the Department of Surgical Dentistry and Implantology, Faculty of Advanced Medical Trainnig, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia
Islam S. Amkhadov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Surgical Dentistry and Implantology, Faculty of Advanced Medical Trainnig, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia
Mariam A. Dzhabrailova, Assistant of the Department of Surgical Dentistry and Implantology, Faculty of Advanced Medical Trainnig, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-378

Оригинальная статья / Original article

Оценка метаболических маркеров кардиоренальных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом

В.П. Власова✉, https://orcid.org/0000-0001-8083-3165, vvp1991@yandex.ru
А.А. Сеськина, https://orcid.org/0000-0001-5465-1480, anastasiya.seskina@yandex.ru
Н.А. Мышкина, https://orcid.org/0000-0003-4622-9444, 304ab@mail.ru
Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва; 430005, Россия, Республика Мордовия, Саранск, ул. Большевистская, д. 68

Резюме
Введение. Кардиоренальные нарушения (КРН) при артериальной гипертензии (АГ) возникают при взаимообусловленной дисфункции сердечно-сосудистой и почечной систем. Концепция кардио-рено-метаболического здоровья (КРМЗ) определяет зависимую связь клинико-патогенетических проявлений заболеваний сердца и почек у пациентов с метаболическими нарушениями (МН).
Цель. Изучить метаболические маркеры КРН у пациентов с АГ и в сочетании с метаболическим синдромом (МС).
Материалы и методы. Исследованы функции сердца, почек, липидный профиль у пациентов от 40 до 69 лет с АГ и с АГ в сочетании с МС.
Результаты. Средние значения расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) на основе цистатина С на 53,5% ниже, чем на основе креатинина (p = 0,0001). У пациентов с АГ, сочетанной с МС, на 42,7% чаще выявлена хроническая болезнь почек (ХБП) С3аА2, на 21,2% – С3бА2; на 42,8% выше уровень высокочувствительного С-реактивного белка (hs-CRP) по сравнению с пациентами с АГ без МН (p = 0,0001). Значения цистатина С положительно коррелируют с систолическим артериальным давлением (САД); рСКФ имеет отрицательную связь с САД в обеих группах (p < 0,05). Наличие хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ) в сочетании с ХБП с умеренно (С3а А2) и существенно сниженной (С3бА2) функцией почек позволяет констатировать наличие КРН у 13,3% пациентов с АГ и у 17,7% пациентов с АГ, сочетанной с МС (p = 0,0001). Дислипидемия и уровень атерогенных липидов на 122% выше у пациентов с АГ, сочетанной с МС, гиперлипопротеинемия (а) – на 79% чаще у пациентов с КРН на фоне МН (p = 0,0001).
Заключение. Повышенные концентрации липопротеина (а) (ЛП (а)) и дислипидемия у пациентов с АГ ассоциированы с кардиоренальными и метаболическими нарушениями.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, кардиоренальные нарушения, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, дислипидемия, липопротеин (а), высокочувствительный С-реактивный белок

Для цитирования: Власова ВП, Сеськина АА, Мышкина НА. Оценка метаболических маркеров кардиоренальных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. *Медицинский совет*. 2024;18(16):310–316. https://doi.org/10.21518/ms2024-378.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Assessment of metabolic markers of cardiorenal disorders in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome

Valentina P. Vlasova✉, https://orcid.org/0000-0001-8083-3165, vvp1991@yandex.ru
Anastasia A. Seskina, https://orcid.org/0000-0001-5465-1480, anastasiya.seskina@yandex.ru
Nina A. Myshkina, https://orcid.org/0000-0003-4622-9444, 304ab@mail.ru
National Research Ogarev Mordovia State University; 68, Bolshevistskaya St., Saransk, Republic of Mordovia, 430005, Russia

Abstract
Introduction. Cardiorenal disorders (CRN) in arterial hypertension (AH) occur with interdependent dysfunction of the cardiovascular and renal systems. The concept of cardio-reno-metabolic health (CRMH) defines a dependent relationship between the clinical and pathogenetic manifestations of heart and kidney diseases in patients with metabolic disorders (MN).
Aim. To study the metabolic markers of CRN in patients with hypertension and in combination with metabolic syndrome (MS).
Materials and methods. The functions of the heart, kidneys, and lipid profile were studied in patients aged 40 to 69 years with hypertension and with hypertension in combination with MS.
Results. The average eGFR values (estimated glomerular filtration rate) based on cystatin C are 53,5% lower than those based on creatinine (p = 0.0001). Patients with hypertension combined with MS were 42.7% more likely to have chronic

© Власова ВП, Сеськина АА, Мышкина НА, 2024

kidney disease (CKD) C3aA2, 21.2% more likely to have C3bA2; the level of highly sensitive C–reactive protein (hs-CRP) was 42.8% higher compared with patients with hypertension without MN (p = 0.0001). Cystatin C values positively correlate with systolic blood pressure (SAD); eGFR has a negative association with SAD in both groups (p < 0.05). The presence of chronic heart failure with a low ejection fraction (CHF) in combination with chronic kidney disease (CKD) with moderate (C3a A2) and significantly reduced (C3b A2) renal function allows us to state the presence of CRN in 13.3% of patients with hypertension and in 17.7% of patients with hypertension combined with MS (p = 0.0001). Dyslipidemia and atherogenic lipid levels are 122% higher in patients with hypertension combined with MS, hyperlipoproteinemia (a) is 79% more common in patients with CRN on the background of MN (p = 0.0001).

Conclusion. Elevated lipoprotein (a) (LP (a)) concentrations and dyslipidemia in patients with hypertension are associated with cardiorenal and metabolic disorders.

Keywords: arterial hypertension, metabolic syndrome, cardiorenal disorders, chronic heart failure, chronic kidney disease, dyslipidemia, lipoprotein (a), highly sensitive C-reactive protein

For citation: Vlasova VP, Seskina AA, Myshkina NA. Assessment of metabolic markers of cardiorenal disorders in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(16):310–316. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-378.

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

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания сердечно-сосудистой системы остаются актуальной проблемой здравоохранения в связи с неблагоприятным прогнозом пациентов в случае отсутствия эффективного лечения [1]. Сердечная недостаточность, являясь финалом заболеваний сердца и сосудов, часто сочетается со сниженной функцией почек: патологии этих двух систем имеют общность патогенеза, определяемого как «кардиоренальный континуум» [2, 3]. В современной медицине используется термин «кардиоренальный синдром», или «ренокардиальный синдром», когда коморбидность дисфункции сердца и почек усугубляет нарушение функционирования каждого органа, приводя к недостаточности систем в целом [4]. При хронической сердечной недостаточности (ХСН) с низким сердечным выбросом активируются нейроэндокринные механизмы вазоконстрикции в почках, развиваются венозный застой и гипертензия, повышается давление в брюшной полости. Создавшиеся условия способствуют сжатию паренхимы почек и прогрессивному снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [5].

Хроническая болезнь почек (ХБП) широко распространена во всем мире, активно изучаются сердечно-сосудистые факторы риска нарушения функции почек [6–8]. При артериальной гипертензии (АГ) кардиоренальные взаимоотношения наиболее показательны, однако высокое нормальное АД также повышает риск формирования ХБП [9], особенно у пациентов с метаболическими нарушениями. Возникающая при метаболическом синдроме (МС) инсулинорезистентность и относительная олигонефрония, связанная с ожирением, сопровождается повышенным риском кардиоваскулярных осложнений, а в сочетании с АГ инициирует кардиоренальные осложнения [10–14]. Фактором, имеющим высокую диагностическую ценность на начальных стадиях поражения почек у пациентов с АГ и МС, является альбуминурия (АУ) [15, 16], однако степень дислипидемии, масса жировой ткани и ее распределение также влияют на прогнозирование исходов ХБП [17]. Новое междисциплинарное понятие «кардио-рено-метаболическое здоровье» указывает на взаимообусловленность факторов риска заболеваний сердца и сосудов, МС и ХБП [18] и предопределяет изучение маркеров кардиоренальных нарушений (КРН) (АУ, цистатинемии С, СКФ, hs-CRP), их связей с уровнем САД и липидным профилем у пациентов с АГ и в сочетании с МН.

Цель – изучить метаболические маркеры КРН у пациентов с АГ и в сочетании с МС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследованы 2 группы пациентов от 40 до 69 лет: пациенты с АГ (n = 45) и пациенты с АГ в сочетании с МС (n = 45). За АГ принимали повышение уровня САД ≥140 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) ≥90 мм рт. ст. по среднему результату 3-кратного измерения АД в условиях покоя. Индекс массы тела (ИМТ) определен по формуле Кетле. Пациенты с МС диагностированы по критериям NCEP ATP III и требованиям Международной диабетической федерации [19, 20]. Объем лабораторных исследований: клинический анализ крови, общий анализ мочи; биохимические показатели крови (сахар, липидограмма с атерогенными индексами, креатинин, мочевина, С-реактивный белок (СРБ), коагулограмма, мочевая кислота, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, билирубин); цистатин С, hs-CRP, суточная альбуминурия, липидограмма и липопротеин (а) (ЛП (а)); мозговой натрийуретический пропептид (NT-proBNP). Рассчитана СКФ по уровню креатинина (формула CKD-EPI кретинин) и цистатина С сыворотки крови (формула CKD-EPI Cystatin C Equation 2021)[1] [21]. Эхокардиографическое исследование сердца (Эхо-КС) проведено на аппарате Esaote MyLab Class C (Италия) по стандартной методике; оценены размеры стенок и объем камер сердца, фракция выброса (ФВ) (по Симпсону); рассчитаны необходимые показатели для выделения типов ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) [22]. Констатация диастолической дисфункции ЛЖ (ДДЛЖ) проведена

[1] https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculator.

на основании увеличения скорости трансмитрального кровотока более 1,3 м/с при величине индекса левого предсердия более 34 мл/м^2. Статистический анализ полученных данных проведен с применением программы Statistica 10 Rus. Для сравнения данных использовали t-критерий Стьюдента; достоверными считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Из исследования исключены пациенты с острыми формами ИБС, стенокардией напряжения III–IV ФК; с ХСН III–IV ФК; с сахарным диабетом 1-го типа, аутоиммунными и злокачественными заболеваниями; с первичными заболеваниями почек; с заболеваниями внутренних органов в стадии обострения; с превышением референсных значений СРБ.

Исследование проведено в соответствии с принципами биоэтики и конфиденциальности. Перед исследованием у всех участников было получено письменное информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты в группах не различались по возрасту ($p = 0,177$); внутри групп наблюдения – по массе тела; женщин ($n = 53$) было больше мужчин ($n = 37$) на 30,2%; средний возраст женщин (54,4 года) превышал средний возраст мужчин (52,3 года) на 2,1 года. Пациенты с АГ имели нормальную или повышенную массу тела, пациенты с АГ и МС – ожирение 1-й, 2-й и 3-й степени. Мужчины с АГ имели меньшие значения ИМТ (22,6 ± 2,7 кг/м^2) относительно женщин (24,9 ± 2,8 кг/м^2) ($t = -1,989$, $p = 0,05$). У пациентов с АГ и МС средние значения ИМТ мужчин (33,5 ± 4,8 кг/м^2) сопоставимы с ИМТ женщин (33,4 ± 3,5 кг/м^2) ($t = 0,109$, $p = 0,913$).

Метаболические нарушения пациентов с АГ, сочетанной с МС, в 100% ассоциированы сочетанием абдоминального ожирения, дисгликемии (нарушение толерантности к глюкозе или нарушение уровня глюкозы натощак), ожирения (92,1%), гиперурикемии (51,1%). Структура коморбидной патологии пациентов с АГ в большей степени сформирована кардиоваскулярной патологией – ХСН, ИБС, ХБП. Сердечно-сосудистая коморбидность у пациентов с АГ представлена сочетанием АГ с ИБС у 9 (20%), ХСН – у 19 (42,2%), ХБП – у 23 (51,1%) пациентов. У пациентов с АГ и МС выявлены сочетания с ИБС у 5 (11,1%), с ХСН – у 14 (31,1%), с ХБП – у 29 (64,4%) обследованных.

При поступлении в стационар пациенты жаловались на ухудшение состояния, головную и боль в области сердца, отечность нижних конечностей, одышку, сердцебиение, отсутствие контроля над гипертонией. Недостижение целевых уровней АД при поступлении свидетельствует о неконтролируемой АГ у пациентов. По уровню САД пациенты обеих групп сопоставимы: наименьший уровень АД (155,7/151,7 мм рт. ст.) выявлен у пациентов молодого возраста, наибольший (190,7/188,8 мм рт. ст.) – у пациентов пожилого и старческого возраста. У пациентов с АГ II стадия гипертонии выявлена у 11 (24,4%), III стадия – у 29 (64,4%); у пациентов с АГ в сочетании с МС – у 23 (51,2%) и 15,3 (33,3%) соответственно.

По данным Эхо-КС ремоделирование миокарда выявлено у 40 (88,8 %) пациентов с АГ и у 42 (93,3%) пациентов с АГ в сочетании с МС ($p < 0,001$). У 60% пациентов с АГ определен нормальный тип геометрии ЛЖ; концентрическая и эксцентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) выявлены у 25 и 15% пациентов соответственно ($W = 1$, $p = 0,991$). У 59,5% пациентов с АГ, сочетанной с МС, выявлена концентрическая ГМЛЖ; эксцентрическая – у 16,6%, нормальная – у 23,8% ($W = 0,872$, $p = 0,304$). ДДЛЖ выявлена у 35 (87,5%) пациентов с АГ и у 42 (100%) пациентов с АГ и МС с ремоделированным миокардом ($p < 0,0511$). ХСН классифицирована по наличию жалоб, клинических симптомов (одышка, утомляемость, сердцебиение, отеки), ФВ ЛЖ и уровню NT-proBNP, превышающего референсные значения (140–557 пг/мл) [23, 24] (*табл. 1*).

Выявленный спектр кардиальных нарушений (ГМЛЖ, ДДЛЖ, ХСНнФВ), наличие маркеров ХБП предопределяют исследование функций сердца и почек у пациентов с АГ в рамках кардиоренального континуума. Изучаемыми в исследовании маркерами КРН являются параметры прогрессирования АГ, ХСН, ХБП: снижение СКФ и ФВ, АУ, повышенные уровни цистатина С и hs-CRP. У пациентов с АГ, сочетанной с МС, средние показатели по креатинину крови (106,1 ± 15,3 мкмоль/л) на 24,7%, по цистатину С (1,99 ± 0,2 мг/л) – на 43,2%, по альбуминурии (114,7 ± 12,1 мг/24 ч) – на 90% превышают показатели пациентов с АГ (85,7 ± 11,9 мкмоль/л ($p = 0,0001$); 1,39 ± 0,1 мг/л ($p = 0,0001$); 60,2 ± 13,8 мг/24 ч ($p = 0,0001$).

Средние расчетные значения СКФ по креатинину крови (формула CKD EPI, 2009 г.) у пациентов с АГ составили 92,9 ± 5,3 мл/мин/1,73 м^2, у пациентов с АГ с метаболическими нарушениями – 79,2 ± 4,5 мл/мин/1,73 м^2 ($p = 0,0001$). Наличие АУ в сочетании с умеренным снижением рСКФ свидетельствует о ХБП с сохраненной и незначительно сниженной почечной функцией стадий C1A2 и C2A2 у 26 (57,7%) пациентов с АГ и 28 (62,2%) – у пациентов с АГ в сочетании с МС. Расчетные значения СКФ по формуле CKD-EPI Cystatin C Equation 2021 на 53,5% ниже значений, рассчитанных по креатинину ($p = 0,0001$). Высокая АУ в сочетании с умеренно (СКФ < 45–59 мл/мин/1,73 м^2) и существенно

● ***Таблица 1.*** Характеристика хронической сердечной недостаточности у пациентов с уровнем NT-proBNP от 140 до 557 пг/мл

● ***Table 1.*** Chronic heart failure characteristics in patients with NT-proBNP ≥140 pg/mL and ≤ 557 pg/ml

Показатель	Пациенты с АГ, n = 29	Пациенты с АГ + МС, n = 33
ХСНсФВ (ФВ ЛЖ ≥ 50%), n (%)	5 (11,1)	7 (15,5)
ХСНпФВ (ФВ ЛЖ 41–49%), n (%)	15 (33,3)	16 (35,6)
ХСНнФВ (ФВ ЛЖ ≤ 40%), n (%)	9 (20)	11 (24,4)
W/p	0,929/0,691	0,945/0,741

Примечания. NT-proBNP – мозговой N-терминальный натрийуретический пропептид. ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса. ХСНпФВ – хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса. ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса.

(СКФ < 30–44 мл/мин/1,73 м^2) сниженной клубочковой фильтрацией свидетельствует о ХБП 3-й стадии с умеренно (С3аА2) и существенно сниженной (С3бА2) функцией почек у 28 (62,2%) пациентов с АГ и 37 (82,2%) пациентов с АГ, сочетанной с МС (p = 0,0001). Корреляционный анализ рСКФ с уровнем САД выявил тесную обратную связь показателей: r = -0,984/-0,987, коэффициент детерминации r^2≈97,5/98,7 (p < 0,05) (*рис. 1*).

Выявлены тесные положительные корреляции между САД, альбуминурией и цистатинемией С в группах наблюдения: r = 0,983/0,969, r^2 ≈ 96,7/96,9 (p < 0,05); между цистатином С сыворотки крови и hs-CRP: r = 0,993/0,909, r^2 ≈ 98,5/82,6 (p < 0,05).

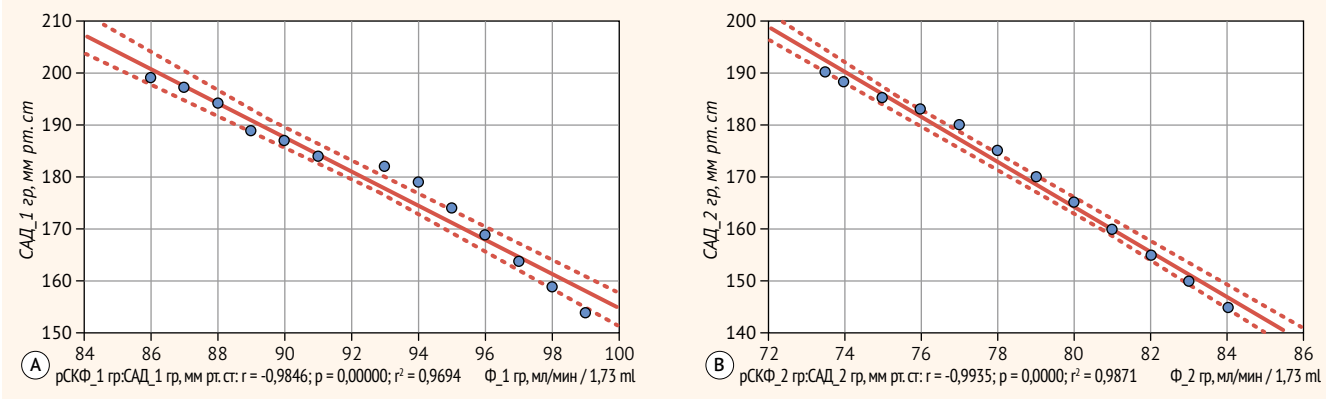
Проведено исследование маркера кардиоренальных синдромов хронического типа – hs-CRP. Маркер нашел свое применение и в кардиологии, свидетельствуя об эндотелиальной дисфункции, воспалении и риске развития атеросклероза [25]. Средние значения hs-CRP у пациентов с АГ в сочетании с МС (4,2 ± 0,22 мг/л) на 20% превышали значения пациентов с АГ (3,5 ± 0,29 мг/л; p = 0,0001).

Анализ липидограммы показал, что количественно уровень атерогенных липидов: холестерин липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) (p = 0,0001), ХС не-ЛПВП (p = 0,0011), коэффициента атеросклероза (КА) (p = 0,0001), индекса атерогенности плазмы (ИАП) (p = 0,0001), ЛП (а) (p = 0,0001) достоверно выше у пациентов с АГ в сочетании с МС (*табл. 2*).

Уровень атерогенных липидов (ХС не-ЛПВП, ХС ЛПОНП) и коэффициентов (КА, ИАП) на 122% выше у пациентов с АГ, сочетанной с МС по сравнению с пациентами с АГ без МС. Корреляционный анализ между уровнем САД и ИАП выявил прямую прочную связь показателей в обеих группах: r = 0,924/0,921, r^2 ≈ 85,4/84,8 (p < 0,05).

Повышенные значения ЛП (а) выявлены в основном у пациентов среднего и пожилого возраста с реализованным риском атеросклероза – страдающих ИБС, и на 79% чаще на фоне кардиоренальных нарушений – ХСНнФВ и ХБП с умеренной (С3аА2) и существенно сниженной функцией почек (С3бА2), чем у пациентов с АГ без кардиоренальных нарушений.

● ***Рисунок 1.*** Корреляционная зависимость расчетной скорости клубочковой фильтрации и систолическим артериальным давлением у пациентов с артериальной гипертензией (А) и артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом (В)
● ***Figure 1.*** Correlation between estimated glomerular filtration rate and systolic blood pressure in patients with hypertension (A) and patients with hypertension combined with metabolic syndrome (B)



Примечание. АГ – артериальная гипертензия. МС – метаболический синдром. рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации. САД – систолическое артериальное давление.

● ***Таблица 2.*** Липидограмма с атерогенными индексами
● ***Table 2.*** Lipid profile with atherogenic indices

Показатели	Исследуемые группы		p***
	Пациенты с АГ, n = 45	Пациенты с АГ + МС, n = 45	
ХС ЛПНП (M ± SD), ммоль / л	3,62 ± 0,1	4,69 ± 0,1	0,0155
ХС ЛПВП (M ± SD), ммоль / л	0,91 ± 0,1	0,64 ± 0,1	0,0478
ТГ (M ± SD), ммоль / л	1,90 ± 0,1	4,39 ± 0,1	0,0001
ХС не-ЛПВП (M ± SD), ммоль / л	4,86 ± 0,2	7,75 ± 0,2	0,0011
ХС-ЛПОНП (M ± SD), ммоль / л	0,86 ± 0,1	2,88 ± 0,1	0,0001
КА (M ± SD), усл. ед.*	5,34 ± 0,3	12,11 ± 0,3	0,0001
ИАП (M ± SD), усл. ед.**	0,732	1,925 ± 0,1	0,0001
ЛП (а) (M ± SD), г / л	1,16 ± 0,5	1,97 ± 0,6	0,0001

Примечание. ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности. ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности. ТГ – триглицериды. ХС не-ЛПВП – холестерин не-липопротеидов высокой плотности. ХС-ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности. КА – коэффициент атерогенности. ИАП – индекс атерогенности плазмы. *Атерогенное значение коэффициент атерогенности (КА) приобретает при >3. **Риск развития атеросклероза при расчете ИАП от низкого до высокого составляет от -0,3 и не более 0,1 (низкий), от 0,1 до 0,24 (средний) и до ИАП > 0,24 (высокий). ***Достоверность различий p рассчитана по отношению к данным пациентов с АГ.

Множественная регрессия (R = 0,999; R^2 = 99,9) показала прочную связь провоспалительного маркера hs-CRP с компонентами липидограммы в обеих группах (p = 0,0001). У пациентов с АГ корреляции для hs-CRP, значимые на уровне p < 0,05, выявлены с ХС не-ЛПВП (r = 0,988), с ХС ЛПОНП (r = 0,993) и ЛП (а) – r = 0,933. Стандартизированные коэффициенты регрессии (β-коэффициенты), оценивающие влияние компонентов липидограммы на уровень hs-CRP, определили наибольшие: ХС ЛПОНП (БЕТА = 0,624, p = 0,1275), ЛП (а) (БЕТА = 0,557, p = 0,5474) и ХС не-ЛПВП (БЕТА = 0,441, p = 0,1802). Тесная положительная связь отмечена между ТГ и ХС ЛПОНП (r = 0,921); отрицательная – с ХС не-ЛПВП (r = -0,921). Между ХС не-ЛПВП отмечена тесная отрицательная связь с ХС ЛПОНП (r = -0,987); отрицательная средняя – с ХС ЛПНП (r = -0,511).

У пациентов с АГ, сочетанной с МС, корреляции для hs-CRP, значимые на уровне p < 0,05 выявлены с ЛП (а) (r = 0,993), ХС не-ЛПВП (r = 0,689), ХС ЛПОНП (r = 0,555). Тесная положительная связь выявлена между ТГ и ХС ЛПОНП (r = 0,921); тесная отрицательная – с ХС не-ЛПВП (r = -0,921) и между ХС не-ЛПВП и ХС ЛПОНП (r = -0,987; p < 0,05). По итогам множественной регрессии наибольшее влияние на рост hs-CRP имеет ЛП (а) (БЕТА = 1, p = 0,0022) и ХС ЛПОНП (БЕТА = 1,263, p = 0,0020).

На *рис. 2* представлен график положительной корреляционной зависимости значений hs-CRP с ЛП (а).

ОБСУЖДЕНИЕ

В целом пациенты с АГ, сочетанной с МС, отличались более быстрым, на 2,7 года, формированием АГ и выраженными показателями дисфункции сердца относительно пациентов с АГ без МС: учащением на 138% формирования концентрической ГМЛЖ; повышением на 21% частоты ДДЛЖ; более частым, на 22%, формированием ХСНнФВ. Функциональные показатели почек у пациентов с АГ в сочетании с МС характеризуются достоверно более высоким уровнем маркеров ХБП: цистатина С, биомаркера прогрессирования ХБП и риска развития ССЗ; креатинина, hs-CRP и альбуминурии. Расчет СКФ по формуле на основе цистатина С свидетельствует о более выраженном нарушении функции почек; у пациентов с АГ, сочетанной с МС, ХБП протекает на 42,7% чаще с умеренной (С3аА2) и на 21,2% – с существенно сниженной (С3бА2) функцией почек по сравнению с пациентами с АГ без метаболических нарушений.

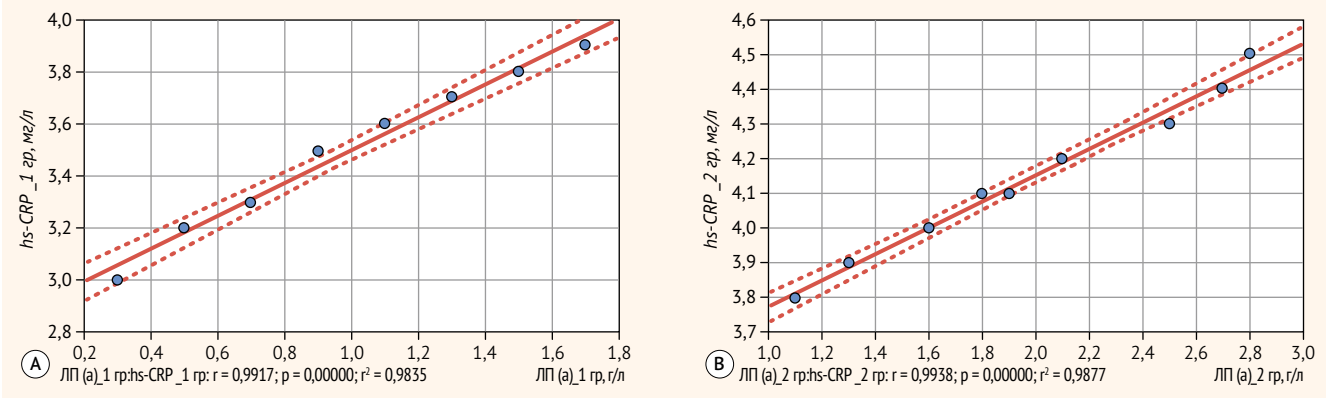
Наличие у пациентов ХСНнФВ в сочетании с ХБП С3аА2 и С3бА2 позволяет констатировать наличие КРН хронического типа у 5 (11,1%) пациентов с АГ и 6 (13,3%) пациентов с АГ, сочетанной с МС. При отсутствии четких анамнестических сведений о первичности заболеваний сердца и почек дифференциация хронических типов кардиоренальных синдромов затруднительна [26].

Дислипидемия является известным патогенетическим фактором прогрессирования ХБП [27], уровень атерогенных липидов значимо выше у пациентов с АГ, сочетанной с МС, – подтверждается утверждение, что МС как сочетание множественных факторов риска способствует формированию функционально значимой ХБП при АГ.

Повышенный уровень ЛП (а) диагностирован на 79% чаще у пациентов с АГ среднего и пожилого возраста с кардиоренальными нарушениями, страдающих ИБС. Результаты множественной регрессии свидетельствуют о более значимом влиянии на рост hs-CRP – маркера ССЗ и КРН хронического типа значений ХС ЛПОНП и ЛП (а), более выраженных у пациентов с АГ, сочетанной с МС (ЛП (а) (БЕТА = 1, p = 0,0022); ХС ЛПОНП (БЕТА = 1,263, p = 0,0020). Повышенные концентрации ЛП (а) в плазме крови являются самостоятельным фактором риска развития атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания (ASCVD) [28], снижение которого ранее посредством использования лекарственных средств (статинов), физических упражнений или диеты не представлялось возможным [29]. Появление лекарственных препаратов, способных снижать уровень ЛП (а) и ХС ЛПНП – инклисирана (PCSK9) и моноклональных антител [30] могут стать эффективным инструментом для снижения сердечно-сосудистого риска атеросклеротического генеза и улучшения кардио-рено-метаболического здоровья в комплексном лечении пациентов с АГ, сочетанной с МС.

● ***Рисунок 2.*** Связь hs-CRP с липопротеином (а) у пациентов с артериальной гипертензией (А) и артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом (В)

● ***Figure 2.*** Association of hs-CRP with lipoprotein (a) in patients with hypertension (A) and hypertension combined with metabolic syndrome (B)



Примечание. ЛП (а) – липопротеин (а). hs-CRP – высокочувствительный С-реактивный белок.

ВЫВОДЫ

Тяжесть и степень кардиоренальных нарушений превалируют у пациентов с артериальной гипертензией, сочетанной с метаболическим синдромом. Повышение концентрации ЛП (а) у пациентов с артериальной гипертензией сопряжено с кардиоренальными нарушениями и коморбидностью с метаболическим синдромом. Многофакторный регрессионный анализ hs-CRP с компонентами липидного профиля отчетливо свидетельствует о более значимом влиянии на показатель концентраций ЛП (а) и ХС ЛПОНП, наиболее выраженных у пациентов с артериальной гипертензией, коморбидной с метаболическим синдромом.

Поступила / Received 02.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 09.07.2024
Принята в печать / Accepted 02.09.2024

Список литературы / References

1. Шальнова СА, Капустина АВ, Деев АД, Баланова ЮА. Факторы, ассоциированные с основными причинами смерти в России. Данные многолетнего проспективного исследования 1977–2001 гг. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2019;15(1):4–16. https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-1-4-16.
   Shalnova SA, Kapustina AV, Deev AD, Balanova YuA. Factors associated with cause-specific death in Russia. Data from longitudinal prospective study 1977–2001. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2019;15(1):4–16. (In Russ.) https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-1-4-16.
2. 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;9(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 1): definition, classification, pathogenesis, diagnosis, epidemiology (literature review). *Russian Archive of Internal Medicine.* 2019;9(1):5–22. (In Russ.) https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22.
3. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардио-ренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология.* 2005;9(3):7–15. Режим доступа: https://journal.nephrolog.ru/jour/article/view/643.
   Smirnov AV, Dobronravov VA, Kayukov IG. Cardiorenal continuum, pathogenetical grounds of preventive nephrology. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2005;9(3):7–15. (In Russ.) Available at: https://journal.nephrolog.ru/jour/article/view/643.
4. Rangaswami J, Chair V, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S et al. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(16):e840–e878. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000664.
5. Давыдов ВВ, Арехина ЕЛ. Причины развития и прогрессирования кардиоренального синдрома при хронической сердечной недостаточности. Методы профилактики. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(1):4160. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4160.
   Davydov VV, Arekhina EL. Causes of development and progression of cardiorenal syndrome in heart failure patients. Prevention methods. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(1):4160. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4160.
6. Yang CW, Harris DCH, Luyckx VA, Nangaku M, Hou FF, Garcia GG et al. *Global case studies of chronic kidney disease / treatment of end-stage kidney disease care. Kidney Int Suppl.* 2020;10(1):e24–e48. https://doi.org/10.1016/j.kisu.2019.11.010.
7. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020;10225(395):709–733. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3.
8. Khayyat-Kholghi M, Oparil S, Davis BR, Tereshchenko LG. Worsening kidney function is the major mechanism of heart failure in hypertension: the ALLHAT study. *JACC Heart Fail.* 2021;9(2):100–111. https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.09.006.
9. Зарудский АА, Терехина АА, Сергеева ЮС, Габдракипова АА. Хроническая болезнь почек и ее роль в первичной оценке сердечно-сосудистого риска. *Современные проблемы науки и образования.* 2019;(4). https://doi.org/10.17513/spno.29000.
   Zarudskiy AA, Terekhina AA, Sergeeva YS, Gabdrakipova AA. Chronic kidney disease and its role in cardiovascular risk assessment. *Modern Problems of Science and Education.* 2019;(4). (In Russ.) https://doi.org/10.17513/spno.29000.
10. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow ShL, Neeland IJ, Tuttle KR, Khan SS et al. Cardiovascular-kidney-metabolic health: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation.* 2023;148(20):1606–1635. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001184.
11. Чумакова ГА, Кузнецова ТЮ, Дружилов МА, Веселовская НГ. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал.* 2018;(5):7–14. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-7-14.
    Chumakova GA, Kuznetsova TYu, Druzhilov MA, Veselovskaya NG. Visceral adiposity as a global factor of cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(5):7–14. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-7-14.
12. Silveira RJL, Barbalho SM, Reverete de Araujo R, Bechara MD, Sloan RP, Sloan LA. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases: Going beyond traditional risk factors. *Diabetes Metab Res Rev.* 2022;38(3):e3502. https://doi.org/10.1002/dmrr.3502.
13. Полозова ЭИ, Пузанова ЕВ, Сеськина АА. Роль иммунологических нарушений, эндотелиальной дисфункции и гемостатических расстройств в генезе артериальной гипертензии при метаболическом синдроме. *Медицинская иммунология.* 2020;22(2):221–230. https://doi.org/10.15789/1563-0625-ROI-1926.
    Polozova EI, Puzanova EV, Seskina AA. Role of immunological disorders, endothelial dysfunction and hemostatic disorders in the genesis of arterial hypertension in the metabolic syndrome. *Medical Immunology (Russia).* 2020;22(2):221–230. (In Russ.) https://doi.org/10.15789/1563-0625-ROI-1926.
14. Koenen M, Hill MA, Cohen P, Sowers JR. Obesity, adipose tissue and vascular dysfunction. *Circ Res.* 2021;128(7):951–968. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318093.
15. Полозова ЭИ, Сорокина НН, Пузанова ЕВ, Сеськина АА. Роль метаболических нарушений в прогрессировании ренальной дисфункции у больных метаболическим синдромом и артериальной гипертензией. *Медицинский совет.* 2019;(6):170–175. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-170-175.
    Polozova EI, Sorokina NN, Puzanova EV, Seskina AA. The role of metabolic disorders in the progression of renal dysfunction in patients with metabolic syndrome and arterial hypertension. *Meditsinskiy Sovet.* 2019;(6):170–175. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-170-175.
16. Coresh J, Heerspink HJL, Sang Y, Matsushita K, Arnlov J, Astor BC et al. Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an individual participant-level consortium meta-analysis of observational studies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(2):115–127. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30313-9.
17. Chen HF, Xiao BJ, Chen LY, OuYang WW, Zhang X-L et al. Lipid parameters, adipose tissue distribution and prognosis prediction in chronic kidney Disease patients. *Lipids Health Dis.* 2024;23(1):5. https://doi.org/10.1186/s12944-024-02004-4.
18. Измайлова МЯ, Демидова ТЮ, Валентович ВВ. Кардио-рено-метаболическое здоровье: обсуждаем рекомендации Американской кардиологической ассоциации. *FOCUS Эндокринология.* 2024;5(2):35–45. https://doi.org/10.62751/2713-0177-2024-5-2-16.
    Izmailova MY, Demidova TYu, Valentovich VV. Cardio-reno-metabolic health: discussing the recommendations of the American Heart Association. *FOCUS Endocrinology.* 2024;5(2):35–45. (In Russ.) https://doi.org/10.62751/2713-0177-2024-5-2-16.
19. Мычка ВБ, Верткин АЛ, Вардаев ЛИ, Дружилов МА, Ипаткин РВ, Калинкин АЛ и др. Консенсус экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2013;12(6):41–82. https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/view/99/103.
    Mychka VB, Vertkin AL, Vardaev LI, Druzhilov MA, Ipatkin RV, Kalinkin AL et al. Experts'consensus on the interdisciplinary approach towards the management, diagnostics, and treatment of patients with metabolic syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation).* 2013;12(6):41–82. (In Russ.) https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/view/99/103.
20. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Мельниченко ГА, Мазурина НВ, Андреева ЕН, Бондаренко ИЗ и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». *Ожирение и метаболизм.* 2021;18(1):5–99. https://doi.org/10.14341/omet12714.
    Dedov II, Shestakova MV, Melnichenko GA, Mazurina NV, Andreeva EN, Bondarenko IZ et al. Interdisciplinary clinical practice guidelines "management of obesity and its comorbidities". *Obesity and Metabolism.* 2021;18(1):5–99. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/omet12714.
21. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). *Нефрология.* 2021;25(5):10–82. Режим доступа: https://journal.nephrolog.ru/jour/article/view/2024/1765.

Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). *Nefrologiya.* 2021;25(5):10–82. (In Russ.) Available at: https://journal.nephrolog.ru/jour/article/view/2024/1765.
22. Alprecht-Quiroz P, Zuniga-Pineda B, Lara-Teran JJ, Cáceres-Vinueza SV, Duerte-Vera YC. Cardiorenal syndrome: clinical and echocardiographic aspects. *Arch Cardiol Mex.* 2020;90(4):503–510. https://doi.org/10.24875/ACME.M20000156.
23. Агеев ФТ, Арутюнов ГП, Беграмбекова ЮЛ, Беленков ЮН, Бойцов СА, Васюк ЮА и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4083. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083.
Ageev FT, Arutyunov GP, Begrambekova YuL, Belenkov YuN, Boytsov SA, Vasyuk YuA et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083.
24. Кожевникова МВ, Беленков ЮН. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее. *Кардиология.* 2021;61(5):4–16. https://doi.org/10.18087/cardio.2021.5.n1530.
Kozhevnikova MV, Belenkov YuN. Biomarkers in Heart Failure: Current and Future. *Kardiologiya.* 2021;61(5):4–16. (In Russ.) https://doi.org/10.18087/cardio.2021.5.n1530.
25. Pellicori P, Zhang J, Cuthbert J, Urbinati A, Shah P, Kazmi S et al. Highly sensitive C-reactive protein in chronic heart failure: patient characteristics, phenotypes and method of death. *Cardiovasc Res.* 2020;116(1):91–100. https://doi.org/10.1093/cvr/cvz198.
26. Шутов АМ, Ефремова ЕВ, Мензоров МВ. Почечный континуум: проблемы классификации. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2023;(1):43–49. https://doi.org/10.34014/2227-1848-2023-1-43-49.
Shutov AM, Efremova EV, Menzorov MV. Renal continuum: classification problems. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal.* 2023;(1):43–49. (In Russ.) https://doi.org/10.34014/2227-1848-2023-1-43-49.
27. Лебедева ЕН, Вялкова АА, Афонина СН, Чеснокова СА. Дислипидемия как патогенетический фактор прогрессирования хронической болезни почек. *Нефрология.* 2019;23(5):56–64. https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-5-56-64.
Lebedeva EN, Vyalkova AA, Afonina SN, Chesnokova SA. Dyslipidemia as a pathogenetic factor of the progression of the chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2019;23(5):56–64. (In Russ.) https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-5-56-64.
28. Зуева ИБ, Бараташвили ГГ, Кривоносов ДС, Буч АВ, Сидоркевич СВ. Современные представления о роли липопротеина (а) в развитии сердечно-сосудистых событий. Возможности терапии. *Артериальная гипертензия.* 2016;22(3):232–243. https://doi.org/10.18705/1607-419X-2016-22-3-232-243.
Zueva IB, Baratashvili GG, Krivonosov DS, Buch AV, Sidorkevich SV. The role of lipoprotein (a) in the development of cardiovascular events and the therapeutic potential. *Arterial Hypertension (Russian Federation).* 2016;22(3):232–243. (In Russ.) https://doi.org/10.18705/1607-419X-2016-22-3-232-243.
29. 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;1(41):111–188. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3826.
30. Chan DC, Watts GF. The Promise of PCSK9 and Lipoprotein(a) as Targets for Gene Silencing Therapies. *Clin Ther.* 2023;45(11):1034–1046. https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2023.07.008.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **В.П. Власова**
Концепция и дизайн исследования – **В.П. Власова**
Написание текста – **В.П. Власова, А.А. Сеськина, Н.А. Мышкина**
Сбор и обработка материала – **А.А. Сеськина, Н.А. Мышкина**
Обзор литературы – **В.П. Власова, А.А. Сеськина, Н.А. Мышкина**
Анализ материала – **В.П. Власова, А.А. Сеськина, Н.А. Мышкина**
Статистическая обработка – **В.П. Власова, А.А. Сеськина**
Редактирование – **В.П. Власова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **В.П. Власова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Valentina P. Vlasova**
Study concept and design – **Valentina P. Vlasova**
Text development – **Valentina P. Vlasova**
Collection and processing of material – **Anastasia A. Seskina, Nina A. Myshkina**
Literature review – **Valentina P. Vlasova, Anastasia A. Seskina, Nina A. Myshkina**
Material analysis – **Valentina P. Vlasova, Anastasia A. Seskina, Nina A. Myshkina**
Statistical processing – **Valentina P. Vlasova, Anastasia A. Seskina**
Editing – **Valentina P. Vlasova**
Approval of the final version of the article – **Valentina P. Vlasova**

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Власова Валентина Павловна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва; 430005, Россия, Республика Мордовия, Саранск, ул. Большевистская, д. 68; vvp1991@yandex.ru
Сеськина Анастасия Александровна, старший преподаватель кафедры госпитальной терапии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва; 430005, Россия, Республика Мордовия, Саранск, ул. Большевистская, д. 68; anastasiya.seskina@yandex.ru
Мышкина Нина Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва; 430005, Россия, Республика Мордовия, Саранск, ул. Большевистская, д. 68; 304ab@mail.ru

Information about the authors:

Valentina P. Vlasova, Dr. Sci. (Med.), Professor of Chair for Hospital Therapy, National Research Ogarev Mordovia State University; 68, Bolshevistskaya St., Saransk, Republic of Mordovia, 430005, Russia; vvp1991@yandex.ru
Anastasia A. Seskina, Senior Lecturer of Chair for Hospital Therapy, National Research Ogarev Mordovia State University; 68, Bolshevistskaya St., Saransk, Republic of Mordovia, 430005, Russia; anastasiya.seskina@yandex.ru
Nina A. Myshkina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Chair for Hospital Therapy, National Research Ogarev Mordovia State University; 68, Bolshevistskaya St., Saransk, Republic of Mordovia, 430005, Russia; 304ab@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-369

Обзорная статья / Review article

Препараты сердечно-сосудистого профиля и состояние тканей пародонта

А.И. Сабирова✉, https://orcid.org/0000-0001-8055-6233, azizasabirova@bk.ru
О.О. Каршина, https://orcid.org/0009-0008-9077-7679, karshinapoliklinika@mail.ru
И.С. Сабиров, sabirov_is@mail.ru
Кыргызско-Российский Славянский университет имени первого президента РФ Б.Н. Ельцина; 720000, Кыргызстан, Бишкек, ул. Киевская, д. 44

Резюме
Лица с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), в основном старше 50 лет, регулярно принимают такие лекарства, как бета-блокаторы (ББ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы кальциевых каналов (БКК), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), статины и ацетилсалициловую кислоту (АСК). Болезни тканей пародонта (БТП) встречаются в возрастной группе 35–44 лет в 60% случаев, в группе людей 65–74 лет – около 70%, т. е. в том периоде жизни, когда начинают развиваться и прогрессировать ССЗ. Некоторые кардиопротекторные препараты, такие как антигипертензивные средства, вызывают ксеростомию. Медикаментозная ксеростомия является одной из распространенных причин проблем, связанных со здоровьем полости рта у пожилых людей, которые находятся на длительной лекарственной терапии. Ксеростомия является распространенным изнурительным состоянием, которое вызывает такие проблемы, как дисфагия, потеря вкуса и боль в полости рта, а также увеличивает риск кариеса зубов и инфекции полости рта. Лекарственно-индуцированное разрастание десен (ЛИРД) представляет собой патологическую гипертрофию десны, которая может быть вызвана рядом лекарственных препаратов, в т. ч. и БКК. ЛИРД характеризуется накоплением соединительной ткани, которое в первую очередь поражает передние отделы верхней и нижней челюсти, а также вызывает проблемы с поддержанием гигиены полости рта, что приводит к восприимчивости к инфекциям и заболеваниям пародонта и может привести к потере зубов. Антикоагулянты, используемые при ССЗ ввиду риска развития кровоточивости, требуют особых подходов при профилактике и терапии БТП. Рассматриваются возможности использования статинов при БТП за счет плейотропных свойств, не зависящих от гиполипидемического действия. Обзорная статья посвящена влиянию препаратов сердечно-сосудистого профиля на состояние тканей пародонта и механизмов развития побочных эффектов, а также возможностям использования статинов с учетом их плейотропных эффектов.

Ключевые слова: болезни тканей пародонта, блокаторы рецепторов ангиотензина II 1-го типа, антагонисты кальция, антиагреганты, антикоагулянты, ксеростомия, лекарственно-индуцированное разрастание десен

Для цитирования: Сабирова АИ, Каршина ОО, Сабиров ИС. Препараты сердечно-сосудистого профиля и состояние тканей пародонта. *Медицинский совет.* 2024;18(16):317–324. https://doi.org/10.21518/ms2024-369.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cardiovascular profile drugs and the state of periodontal tissues

Aziza I. Sabirova✉, https://orcid.org/0000-0001-8055-6233, azizasabirova@bk.ru
Olesya O. Karshina, https://orcid.org/0009-0008-9077-7679, karshinapoliklinika@mail.ru
Ibragim S. Sabirov, sabirov_is@mail.ru
Kyrgyz Russian Slavic University named after the First President of Russia B.N. Eltsin; 44, Kievskaya St., Bishkek, 720000, Kyrgyzstan

Abstract
People with CVD, mostly over 50 years of age, regularly take medications such as beta-blockers (BBs), angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs), calcium channel blockers (CCBs), angiotensin II receptor blockers (ARBs), statins and acetylsalicylic acid (ASA). Periodontal tissue disease (PTD) occurs in the age group 35–44 years in 60% of cases, in the group of people 65–74 years – about 70%, that is, in that period of life when cardiovascular disease (CVD) begins to develop and progress. Some cardioprotective drugs, such as antihypertensives, cause xerostomia. Medication-induced xerostomia is one of the common causes of oral health problems in older adults who are on long-term drug therapy. Xerostomia is a common debilitating condition that causes problems such as dysphagia, loss of taste, and oral pain, as well as increasing the risk of tooth decay and oral infections. Drug-induced gingival overgrowth is an abnormal hypertrophy of the gingiva that can be caused by a number of medications, including calcium channel blockers. Drug-induced gingival overgrowth is characterized by the accumulation of connective tissue that primarily affects the anterior regions of the upper and lower jaw, and also causes problems with oral hygiene, which leads to susceptibility to infections and periodontal disease and can lead to tooth loss. Anticoagulants used in CVD due to the risk of bleeding require special approaches in the prevention and therapy of periodontal tissue disease. The possibilities of using statins in PTD due to their pleiotropic properties, independent of hypolipidemic action. The review article is devoted to the influence of drugs of cardiovascular profile on the state of periodontal tissues and mechanisms of development of side effects, as well as the possibilities of using statins taking into account their pleiotropic effects.

© Сабирова АИ, Каршина ОО, Сабиров ИС, 2024

Keywords: periodontal tissue diseases, angiotensin II type 1 receptor blockers, calcium antagonists, antiaggregants, anticoagulants, xerostomia, drug-induced gingival overgrowth

For citation: Sabirova AI, Karshina OO, Sabirov IS. Cardiovascular profile drugs and the state of periodontal tissues. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(16):317–324. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-369.

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

ВВЕДЕНИЕ

БТП обычно имеют длительное течение без интенсивной боли, к этим симптомам привыкают и не считают поводом для серьезного беспокойства. Кроме того, следует отметить, что актуальность проблемы данной патологии тканей пародонта связана и с тем, что, помимо высокой распространенности, течение БТП на ранних этапах характеризуется слабовыраженной симптоматикой, поэтому во многих случаях пациенты обращаются к стоматологу поздно, когда нет возможности обратного развития болезни. Потеря зубов, связанная с заболеванием пародонта, в 5–10 раз превышает частоту их удаления вследствие осложнений кариеса. Такая ранняя множественная потеря зубов причиняет значительные страдания пациентам, создает им социальные и бытовые неудобства, вызывает ряд нарушений деятельности пищеварительного тракта и других систем организма. Побочная реакция на лекарство определяется ВОЗ как вредный и непреднамеренный ответ на лекарственное средство, который возникает в дозах, обычно используемых у человека для профилактики, диагностики, лечения заболеваний или для модификации физиологических функций[1]. В 2015 г. A. Bascones-Martinez et al. отмечают, что некоторые лекарства могут оказывать неблагоприятное воздействие на ткани пародонта: ксеростомия, увеличение десны, воспаление, пигментация, кровоточивость десен и остеонекроз [1].

КСЕРОСТОМИЯ

По мнению E. Tan et al., ксеростомия увеличивает риск БТП, поскольку количество и состав слюны являются критически важными первыми линиями защиты от патогенов, а нарушения в слюноотделении способствуют инфекциям полости рта, таким как кариес и генерализованный пародонтит [2]. Дисфункцию слюнных желез не следует считать нормальным явлением в процессе старения: по мнению A. Ouanounou, ксеростомия может быть больше распространена в более старших возрастных группах из-за значительно распространенных множественных хронических заболеваний и, как следствие, большего потребления нескольких лекарств [3]. A. Ouanounou отмечает, что ксеростомия является хорошо известным побочным эффектом применения блокаторов рецепторов ангиотензина II 2-го типа (БРА), а само плохое состояние пародонта связано с гипофункцией слюны и ксеростомией [3]. K. Habbab et al. показали увеличение распространенности БТП у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) или метаболическим синдромом, у больных, лечившихся от ССЗ [4]. A. Eltas et al. отмечают схожие изменения со стороны тканей пародонта у пациентов, принимающих антипсихотические препараты, что связано с замедлением слюноотделения [5]. J. Katz et al. отмечают, что отсутствие антител, присутствующих в слюне, может способствовать развитию БТП, вызванных бактериями, такими как Porphyromonas gingivalis, ключевым патогеном, встречающимся в полимикробной биопленке, связанной с хроническим пародонтитом [6]. Наряду с этим, БРА, блокируя рецепторы ангиотензина II 1-го типа в кровеносных сосудах и сердечной мышце, снижают маркеры воспаления и обычно считаются безопасными лекарственными препаратами и не имеют серьезных побочных эффектов. По мнению T. Tsutamoto et al., уменьшение слюноотделения может быть ключевым фактором взаимосвязи между применением БРА и БТП [7], однако, по данным P. Margues-Vidal et al., связь между БРА и маркерами воспаления не была подтверждена [8].

Лекарственно-индуцированное разрастание десен (ЛИРД) представляет собой патологическую гипертрофию десны, характеризующуюся накоплением соединительной ткани, которая, по мнению G. Ustaoğlu et al., в первую очередь поражает передние отделы верхней и нижней челюсти [9]. Накопление коллагена с воспалительными инфильтратами является гистологическим признаком этого состояния. Помимо косметического эффекта, который является наиболее очевидным признаком, пациенты, у которых развивается ЛИРД, испытывают трудности с произношением, жеванием, а также поддержанием гигиены полости рта, что, по мнению R. Livada и J. Shiloah, приводит к восприимчивости к инфекциям и заболеваниям пародонта и может привести к потере зубов [10]. В ретроспективном исследовании H. Hatahira et al. выявлено, что в запущенных формах лекарственно-индуцированная увеличенная десна может даже мешать окклюзии, что в значительной степени снижает качество жизни [11]. Вероятность развития ЛИРД увеличивается при наличии таких факторов, как мужской пол, более молодой возраст, ранее существовавшее воспаление пародонта и сопутствующее использование других препаратов, увеличивающих риск развития гипертрофии десны. Хотя в настоящее время известно более 20 различных лекарств, вызывающих ЛИРД, чаще всего это связано с блокаторами кальциевых каналов (БКК) и иммунодепрессантами [11]. M. Somacarrera et al. отмечают, что ЛИРД обычно начинается с безболезненного увеличения межзубных сосочков и прогрессирует в сторону лицевого и язычного краев, покрывая коронки зубов. Авторы отмечают, что полностью развитый ЛИРД формирует генерализованные изменения по всему рту, больше всего поражая переднюю часть

[1] WHO. The importance of pharma covigilance; safety monitoring of medicinal products. Geneva, WHO 2002. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/10665-42493.

десны, хотя может также встречаться как локализованное поражение. По мнению M. Somacarrera et al., возможным объяснением преобладания поражений в передних отделах может быть более высокая подверженность переднего отдела десны раздражению, вызванному зубным налетом [12]. M. Sabarudin и H. Taib отмечают, что ЛИРД изначально выглядит как розовая, дольчатая и утолщенная ткань десны без сопутствующего воспаления и без тенденции к кровотечению [13]. R. Livada и J. Shiloah указывают, что в процессе развития и прогрессирования ЛИРД ткань пародонта воспаляется с красными или синюшно-красными пятнами и частыми кровотечениями, а по мере прогрессирования патологическая гипертрофия десны распространяется как по вертикали, так и по горизонтали и влияет на жевание и речь [10].

B. Rapone отмечают, что этиология и патогенез ЛИРД многофакторны и до конца не изучены [14]. По утверждению P. Meisel, генетические факторы (цитохром P450, полиморфизм генов HLA и MDR1) влияют на межиндивидуальные различия в реакции десен на ЛИРД-индуцирующие препараты и могут играть роль в выявлении пациентов с риском [15]. По мнению A. Dongari-Bagtzoglou et al., большинство ЛИРД-индуцирующих препаратов действуют как ингибиторы притока ионов кальция [16]. Ингибированный приток катионов в фибробласты вызывает снижение катионозависимого поглощения фолиевой кислоты. Фолиевая кислота необходима для правильного функционирования матриксных металлопротеиназ, которые активируют коллагеназу [16]. Без коллагеназы разрушение коллагена не происходит, и он накапливается в соединительной ткани [17]. Кроме того, ряд научных исследований продемонстрировали индуцированное лекарствами увеличение выработки гликозаминогликанов и коллагена наряду с пролиферацией фибробластов десен [17–19]. Эти изменения в основном опосредованы воспалительными цитокинами, которые являются частью воспалительной реакции на лекарства [16]. A. Dongari-Bagtzoglou et al. подчеркивают, что воспалительные инфильтраты, обнаруживаемые в деснах, в основном состоят из плазматических клеток [16]. По мнению M. Somacarrera et al., состояние пародонта является важным предиктором ЛИРД, поскольку бактериальный налет вызывает воспаление [12]. Была обнаружена значительная корреляция между бактериальным налетом и более высоким риском ЛИРД у пациентов, получавших циклоспорин или такролимус [12, 20, 21]. H. Lu et al. обнаружили в тканях десны пациентов с БКК-ассоциированным ЛИРД более высокую экспрессию рецепторов андрогенов, сопровождаемую высокими концентрациями коллагена I типа, что указывает на роль андрогенов в развитии данной патологии полости рта [22].

D. Lederman et al. в 1984 г. описали первые случаи БКК-индуцированной ЛИРД, в первую очередь связанные с нифедипином [23]. Затем в 1999 г. R. Marshall et al. описали патологическую гипертрофию десен, связанную с использованием других БКК, таких как верапамил, дилтиазем, амлодипин и фелодипин [24]. В 2005 г. P. Meisel et al. подчеркивают, что распространенность ЛИРД, вызванной БКК, варьирует в различных исследованиях от 10 до 20% [25]. По данным J. Ellis et al., наибольшая распространенность ЛИРД была обнаружена у пациентов, принимавших нифедипин (6,3%), что на сегодняшний день остается ведущей причиной этой патологии тканей пародонта при использовании БКК. В то же время авторы отмечают, что другие БКК, такие как амлодипин (1,7%) и дилтиазем (2,2%), обладали меньшей способностью вызывать ЛИРД [26]. Различная распространенность ЛИРД в группе БКК, по мнению J. Ellis et al., может быть следствием фармакокинетических характеристик, поскольку нифедипин более липофилен, поэтому он быстрее проходит через клеточные мембраны и имеет короткий период полувыведения, что позволяет ему достигать пиковых уровней в плазме, необходимых для запуска процессов изменений десен [26]. По данным L. Fattore, распространенность БКК-индуцированного ЛИРД для нифедипина составляет от 15 до 85% [27], что, по мнению авторов, означает наличие дополнительных факторов, влияющих на развитие патологической гиперплазии десен. Распространенность нифедипин-индуцированного разрастания десен, по данным D. Lederman, составляет от 30 до 50%, причем вероятность его развития у мужчин была в 3 раза выше [23]. По данным E. Nery, мужской пол, дозировка лекарств, курение, состояние пародонта, перенесенный инфаркт миокарда и одновременное применение диуретиков или противоэпилептических препаратов повышают риск развития данной патологии тканей пародонта [28]. Однако, по мнению W. Andrew, доза препарата зависит главным образом от фармакокинетики и фармакодинамики, считаясь ненадежным предиктором развития ЛИРД [29]. Большинство случаев БКК-индуцированной ЛИРД развиваются в первые шесть месяцев терапии, с наибольшей частотой в первый месяц, тогда как частота снижается при длительном применении. С другой стороны, исследование H. Hatahira et al. показало, что среднее время до начала заболевания составляет 262 дня, а для пациентов, у которых изменения развились позже, необходим долгосрочный мониторинг за состоянием тканей пародонта [11]. S. Pradhan подчеркивают, что ЛИРД реже возникает при использовании других антигипертензивных препаратов, таких как БРА, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и бета-блокаторы (ББ) [30]. Вариантом лечения у пациентов с риском развития ЛИРД или у тех, у кого он уже развился, является переход на БКК с лучшим профилем безопасности или другие антигипертензивные препараты.

По данным R. Lucas, ЛИРД, вызванный нифедипином, появляется через 1–9 мес. после введения препарата, и наиболее часто поражаемые участки включают вестибулярную переднюю часть десны обеих челюстей [31]. P. Trackman и A. Kantarci предложили многофакторный патогенез, включающий экологические, генетические, иммунологические и воспалительные факторы [32]. Межзубный сосочек становится более значительно увеличенным, за ним следует маргинальная и прикрепленная десна. M. Mishra было выдвинуто несколько гипотез, объясняющих явления разрастания десен. Взаимодействие между нифедипином и фибробластами десен, содержащими повышенное количество сульфатированных

мукополисахаридов, является предшественником основного вещества, что приводит к перепроизводству коллагена и внеклеточного основного вещества [33]. S. Barak et al. были выявлены генетически специфические предопределенные субпопуляции фибробластов, чувствительные к нифедипину и вызывающие увеличение продукции коллагена. Кроме того, доза нифедипина имела важное значение: его содержание в жидкости десневой борозды было в 15 и более раз выше, чем в плазме, что может усилить степень увеличения десны [34].

Амлодипин представляет собой дигидропиридиновый БКК третьего поколения, который используется для лечения как АГ, так и стенокардии. По данным M. Sucu et al., распространенность чрезмерного роста десен, связанного с амлодипином, составляет от 1,7 до 3,3% [35]. Хотя этиопатология этой нежелательной реакции не совсем ясна, уже были выдвинуты гипотезы о таких механизмах, как воспалительные и невоспалительные пути. По мнению D. Lautitano, невоспалительные механизмы включают дефектную активность коллагеназы из-за снижения поглощения фолиевой кислоты, блокаду синтеза альдостерона в коре надпочечников и последующее повышение уровня адренокортикотропного гормона, а также активацию фактора роста кератиноцитов [36]. A. Lafzi et al. подчеркивают, что воспалительный путь развивается в результате прямого токсического воздействия концентрированного лекарственного средства на жидкость десневой борозды и бактериальные бляшки, что приводит к усилению некоторых цитокиновых факторов, таких как трансформирующий фактор роста бета (TGF-β) [37]. В своей обзорной статье S. Gaur и R. Agnihotri подчеркивают, что разрастание десны обычно начинается с межзубных сосочков и чаще обнаруживается в переднем сегменте вестибулярных поверхностей, а в последующем десневые дольки, которые развиваются, могут иметь воспаленный или фиброзный характер в зависимости от степени сопутствующих факторов [38]. Авторы подчеркивают, что обычно фиброзное разрастание ограничивается прикрепленной десной, которая может продвигаться коронально и мешать эстетике, жеванию или речи [38]. Лечение разрастания десен, вызванного амлодипином, включает замену препарата и профилактику других факторов риска путем тщательного механического и химического контроля зубного налета. По мнению T. Nanda, хирургическое лечение разрастания рекомендуется в тех случаях, когда необходимо достичь эстетического и функционального результата [39].

Верапамил как БКК из группы фенилалкиламинов является эффективным профилактическим средством в кардиологии. По мнению C. Miller и D. Damn, ЛИРД является нечастым побочным эффектом верапамила, частота его распространенности, по данным C. Miller и D. Damm, составляет около 4,2% [40]. Гистологическая картина сходна с таковой, вызываемой фенитоином, циклоспорином, а также другими БКК. H. Pernu et al. подчеркивают, что гистологически увеличение десны, вызванное верапамилом, показывает выраженную васкуляризированность соединительной ткани, акантотический и утолщенный эпителий с длинными сетчатыми штифтами, содержащими дискератотические жемчужины с различным количеством субэпителиального воспалительного инфильтрата, что схоже с картиной ЛИРД, вызванного другими группами препаратов [41]. Отмена препарата обычно приводит к полной регрессии разрастания десен.

Лечение ЛИРД может быть консервативным или хирургическим с целью обеспечения удовлетворительного косметического результата и минимизации дискомфорта и боли. Нехирургические методы являются предпочтительным лечением, включая надлежащую гигиену полости рта и механическое удаление зубного налета, наряду с обязательным исключением препарата, вызвавшего ЛИРД. O. Fardal и H. Lygre пациентам с ЛИРД, вызванным приемом БКК, рекомендуют строгий режим гигиены полости рта [42]. Авторы подчеркивают, что, если возможно, всегда следует рассматривать возможность снижения дозы препарата или перехода на лекарственное средство с более низким потенциалом побочных эффектов. В этом случае полного улучшения можно ожидать через 1–8 нед., однако стойкое ЛИРД требует хирургического лечения, которое может включать гингивэктомию или пародонтальный лоскут [42]. Хотя рецидив ЛИРД после хирургического лечения авторами был зарегистрирован примерно у 40% пациентов, они все еще лечились вызывающим заболевание препаратом [42]. O. Fardal и H. Lygre отмечают, что прогноз при ЛИРД хороший, т. к. его можно успешно лечить и разрешать проблему отменой препаратов, вызывающих гипертрофию десны [42].

КРОВОТОЧИВОСТЬ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА

Активация тромбоцитов является ключевым моментом, определяющим выраженность нарушений кровоснабжения органов и тканей (сердце, головной мозг, периферические сосуды), поэтому Г. Гороховская и В. Юн отмечают, что антитромбоцитарная терапия является патогенетически обоснованным инструментом коррекции и профилактики клинических проявлений атеротромбоза [43]. По данным O. Doganay et al., лица, получающие терапию ацетилсалициловой кислотой (АСК), клопидогрелом, тиклопидином или тикагрелором в различных терапевтических дозах, не показывали статистически значимых различий в частоте кровотечений по сравнению с субъектами, не получающими антиагреганты [44]. J. Napenas et al. подчеркивают, что двойная антитромбоцитарная терапия, чаще всего АСК в сочетании с клопидогрелом, может представлять определенный риск послеоперационных кровотечений; однако эти геморрагические события можно безопасно лечить с помощью местных гемостатических мер [45]. Таким образом, имеющиеся данные не предполагают прекращение антиагрегантной терапии перед стоматологическими процедурами независимо от типа применяемой терапии (однократная или двойная антиагрегантная терапия) или выполняемой процедуры (удаление одного или нескольких зубов, безоперационная и хирургическая пародонтальная терапия и дентальные имплантации).

Антикоагулянты (также известные как антитромботические средства) предотвращают образование или рост тромбов. Они важны для людей с фибрилляцией предсердий, т. е. нерегулярным ритмом сердца, которая часто встречается при сердечной недостаточности. Антикоагулянты имеют жизненно важное значение, поскольку они предотвращают образование сгустков крови в левом предсердии.

Антагонисты витамина К. У пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты (антагонисты витамина К (АВК) – варфарин) и подвергающихся удалению зубов, незначительным стоматологическим процедурам и установке зубных имплантатов, риск кровотечения по сравнению с пациентами, которые прекращают терапию пероральными антикоагулянтами, по мнению Q. Shi et al., а также S. Yang et al., не увеличивается [46, 47]. У пациентов, продолжающих прием варфарина и подвергающихся либо незначительной стоматологической хирургии, либо другим процедурам с большим риском, по мнению J. Biedermann et al., может быть более высокий риск послеоперационного кровотечения [48], хотя C. Madrid и M. Sansz утверждают, что местные гемостатические агенты оказались эффективными [49].

Новые пероральные антикоагулянты. Данные по ведению пациентов, получающих терапию новыми пероральными антикоагулянтами (НОАК), находящихся на стоматологическом лечении, весьма ограниченны. По данным исследований E. Kwak, нет необходимости в прерывании терапии НОАК при большинстве стоматологических процедур из-за низкой частоты кровотечений, которые можно успешно лечить с помощью местных гемостатических мер [50]. По данным I. Miclotte et al., более высокая частота отсроченного кровотечения (2 дня и позже) у тех пациентов, которые не прекращают терапию НОАК [51].

Были предложены различные подходы к периоперационному ведению антикоагулянтной терапии. D. Perry et al. в 2007 г. рассмотрели рекомендации по периоперационному ведению варфарина и предложили прекратить медикаментозное лечение, если международное нормализованное отношение (МНО) составляет 4 или ниже для процедур с низким или средним риском кровотечения [52]. Однако, если МНО составляет 3,5 или выше, группа экспертов рекомендует стоматологам обратиться за советом и проконсультироваться с лечащим врачом. Ведение случаев высокого тромбоэмболического риска должно осуществляться совместно с медицинским работником, ответственным за терапию АВК [53]. После изучения рекомендаций по терапии НОАК и прямым антикоагулянтом J. Steffel et al. пришли к выводу, что для пародонтальных процедур с низким риском кровотечений прекращение приема антикоагулянтов не рекомендуется [54]. Эти процедуры могут быть выполнены через 18–24 ч после последнего приема (в зависимости от оценки функции почек для рассматриваемого лекарства), а затем возобновлены через 6 ч после лечения. Если планируется пародонтальная процедура со средним риском кровотечения, прекращение терапии должно быть согласовано с врачом, ответственным за и/или прописывающим антикоагулянтную терапию. Наконец, в случаях комбинированной антиагрегантной и антикоагулянтной терапии, которая относится к пациентам с самым высоким тромботическим и ишемическим риском (например, с постоянной формой фибрилляции предсердий или после острого инфаркта миокарда, а также недавнего коронарного стентирования), периодонтальные процедуры (с низким или средним риском кровотечения) и любые изменения в лекарствах следует обсудить и согласовать с ответственным медицинским специалистом [54, 55]. При плановых пародонтологических процедурах операцию следует отложить до стабилизации состояния после лечения и соответствующей консультации с врачом-специалистом.

СТАТИНЫ ПРИ БОЛЕЗНЯХ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА

Семейство статинов является безопасным и эффективным терапевтическим средством для лечения атеросклеротических ССЗ. Благодаря широкому спектру преимуществ для здоровья, а также их свойствам снижать уровень холестерина, статины в последнее время привлекли значительное внимание в качестве новой стратегии лечения ряда состояний, не связанных напрямую с нормализацией липидного профиля и профилактикой ССЗ. Статины оказывают разнообразное благотворное влияние на различные аспекты здоровья полости рта, включая их положительное влияние на костный метаболизм, их противовоспалительные и антиоксидантные свойства, а также их потенциальное влияние на эпителизацию и заживление ран. На протяжении последних десятилетий значимые результаты достигнуты с помощью статинов, подавляющих активность фермента – ГМГ-КоА-редуктазы, катализирующего начальную реакцию образования мевалоната из ГМГ-КоА, которые в современной клинической практике являются одной из наиболее часто назначаемых групп липиднижающих средств. Значительное увеличение частоты использования статинов стало возможным благодаря их высокой липиднижающей активности, способности оказывать влияние на снижение риска ССО. D. Rosenberg et al. в своей обзорной статье подчеркивают, что статины помимо липиднижающего действия обладают плейотропными (множественными) свойствами, включая противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты, а также способность стимулировать образование новой кости [56]. Недавно внимание пародонтологов привлек тот факт, что на фоне системного применения статинов увеличивалась минеральная плотность кости, снижалось количество переломов. Это, по мнению A. Cicek et al., происходило за счет торможения костной резорбции (блокада мевалонат-пути) и стимуляции остеогенеза кости путем повышения экспрессии костного морфогенетического белка (BMP-2) и, как следствие, остеобластической дифференцировки при формировании кости, усиления внутриклеточной мобилизации кальция, ускорения ангиогенеза. Эти возможности статинов открыли новое направление пародонтальной регенерации, т. к. используемые до

этого бифосфонаты лишь тормозили резорбцию кости и не способствовали костному ремоделированию [57]. В дальнейшем были выявлены противовоспалительный, иммуномодулирующий, антиоксидантный эффекты статинов, которые проявлялись независимо от гиполипидемии. K. Bertl et al. обнаружили, что статины снижают также и биомаркеры заболеваний пародонта [58]. По мнению F. Muniz et al., дополнительная терапия статинами улучшает эффект пародонтологического лечения [59]; однако часть этих данных основана на исследованиях на животных с экспериментально индуцированной БТП [58]. При исследовании на людях в основном использовали местный статин (гель) и имели короткий период наблюдения. В нескольких исследованиях была предпринята попытка оценить эффект перорального лечения низкими или средними дозами статинов. Однако они проводились небольшими группами, а время наблюдения не превышало пару месяцев [59]. Результаты ретроспективного когортного исследования B. Saver et al., свидетельствующие о том, что терапия статинами предотвращает потерю зубов, не были подтверждены после поправки на искажающие факторы [60]. В большом поперечном исследовании T. Saxlin et al. в Финляндии прием статинов был связан с повышенной вероятностью наличия зубов с углубленными пародонтальными карманами среди субъектов без кровоточивости десен и в меньшей степени среди субъектов без зубного налета, хотя была также обнаружена слабая отрицательная связь между приемом статинов и пародонтальной инфекцией у субъектов с зубным налетом или кровоточивостью десен [61]. По мнению P. Gomez-Fernandez, помимо первичного гиполипидемического действия статинов, известны следующие плейотропные свойства, не зависящие от гипохолестеринемического действия: 1) противовоспалительное и иммуномодулирующее, 2) антитромботическое и антипролиферативное, 3) уменьшение эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса и др. [62]. Поскольку статины ингибируют активацию медиаторов воспалительной реакции, таких как интерлейкин-1β (ИЛ-1β), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), логичным является использование этих препаратов для лечения различных воспалительных и аутоиммунных заболеваний. По данным R. Paumelle et al., статины снижают уровень металлопротеиназ и индуцируемый фермент синтазы оксида азота (iNOS) [63]. По мнению U. Balli et al., все эти действия связаны со способностью статинов модулировать пути передачи сигнала, которые активируют провоспалительные факторы транскрипции, такие как ядерный фактор каппа β (NF-κβ). Более того, статины могут способствовать дифференцировке остеобластов путем стимуляции костного морфогенетического белка 2 (BMP-2) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), помогая стимулировать образование костной ткани [64]. T. Maeda et al. подчеркивают, что остеобласты дифференцируются в ответ на несколько факторов, включая VEGF [65]. При экспрессии в остеобластах VEGF индуцирует активность щелочной фосфатазы и улучшает чувствительность к паратгормону [65]. По мнению A. Yamaguchi et al., BMP-2 является одним из наиболее мощных индукторов и стимуляторов дифференцировки остеобластов и формирования кости [66]. Авторы отмечают, что BMP-2 не только стимулирует дифференцировку клеток-предшественников остеогенеза в остеобласты, но и индуцирует дифференцировку неостеогенных клеток в клетки клона остеобластов [66]. По мнению T. Maeda et al., статины увеличивают транскрипцию BMP-2 и VEGF в остеобластах путем ингибирования пренилирования белков, тем самым способствуя образованию костей [65]. Из-за плейотропного, негиполипидемического действия статинов эти препараты потенциально могут быть использованы в качестве дополнительных терапевтических средств для лечения заболеваний пародонта [67]. Таким образом, традиционный подход к лечению пародонта может быть дополнен статинами для уменьшения воспаления пародонта и стимуляции образования костной ткани. Для достижения терапевтического эффекта лекарственные средства, действующие местно, должны обладать способностью проникать через биологические мембраны. Полярность препаратов определяет их способность получать доступ к рецепторам. L. Bracht et al. подчеркивают, что в этом отношении липофильные статины, такие как симвастатин и аторвастатин, обладают большей способностью проникать через клеточные мембраны путем пассивной диффузии и, таким образом, достигать своей цели [68]. Напротив, по мнению A. Pradeep et al., гидрофильные статины, такие как розувастатин, нуждаются в специфических переносчиках для проникновения в клетки [69].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При назначении лекарственной терапии пациентам с кардиоваскулярными заболеваниями необходимы междисциплинарный подход и сотрудничество интернистов, кардиологов, врачей общей практики со специалистами по стоматологии для предупреждения развития нежелательных лекарственных реакций со стороны тканей пародонта, что, в свою очередь, может стимулировать развитие и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии, в т. ч. и атеросклеротического генеза. Лечение лекарственно-индуцированной патологии тканей пародонта включает прекращение приема препарата и переход на препарат с лучшим профилем, улучшение гигиены полости рта и хирургическое удаление разросшихся тканей. Признание способности часто используемых лекарств кардиоваскулярного профиля вызывать патологические изменения со стороны тканей пародонта и их влияние на здоровье пациентов необходимо для раннего выявления и адекватного лечения этих осложнений, которые, в свою очередь, могут усугублять ССЗ. Наличие плейотропных эффектов у статинов и возможности их использования при БТП требуют дальнейших научных исследований.

Поступила / Received 22.07.2024
Поступила после рецензирования / Revised 15.08.2024
Принята в печать / Accepted 28.08.2024

Список литературы / References

1. Bascones-Martinez A, Munoz-Corcuera M, Bascones-Ilundain C. Side effects of drugs on the oral cavity. *Medicina Clínica*. 2015;144(3):126–131. https://doi.org/10.1016/j.medcli.2014.01.025.
2. Tan ECK, Lexomboon D, Sandborgh-Englund G, Haasum Y, Johnell K. Medications That Cause Dry Mouth As an Adverse Effect in Older People: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(1):76–84. https://doi.org/10.1111/jgs.15151.
3. Ouanounou A. Xerostomia in the Geriatric Patient: Causes, Oral Manifestations, and Treatment. *Compend Contin Educ Dent*. 2016;37(5):306–311. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27213776.
4. Habbab K, Moles D, Porter S. Potential oral manifestations of cardiovascular drugs. *Oral Dis*. 2010;16:769–773. https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2010.01686.x.
5. Eltas A, Kartalcı S, Eltas S, Dündar S, Uslu M. An assessment of periodontal health in patients with schizophrenia and taking antipsychotic medication. *Int J Dent Hyg*. 2013;11(2):78–83. https://doi.org/10.1111/j.1601-5037.2012.00558.x.
6. Katz J, Michalek S. Effect of immune T cells derived from mucosal or systemic tissue on host responses to Porphyromonas gingivalis.*Oral Microbiol. Immunol*. 1998;13:73–80. https://doi.org/10.1111/j.1399-302X.1998.tb00716.x.
7. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T et al. Angiotensin II type 1 receptor antagonist decreases plasma levels of tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and soluble adhesion molecules in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(3):714–721. https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00594-x.
8. Marques-Vidal P, Vollenweider P, Waeber G. Angiotensin receptor blockers are not associated with reduced inflammatory markers in the general population. *J Hypertens*. 2015;33:2173–2178. https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000683.
9. Ustaoğlu G, Erdal E, Karaş Z. Influence of different anti-hypertensive drugs on gingival overgrowth: A cross-sectional study in a Turkish population. *Oral Dis*. 2021;27(5):1313–1319. https://doi.org/10.1111/odi.13655.
10. Livada R, Shiloah J. Calcium channel blocker-induced gingival enlargement. *J Hum Hypertens*. 2014;28(1):10–14. https://doi.org/10.1038/jhh.2013.47.
11. Hatahira H, Abe J, Hane Y, Matsui T, Sasaoka S, Motooka Y et al. Drug-induced gingival hyperplasia: a retrospective study using spontaneous reporting system databases. *J Pharm Health Care Sci*. 2017;3:19. https://doi.org/10.1186/s40780-017-0088-5.
12. Somacarrera M, Hernández G, Acero J, Moskow B.S. Factors related to the incidence and severity of cyclosporin-induced gingival overgrowth in transplant patients. A longitudinal study. *J Periodonto*. l994;65(7):671–675. https://doi.org/10.1902/jop.1994.65.7.671.
13. Sabarudin M, Taib H. Drug-influenced Gingival Enlargement: Overview of the Clinical Features and Assessment Methods. *J Dentists*. 2019;7:1–7. https://doi.org/10.12974/2311-8695.2019.07.1.
14. Rapone B, Ferrara E, Santacroce L, Cesarano F, Arazzi M, Liberato LD et al. Periodontal Microbiological Status Influences the Occurrence of Cyclosporine-A and Tacrolimus-Induced Gingival Overgrowth. *Antibiotics*. 2019;8(3):124. https://doi.org/10.3390/antibiotics8030124.
15. Meisel P, Giebel J, Kunert-Keil C, Dazert P, Kroemer H, Kocher T. MDR1 gene polymorphisms and risk of gingival hyperplasia induced by calcium antagonists. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;79(1):62–71. https://doi.org/10.1016/j.clpt.2005.09.008.
16. Dongari-Bagtzoglou A. Research, Science and Therapy Committee, American Academy of Periodontology. Drug-associated gingival enlargement. *J Periodontol*. 2004;75(10):1424–1431. https://doi.org/10.1902/jop.2004.75.10.1424.
17. Bajkovec L, Mrzljak A, Likic R, Alajbeg I. Drug-induced gingival overgrowth in cardiovascular patients. *World J Cardiol*. 2021;13(4):68–75. https://doi.org/10.4330/wjc.v13.i4.68.
18. Duncan M, Berman B. Stimulation of collagen and glycosaminoglycan production in cultured human adult dermal fibroblasts by recombinant human interleukin-6. *J Invest Dermatol*. 1991;97(4):686–692. https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12483971.
19. Goriuc A, Foia L, Minea B, Luchian A, Surdu A, Toma V et al. Drug-induced gingival hyperplasia – experimental model. *Rom J Morphol Embryol*. 2017;58(4):1371–1376. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29556630.
20. Deliliers G, Santoro F, Polli N, Bruno E, Fumagalli L, Risciotti E. Light and electron microscopic study of cyclosporin A-induced gingival hyperplasia. *J Periodontol*. 1986;57(12):771–775. https://doi.org/10.1902/jop.1986.57.12.771.
21. Ellis J, Seymour R, Taylor J, Thomason J. Prevalence of gingival overgrowth in transplant patients immunosuppressed with tacrolimus. *J Clin Periodontol*. 2004;31(2):126–131. https://doi.org/10.1111/j.0303-6979.2004.00459.x.
22. Lu HK, Tseng CC, Lee YH, Li CL, Wang LF. Flutamide inhibits nifedipine- and interleukin-1 beta-induced collagen overproduction in gingival fibroblasts. *J Periodontal Res*. 2010;45(4):451–457. https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2009.01255.x.
23. Lederman D, Lumerman H, Reuben S, Freedman P. Gingival hyperplasia associated with nifedipine therapy. Report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1984;57(6):620–622. https://doi.org/10.1016/0030-4220(84)90283-4.
24. Marshall R, Bartold P. A clinical review of drug-induced gingival overgrowths. *Aust Dent J*. 1999;44(4):219–232. https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.1999.tb00224.x.
25. Meisel P, Schwahn C, John U, Kroemer H, Kocher T. Calcium antagonists and deep gingival pockets in the population-based SHIP study. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;60(5):552–559. https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02485.x.
26. Ellis J, Seymour R, Steele J, Robertson P, Butler T, Thomason JM. Prevalence of gingival overgrowth induced by calcium channel blockers: a community-based study. *J Periodontol*. 1999;70(1):63–67. https://doi.org/10.1902/jop.1999.70.1.63.
27. Fattore L, Stablein M, Bredfeldt G, Semla T, Moran M, Doherty-Greenberg JM. Gingival hyperplasia: a side effect of nifedipine and diltiazem. *Spec Care Dentist*. 1991;11(3):107–109. https://doi.org/10.1111/j.1754-4505.1991.tb00828.x.
28. Nery EB, Edson RG, Lee KK, Pruthi VK, Watson J. Prevalence of nifedipine-induced gingival hyperplasia. *J Periodontol*. 1995;66(7):572–578. https://doi.org/10.1902/jop.1995.66.7.572.
29. Andrew W, Evelyn W, Francis M, Mark J, Mark C. Pattern of Gingival Overgrowth among Patients on Antihypertensive Pharmacotherapy at a Nairobi Hospital in Kenya. *Open J Stomato*. 2014;4(4):169–173. https://doi.org/10.4236/ojst.2014.44025.
30. Pradhan S, Mishra P. Gingival enlargement in antihypertensive medication. *JNMA*. 2009;48(174):149–152. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20387357.
31. Lucas R, Howell L, Wall B. Nifedipine-induced gingival hyperplasia. A histochemical and ultrastructural study. *J Periodontol*. 1985;56(4):211–215. https://doi.org/10.1902/jop.1985.56.4.211.
32. Trackman P, Kantarci A. Molecular and clinical aspects of drug-induced gingival overgrowth. *J Dent Res*. 2015;94(4):540–546. https://doi.org/10.1177/0022034515571265.
33. Mishra M, Khan Z, Mishra S. Gingival overgrowth and drug association: A review. *Indian J Med Sci*. 2011;65(2):73–82. https://doi.org/10.4103/0019-5359.103971.
34. Barak S, Engelberg I, Hiss J. Gingival hyperplasia caused by nifedipine. Histopathologic findings. *J Periodontol*. 1987;58(9):639–642. https://doi.org/10.1902/jop.1987.58.9.639.
35. Sucu M, Yuce M, Davutoglu V. Amlodipine-induced massive gingival hypertrophy. *Can Fam Physician*. 2011;57(4):436–437. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3076474.
36. Lauritano D, Lucchese A, Di Stasio D, Della F, Cura F, Palmieri A, Carinci F. Molecular Aspects of Drug-Induced Gingival Overgrowth: An In Vitro Study on Amlodipine and Gingival Fibroblasts. *Int J Mol Sci*. 2019;20(8):2047. https://doi.org/10.3390/ijms20082047.
37. Lafzi A, Farahani R, Shoja M. Amlodipine-induced gingival hyperplasia. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006;11(6):E480–E482. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17072250.
38. Gaur S, Agnihotri R. Is dental plaque the only etiological factor in Amlodipine induced gingival overgrowth? A systematic review of evidence. *J Clin Exp Dent*. 2018;10(6):e610-e619. https://doi.org/10.4317/jced.54715.
39. Nanda T, Singh B, Sharma P, Arora K. Cyclosporine A and amlodipine induced gingival overgrowth in a kidney transplant recipient: Case presentation with literature review. *BMJ Case Repor*t. 2019;12(5):e229587. https://doi.org/10.1136/bcr-2019-229587.
40. Miller C, Damm D. Incidence of verapamil-induced gingival hyperplasia in a dental population. *J Periodontol*. 1992;63(5):453–456. https://doi.org/10.1902/jop.1992.63.5.453.
41. Pernu H, Oikarinen K, Hietanen J, Knuuttila M. Verapamil-induced gingival overgrowth: A clinical, histologic, and biochemic approach. *J Oral Pathol Med*. 1989;18(7):422–425. https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1989.tb01576.x.
42. Fardal Ø, Lygre H. Management of periodontal disease in patients using calcium channel blockers – gingival overgrowth, prescribed medications, treatment responses and added treatment costs. *J Clin Periodontol*. 2015;42(7):640–646. https://doi.org/10.1111/jcpe.12426.
43. Гороховская ГН, Юн ВЛ. Антитромбоцитарная терапия: современное представление и комплексный подход к проблеме атеротромбоза. *РМЖ*. 2013;(34):1737. Режим доступа: www.rmj.ru/articles/khirurgiya/Antitrombocitarnaya_terapiya_sovremennoe_predstavlenie_i_kompleksnyy_podhod_k_probleme_aterotromboza/#ixzz7dAwgDDZF.
Gorokhovskaya G, Yun V. Antiplatelet therapy: a modern view and an integrated approach to the problem of atherothrombosis. breast cancer. *RMJ*. 2013;(34):1737. (In Russ.) Available at: www.rmj.ru/articles/khirurgiya/Antitrombocitarnaya_terapiya_sovremennoe_predstavlenie_i_kompleksnyy_podhod_k_probleme_aterotromboza/#ixzz7dAwgDDZF.
44. Doganay O, Atalay B, Karadag E, Aga U, Tugrul M. Bleeding frequency of patients taking ticagrelor, aspirin, clopidogrel, and dual antiplatelet therapy after tooth extraction and minor oral surgery. *J Am Dent Assoc*. 2018;149(2):132–138. https://doi.org/10.1016/j.adaj.2017.09.052.
45. Napenas J, Hong C, Brennan M, Furney S, Fox P, Lockhart P. The frequency of bleeding complications after invasive dental treatment in patients receiving single and dual antiplatelet therapy. *J Am Dent Assoc*. 2009;140(6):690–695. https://doi.org/10.14219/jada.archive.2009.025.
46. Shi Q, Xu J, Zhang T, Zhang B, Liu H. Post-operative Bleeding Risk in Dental Surgery for Patients on Oral Anticoagulant Therapy: A Meta-analysis of Observational Studies. *Front Pharmacol*. 2017;8:58. https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00058.

47. Yang S, Shi Q, Liu J, Li J, Xu J. Should oral anticoagulant therapy be continued during dental extraction? A meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2016;16(1):81. https://doi.org/10.1186/s12903-016-0278-9.
48. Biedermann J, Rademacher W, Hazendonk H, van Diermen D, Leebeek F, Rozema F, Kruip M. Predictors of oral cavity bleeding and clinical outcome after dental procedures in patients on vitamin K antagonists. A cohort study. *Thromb Haemost.* 2017;117(7):1432–1439. https://doi.org/10.1160/TH17-01-0040.
49. Madrid C, Sanz M. What influence do anticoagulants have on oral implant therapy? A systematic review. *Clinical Oral Implants Research*. 2019;20(4):96–106. https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2009.01770.x.
50. Kwak E, Nam S, Park K., Kim S., Huh J, Park W. Bleeding related to dental treatment in patients taking novel oral anticoagulants (NOACs): a retrospective study. *Clin Oral Investig*. 2019;23(1):477–484. https://doi.org/10.1007/s00784-018-2458-2.
51. Miclotte I, Vanhaverbeke M, Agbaje J, Legrand P, Vanassche T, Verhamme P, Politis C. Pragmatic approach to manage new oral anticoagulants in patients undergoing dental extractions: a prospective case-control study. *Clinical Oral Investigations*. 2017;21(7):2183–2188. https://doi.org/10.1007/s00784-016-2010-1.
52. Perry D, Noakes T, Helliwell P. British Dental Society. Guidelines for the management of patients on oral anticoagulants requiring dental surgery. *British Dental Journal*. 2007;203:389–393. https://doi.org/10.1038/bdj.2007.892.
53. Valgimigli M, Bueno H, Byrne R, Collet J, Costa F, Jeppsson A et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53(1):34–78. https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx334.
54. Steffel J, Verhamme P, Potpara T, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary. *Europace*. 2018;20(8):1231–1242. https://doi.org/10.1093/europace/euy054.
55. Steffel J, Verhamme P, Potpara T, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330–1393. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136.
56. Rosenberg D, Vega M, Chaparro A, Kernitsky J, Andrade C, Violant D, Nart J. Association between the use of statins and periodontal status: a review. *Clin Periodoncia Implantol Rehabil*. 2019;12(1):36–42. https://doi.org/10.4067/S0719-01072019000100041.
57. Cicek A, Ilarslan Y, Erman B, Sarkarati B, Tezcan I, Karabulut E et al. Statins and IL-1β, IL-10, and MPO Levels in Gingival Crevicular Fluid: Preliminary Results. *Inflammation*. 2016;39:1547–1557. https://doi.org/10.1007/s10753-016-0390-7.
58. Bertl K, Steiner I, Pandis N, Buhlin K, Klinge B, Stavropoulos A. Statins in nonsurgical and surgical periodontal therapy. A systematic review and meta-analysis of preclinical in vivo trials. *J Periodontal Res*. 2018;53(3):267–287. https://doi.org/10.1111/jre.12514.
59. Muniz FWMG, Taminski K, Cavagni J, Celeste RK, Weidlich P, Rösing CK. The effect of statins on periodontal treatment-a systematic review with meta-analyses and meta-regression. *Clin Oral Investig*. 2018;22(2):671–687. https://doi.org/10.1007/s00784-018-2354-9.
60. Saver B, Hujoel P, Cunha-Cruz J, Maupome G. Are statins associated with decreased tooth loss in chronic periodontitis? *J Clin Periodontol*. 2007;34(3):214–219. https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2006.01046.x.
61. Saxlin T, Suominen-Taipale L, Knuuttila M, Alha P, Ylöstalo P. Dual effect of statin medication on the periodontium. *J Clin Periodontol*. 2009;36(12):997–1003. https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2009.01484.x.
62. Gómez-Fernández P. Estatinas y efectos beneficiosos. *Medicina Clinica*. 2005;125(15):578–579. https://doi.org/10.1157/13080660.
63. Paumelle R, Blanquart C, Briand O, Barbier O, Duhem C, Woerly G et al. Acute antiinflammatory properties of statins involve peroxisome proliferator-activated receptor-alpha via inhibition of the protein kinase C signaling pathway. *Circ Res*. 2006;98(3):361–369. https://doi.org/10.1161/01.RES.0000202706.70992.95.
64. Balli U, Keles GC, Cetinkaya BO, Mercan U, Ayas B, Erdogan D. Assessment of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-9 in the periodontium of rats treated with atorvastatin. *J Periodontol*. 2014;85(1):178–187. https://doi.org/10.1902/jop.2013.130018.
65. Maeda T, Kawane T, Horiuchi N. Statins augment vascular endothelial growth factor expression in osteoblastic cells via inhibition of protein prenylation. *Endocrinology*. 2003;144(2):681–692. https://doi.org/10.1210/en.2002-220682.
66. Yamaguchi A, Komori T, Suda T. Regulation of osteoblast differentiation mediated by bone morphogenetic proteins, hedgehogs, and Cbfa1. *Endocr Rev*. 2000;21(4):393–411. https://doi.org/10.1210/edrv.21.4.0403.
67. Liu C, Wu Z, Sun H. The effect of simvastatin on mRNA expression of transforming growth factor-beta1, bone morphogenetic protein-2 and vascular endothelial growth factor in tooth extraction socket. *Int J Oral Sci*. 2009;1(2):90–98. https://doi.org/10.4248/ijos.08011.
68. Bracht L, Caparroz-Assef SM, Magon T, Ritter A, Cuman R, Bersani-Amado C. Topical anti-inflammatory effect of hypocholesterolaemic drugs. *J Pharm Pharmacol*. 2011;63(7):971–975. https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2011.01302.x.
69. Pradeep A, Karvekar S, Nagpal K, Patnaik K, Guruprasad C, Kumaraswamy K. Efficacy of locally delivered 1.2% rosuvastatin gel to non-surgical treatment of patients with chronic periodontitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Periodontol*. 2015;86(6):738–745. https://doi.org/10.1902/jop.2015.140631.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **А.И. Сабирова**
Написание текста – **А.И. Сабирова**
Сбор и обработка материала – **А.И. Сабирова, О.О. Каршина, И.С. Сабиров**
Редактирование – **О.О. Каршина, И.С. Сабиров**
Утверждение окончательного варианта статьи – **О.О. Каршина, И.С. Сабиров**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Aziza I. Sabirova**
Text development – **Aziza I. Sabirova**
Collection and processing of material – **Aziza I. Sabirova, Olesya O. Karshina, Ibragim S. Sabirov**
Editing – **Olesia O. Karshina, Ibragim S. Sabirov**
Approval of the final version of the article – **Olesya O. Karshina, Ibragim S. Sabirov**

Информация об авторах:

Сабирова Азиза Ибрагимовна, к.м.н., доцент, кафедра хирургической стоматологии, Кыргызско-Российский Славянский университет имени первого президента РФ Б.Н. Ельцина; 720000, Кыргызстан, Бишкек, ул. Киевская, д. 44; azizasabirova@bk.ru
Каршина Олеся Олеговна, старший преподаватель, кафедра терапии №2, специальность «Лечебное дело», Кыргызско-Российский Славянский университет имени первого президента РФ Б.Н. Ельцина; 720000, Кыргызстан, Бишкек, ул. Киевская, д. 44; karshinapoliklinika@mail.ru
Сабиров Ибрагим Самижонович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии №2, специальность «Лечебное дело», Кыргызско-Российский Славянский университет имени первого президента РФ Б.Н. Ельцина; 720000, Кыргызстан, Бишкек, ул. Киевская, д. 44; sabirov_is@mail.ru

Information about the authors:

Aziza I. Sabirova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Operative Dentistry, Kyrgyz Russian Slavic University named after the First President of Russia B.N. Eltsin; 44, Kievskaya St., Bishkek, 720000, Kyrgyzstan; azizasabirova@bk.ru
Olesya O. Karshina, Senior Lecturer, Department of Therapy No. 2, Specialty "General Medicine", Kyrgyz Russian Slavic University named after the First President of Russia B.N. Eltsin; 44, Kievskaya St., Bishkek, 720000, Kyrgyzstan; karshinapoliklinika@mail.ru
Ibragim S. Sabirov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head Department of Therapy No. 2, Specialty "General Medicine", Kyrgyz Russian Slavic University named after the First President of Russia B.N. Eltsin; 44, Kievskaya St., Bishkek, 720000, Kyrgyzstan; sabirov_is@mail.ru